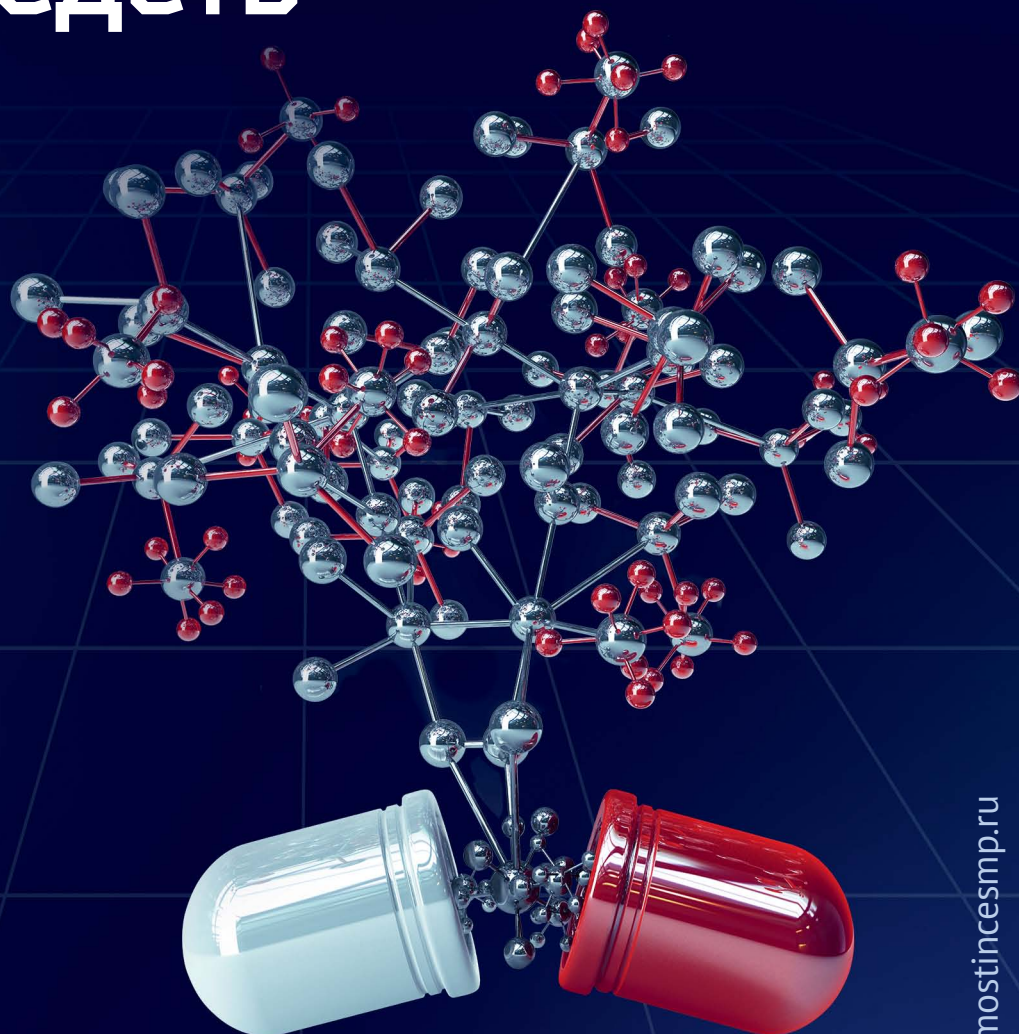


Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Вопросы изучения лекарственного растительного сырья:
теоретические и прикладные аспекты

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Рекомендации органов Евразийской экономической комиссии, регулирующие обращение лекарственных средств растительного происхождения



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16.04.2019 № 59 «О классификаторе лекарственного растительного сырья».



Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 23.04.2019 № 13 «О Правилах составления группировочных наименований лекарственных препаратов» (Раздел VII. Составление группировочных наименований лекарственных растительных препаратов).



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.02.2019 № 6 «О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты».



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 24 «О Руководстве по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов».



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.05.2021 № 8 «О Руководстве по оценке качества лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья)».



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.12.2021 № 169 «Об утверждении требований к исследованию стабильности растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов».



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического Союза» (Приложение № 7 «Требования к производству лекарственных растительных препаратов»).



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.05.2022 № 20 «О Руководстве по указанию наименования и содержания лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыше) и маркировке лекарственного растительного препарата».

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru/activity/normativnye-pravovye-akty-ls/>





Уважаемые читатели!

Более 40% лекарственных препаратов на мировом фармацевтическом рынке – растительного происхождения. Их эффективность обусловлена природным уникальным сочетанием отдельных групп биологически активных веществ. Богатство флоры Российской Федерации и ее отдельных регионов, а также опыт традиционной медицины открывают поистине неограниченные возможности для поиска и получения новых отечественных лекарственных растительных препаратов. Это касается видов растительного сырья как издавна применяемых, так и новых, систематиче-

ские исследования которых только начинаются. Научные направления поиска имеют разные точки приложения (вектор): рациональная терминология, взаимосвязь комплекса действующих веществ и спектра фармакологической активности, методики и методы анализа, совершенствование технологии получения лекарственных препаратов и другие. В фокус всестороннего научного интереса сегодня попали соединения из класса фенилпропаноидов – гидроксикоричные кислоты: от методов определения в растительном сырье до приемов обогащения ими лекарственных растительных препаратов. Все они, безусловно, важны для получения отечественных эффективных и безопасных лекарственных средств надлежащего качества.

В данный выпуск журнала включены статьи, касающиеся различных аспектов изучения лекарственных препаратов растительного происхождения с особым акцентом на новых перспективных видах растительного сырья. Уверена, что эти публикации послужат дополнительным стимулом для исследователей в их поисковой работе.

*Искренне ваша,
главный редактор*

**Косенко
Валентина Владимировна**

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна,
канд. фарм. наук

Шеф-редактор:

Федотова Ольга Федоровна
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор:

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц.

Ответственный редактор тематического выпуска:

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, проф.

Научные редакторы:

Молчан Нина Валерьевна, канд. фарм. наук
Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Балтина Любовь Александровна

Адрес учредителя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-41, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 1999 году.

Выходит шесть раз в год.

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных:

Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED, его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, ЭБС ЛАНЬ, Соционет, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 0,5.

Входит 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 (категория К1).

В журнале освещаются передовые достижения по вопросам стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологичные методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых соответствует медицинским, фармацевтическим и химическим отраслям науки и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств;
- Фармацевтическая химия, фармакогнозия;
- Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 (CC BY 4.0)

Подписано в печать:	18.04.2024
Дата выхода в свет	03.05.2024
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» – 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2024

Редакционная коллегия

Главный редактор

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Рождественский Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Астапенко Елена Михайловна, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

Дмитриев Виктор Александрович, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва, Россия)

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Елизарова Ольга Сергеевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сьюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент (Москва, Россия)

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Потанина Ольга Георгиевна, д-р фарм. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Регистрация	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г.
Исполнитель	ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография	ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514
Тираж	150 экз. Цена свободная

Regulatory Research and Medicine Evaluation

Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya
Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

Founder and publisher:

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Editor-in-Chief:

Valentina V. Kosenko,
Cand. Sci. (Pharm.)

Managing Editor:

Olga F. Fedotova
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Executive Editor:

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Guest Editor for the Special Issue:

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof.

Science Editors:

Nina V. Molchan, Cand. Sci. (Pharm.)
Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.)

Editor:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor:

Liubov A. Baltina

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18
(ext. 63-41, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

Founded in 1999.

Published six times per year.

This is an open access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), Russian Science Citation Index (RSCI), and RUSMED, with the archive included in major aggregator databases, such as WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Scholar, CyberLeninka, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lan' ELS, Socionet, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 0.5.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees (Category K1).

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, and approaches to the evaluation of medicinal products, including assessment of medicine interchangeability. It discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology and clinical medicine, and rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, brief communications, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing;
- Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy;
- Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology.

www.vedomostincesmp.ru

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript
The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0)

Passed for printing:	18.04.2024
Date of publication:	03.05.2024
Subscription codes	Pressa Rossii catalogue: 57942
	Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2024

Editorial Board

Editor-in-Chief

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board Members

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan Medical University (Kazan, Russia)

Olga S. Elizarova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Susanne Keitel, Ph.D. (Bonn, Germany)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof. (Moscow, Russia)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Research-and-manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Olga G. Potanina, Dr. Sci. (Pharm.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Registration	The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022
Contract publisher	NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office	Triada Publishing House: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034
Print run	150 copies. Free price

Содержание

Том 14, №2 2024

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		ВОПРОСЫ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ
		АВТОРИТЕТНОЕ МНЕНИЕ
<i>Н.И. Сидельников</i>	128	Актуальные направления изучения перспективных видов лекарственных растений
		ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ
<i>Е.М. Рычихина</i>	132	Действия производителей растительных и других широко востребованных лекарственных препаратов в рамках регистрационных процедур по праву ЕАЭС: практические рекомендации
		ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ
<i>Л.Н. Фролова, Е.Л. Ковалева, В.В. Шелестова, В.Ю. Кутейников, Н.Г. Оленина</i>	138	Проблемы формирования группировочных наименований лекарственных растительных препаратов
		СОСТАВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
<i>А.В. Требухов, Л.Г. Дворникова, М.В. Горячева, Т.С. Малолеткина</i>	159	Химический состав и перспективы применения в медицинской практике побегов курильского чая (<i>Pentaphylloides fruticosa</i> (L.) O. Schwarz): обзор
<i>В.В. Чевидадзе, Д.О. Боков, И.В. Гравель, И.А. Самылина</i>	171	Исследование элементного состава грудного сбора № 2 и его компонентов
		ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ
<i>Е.В. Компанцева, А.Ю. Айрапетова, А.С. Саушкина</i>	181	Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом. Часть 1. Прямая спектрофотометрия (обзор)
<i>Е.В. Компанцева, А.С. Саушкина, А.Ю. Айрапетова</i>	196	Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом. Часть 2. Определение гидроксикоричных кислот в присутствии полифенольных соединений (обзор)
		ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО
<i>Р.И. Лукашов, Н.С. Гурина</i>	207	Влияние обезжиривания эхинацеи пурпурной травы на экстракцию гидроксикоричных кислот
		КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
<i>О.А. Матвеева, Е.Л. Ковалева, А.А. Пономаренко</i>	217	Оценка и контроль органических примесей в лекарственных средствах: обзор
		ПРОГРАММЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
<i>А.И. Губенко, О.Ю. Иванова</i>	228	Рекомендации по разработке лекарственных препаратов для неспецифической химиопрофилактики гриппа

Contents

Volume 14, No. 2 2024

MAIN TOPIC:		RESEARCH ON HERBAL DRUGS: THEORY AND PRACTICE
		AUTHORITATIVE OPINION
<i>N.I. Sidelnikov</i>	128	Current Trends in the Study of Promising Medicinal Plant Species
		EXPERT OPINION
<i>E.M. Rychikhina</i>	132	Actions of the Manufacturers of Herbal and Other High-Demand Medicinal Products According to the EAEU Authorisation Procedures: Practical Recommendations
		PHARMACEUTICAL TERMINOLOGY
<i>L.N. Frolova, E.L. Kovaleva, V.V. Shelestova, V.Yu. Kuteynikov, N.G. Olenina</i>	138	Challenges Associated with Forming Generic Names for Herbal Medicinal Products
		COMPOSITION AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
<i>A.V. Trebukhov, L.G. Dvornikova, M.V. Goryacheva, T.S. Maloletkina</i>	159	Chemical Composition and Clinical Potential of Shrubby Cinquefoil (<i>Pentaphylloides fruticosa</i> (L.) O. Schwarz) Shoots: A Review
<i>V.V. Chevadaev, D.O. Bokov, I.V. Gravel, I.A. Samylina</i>	171	Study of the Elemental Composition of Pectoral Species No. 2 and Its Components
		INSTRUMENTAL METHODS
<i>E.V. Kompantseva, A.Yu. Ayrapetova, A.S. Saushkina</i>	181	Spectrophotometric Determination of Hydroxycinnamic Acids in Herbal Drugs. Part 1. Direct Spectrophotometry (Review)
<i>E.V. Kompantseva, A.S. Saushkina, A.Yu. Ayrapetova</i>	196	Spectrophotometric Determination of Hydroxycinnamic Acids in Herbal Drugs. Part 2. Determination of Hydroxycinnamic Acids in the Presence of Polyphenolic Compounds (Review)
		PHARMACEUTICAL MANUFACTURING
<i>R.I. Lukashou, N.S. Gurina</i>	207	Effect of <i>Echinacea purpurea</i> Herb Defatting on the Extraction of Hydroxycinnamic Acids
		QUALITY CONTROL
<i>O.A. Matveeva, E.L. Kovaleva, A.A. Ponomarenko</i>	217	Assessment and Control of Organic Impurities in Medicinal Products: A Review
		CLINICAL TRIAL PROGRAMMES
<i>A.I. Gubenko, O.Yu. Ivanova</i>	228	Recommendations for the Clinical Development of Medicinal Products for Non-specific Influenza Chemoprophylaxis



Н.И. Сидельников

Актуальные направления изучения перспективных видов лекарственных растений

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»,
ул. Грина, д. 7, Москва, 117216, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В интервью представлено мнение директора ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР) академика РАН Николая Ивановича Сидельникова о современном состоянии отрасли лекарственного растениеводства, поиске и изучении источников лекарственного растительного сырья, разработке лекарственных средств растительного происхождения. ФГБНУ ВИЛАР проводит комплексные научные исследования лекарственных растений, начиная от ресурсоведческих работ по рациональному природопользованию, разработки агротехнологий, поиска биологически активных веществ, доклинических фармакологических и токсикологических исследований до разработки технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственное растениеводство; лекарственные растительные средства; лекарственные растительные препараты; лекарственные растения

Для цитирования: Сидельников Н.И. Актуальные направления изучения перспективных видов лекарственных растений. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):128–131. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-128-131>

Nikolay I. Sidelnikov

Current Trends in the Study of Promising Medicinal Plant Species

All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
7 Grin St, Moscow 117216, Russian Federation

ABSTRACT

This publication presents the views of Nikolay I. Sidelnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, on the current developments in the cultivation of medicinal plants, the search for and study of herbal drug sources, and the development of herbal medicinal products. The All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants carries out comprehensive studies of medicinal plants, including the evaluation of natural resources in the context of environmental management, the development of agricultural technologies, the search for biologically active substances, preclinical pharmacology and toxicity studies, and the development of technologies for the production of active substances and medicinal.

Keywords: herbal drugs; cultivation of medicinal plants; herbal medicines; herbal medicinal products; medicinal plants

For citation: Sidelnikov N.I. Current trends in the study of promising medicinal plant species. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):128–131. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-128-131>

© Н.И. Сидельников, 2024



Николай Сидельников:
«От растения до препарата для пациента»

Nikolay I. Sidelnikov:
**“From a plant to a medicinal product
for a patient”**

– Уважаемый Николай Иванович, вы возглавляете единственный в Российской Федерации научно-исследовательский институт, проводящий комплексные научные исследования лекарственных растений. Какие исследования и работы особенно актуальны для возрождения отечественного лекарственного растениеводства и превращения его в отрасль с импортозамещающим и экспортным потенциалом?

Действительно, отечественная отрасль лекарственного растениеводства в настоящее время находится не на должном уровне. И одной из причин является ликвидация государственной структуры, которая ведала всеми вопросами, связанными с заготовкой, выращиванием, переработкой, контролем качества лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе. Работа эта велась в тесном сотрудничестве с научно-исследовательскими учреждениями, в том числе с ФГБНУ ВИЛАР, который был головным научным учреждением и имел 16 зонально-опытных станций в разных географических зонах. 36 совхозов выращивали лекарственные культуры, которые обеспечивали не только производственные предприятия по выпуску растительных лекарственных средств, но и экспорт качественного растительного сырья.

Так, к примеру, для сравнения: в 90-х годах прошлого столетия посевы лекарственных культур в специализированных совхозах страны составляли более 100 тыс. га, на которых было произведено 24 300 т лекарственного растительного сырья, заготовлено дикорастущих лекарственных растений 39 500 т. А уже в 2000 г. произведено на полях 2600 т, дикорастущих растений заготовлено 12 000 т.

В 2022 г., по данным Росстата, площадь посевов лекарственных растений в России составила 9900 га. Произведено в том же 2022 г. 7900 т

лекарственного растительного сырья. А потребность российского рынка в лекарственном растительном сырье составляет более 100 тыс. т в год, включая эфирномасличные растения. Потребность только в лекарственных растениях составляет около 50 тыс. т в год.

Вот и получается, что Россия вынуждена закупать ромашку, мяту и календулу в Египте, Индии, Польше; чернику и растительные экстракты привозят из Китая; из Узбекистана, Туркменистана и Киргизии — корень солодки; траву ортосифона (почечного чая) — из Индонезии, лист сенны (кассии остролистной) — из Индии и Непала; лист эвкалипта — из Абхазии, Египта и Китая. Одним из крупнотоннажных видов импортируемого сырья являются плоды шиповника. Поступают к нам как из стран ближнего зарубежья (Узбекистана, Таджикистана, Молдавии), так и из Южной Америки (Чили) плоды боярышника; листья мяты, лист березы, корень лопуха и одуванчика, корневище с корнями валерианы, траву хвоща полевого и сушеницы топяной, плоды боярышника — из Китая. А ведь это традиционно выращиваемые у нас культуры.

В то же время ежегодный экспорт лекарственного растительного сырья из России в настоящее время составляет около 2 тыс. т. В основном это редкие и востребованные виды, такие как родиола розовая, левзея, которые занесены в Красную книгу.

Согласно принятой в 2017 г. дорожной карте HealthNet «Превентивная медицина» государственного Агентства стратегических инициатив к 2035 году Россия ежегодно должна экспортировать не менее 1 млн т препаратов и субстанций из лекарственного растительного сырья на общую сумму более 40 млрд \$ — это в 500 с лишним раз больше, чем сейчас, и в 10 раз больше, чем в СССР. Для их выращивания и переработки должны быть созданы 25 агропарков, привлечено

300 тыс. фермерских хозяйств и кооперативов. Только в 2017–2018 гг. на финансирование этой программы предусматривалось выделение более 14 млрд рублей из федерального бюджета, но до сегодняшнего дня на осуществление этого проекта денег не выделено.

Поэтому сегодня на государственном уровне необходимо восстановить эту цепочку тесного взаимодействия: научно-исследовательские организации – Минсельхоз – Минздрав – Минпромторг – Минобрнауки.

ФГБНУ ВИЛАР ежегодно включает в тематику научных исследований новые растительные объекты, как из биокolleкции своего ботанического сада лекарственных растений, так и привезенные из экспедиций сотрудниками отдела растительных ресурсов. Хорошо известные растения более глубоко изучают наши химики – это софора японская, серпуха сердцевидная, бархат амурский, змееголовник молдавский, прутняк обыкновенный (витекс священный), синеголовник плосколистный и ряд других объектов.

Включаются в план исследований и такие объекты, как надземная часть подсолнечника клубненосного (топинамбур) и цикория обыкновенного, подземная часть которых давно используется в пищевой промышленности. Хризантема увенчанная, силфия пронзеннолистная – тоже новые объекты в тематике научной деятельности института.

– Какие исследования актуальны для целенаправленного поиска биологически активных соединений с заданными свойствами в уже использующихся и перспективных лекарственных растениях для производства российских препаратов растительного происхождения?

Создание отечественных эффективных и безопасных лекарственных средств и фармацевтических субстанций является приоритетным направлением для российской фармацевтической науки и индустриального сектора экономики. Такие программы, как «Стратегия лекарственного обеспечения Российской Федерации на период до 2025 года» и «Фарма-2030», ставят разработку новых лекарственных препаратов отечественного производства, в том числе на основе лекарственного растительного сырья, в качестве важнейшей задачи. В настоящее время появились новые возможности более глубокого проникновения в растительную клетку в связи с разработкой новых способов экстрагирования сырья и выделением новых биологически активных веществ (БАВ)

даже из уже, казалось бы, полностью изученных растений, таких как зверобой продырявленный, кукурузные рыльца, корень солодки и многих других. Использование сжиженных газов, эвтектических растворителей позволяет более глубоко переработать лекарственное растительное сырье и извлечь ценные БАВ. Появилось новое аналитическое оборудование (ультразвуковые жидкостные хроматографы, атомно-абсорбционные спектрометры, ЯМР-спектрометры, автоматические титраторы и др.), позволяющее автоматизировать аналитические процессы.

В институте создана новая (молодежная) лаборатория атомарно-молекулярной биорегуляции и селекции, обновлен комплекс научно-исследовательского оборудования, позволяющий активно изучать растительные БАВ, в частности гидролизующие и не гидролизующие танины, с перспективой создания на их основе новых противоопухолевых средств.

– Известно, что ФГБНУ ВИЛАР является обладателем уникальной коллекции лекарственных растений, в том числе исчезающих видов. Ведете ли вы исследования по расширению номенклатуры отечественного лекарственного растительного сырья?

Ботанический сад лекарственных растений, созданный по Постановлению Совета министров СССР в 1951 г., до настоящего времени является единственным ботаническим садом с таким названием. Здесь сохраняются более 1700 видов растений открытого и закрытого грунта, в том числе редких и исчезающих.

У ФГБНУ ВИЛАР есть свой гербарий, который носит имя известного профессора, ресурсоведа, доктора биологических наук Алексея Ивановича Шретера, длительное время работавшего в нашем учреждении. Он организовывал и сам ездил в экспедиции по всей стране и привозил растения для гербария. Нынешний гербарий состоит из 13 фондов, насчитывающих более 80 000 листов 13 100 видов растений.

Научными сотрудниками проводятся мониторинговые исследования природных запасов лекарственных растений, необходимых для корректировки мест и объемов их заготовки в изменяющихся условиях, обоснования рекомендаций для введения в культуру перспективных видов. Из ежегодных экспедиций научные сотрудники привозят новые дикорастущие растения в качестве объектов для исследований. Создаются

новые сорта лекарственных растений, отличающихся высокой урожайностью и устойчивостью к неблагоприятным факторам.

ФГБНУ ВИЛАР активно сотрудничает с Институтом фармакопей и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. За многие годы сотрудничества с Научным центром были зарегистрированы и выпускаются в настоящее время лекарственные препараты, разработанные в ФГБНУ ВИЛАР: Сагвиритрин, Гипорамин, Аммифурин, Алпизарин, Беллатаминал, Аллапинин, Силимар и др., а также комплексные растительные сборы: Арфазетин (гипогликемическое средство); Бруснивер (антимикробное, противовоспалительное и диуретическое средство); Касмин (антитромботическое средство); Элекасол (антимикробное и противовоспалительное средство) и др.

В настоящее время в ФГБНУ ВИЛАР готовятся к утверждению 5 фармакопейных статей на новое лекарственное растительное сырье и препараты («Вербены лекарственной трава», «Змееголовника молдавского трава», «Облепихи крушиновидной листья», «Цикория обыкновенного капсулы, 75 мг», «Флакозид, таблетки 100 мг»).

Таким образом, ФГБНУ ВИЛАР с уверенностью смотрит в будущее, работая по-прежнему по принципу «От растения до препарата для пациента», решая при этом сложные финансовые вопросы по клиническим исследованиям наших разработок; по созданию и развитию центра по повышению квалификации и стажировке специалистов в области лекарственного растениеводства, фармацевтического анализа и целого ряда других направлений, связанных с разработкой, производством и контролем качества лекарственных средств растительного происхождения.



Е.М. Рычихина ✉

Действия производителей растительных и других широко востребованных лекарственных препаратов в рамках регистрационных процедур по праву ЕАЭС: практические рекомендации

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

✉ Рычихина Екатерина Михайловна; richikhina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

В статье описаны процедуры перехода к единому рынку лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС) с акцентом на низкомаржинальные, но вместе с тем широко востребованные виды лекарственных препаратов, в основном на растительные. Проанализирована активность заявителей в рамках приведения регистрационных досье зарегистрированных по национальным требованиям лекарственных препаратов в соответствие с требованиями ЕАЭС. Описаны введенные изменения в законодательстве, смягчающие требования регистрационных правил. Даны рекомендации заявителям.

Ключевые слова: регистрация лекарственных средств; требования ЕАЭС; приведение в соответствие; лекарственные растительные препараты; широко востребованные лекарственные препараты

Для цитирования: Рычихина Е.М. Действия производителей растительных и других широко востребованных лекарственных препаратов в рамках регистрационных процедур по праву ЕАЭС: практические рекомендации. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):132–137. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-132-137>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Ekaterina M. Rychikhina ✉

Actions of the Manufacturers of Herbal and Other High-Demand Medicinal Products According to the EAEU Authorisation Procedures: Practical Recommendations

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

✉ Ekaterina M. Rychikhina; richikhina@expmed.ru

ABSTRACT

This article covers procedures for transitioning to the common market of the Eurasian Economic Union (EAEU), with a focus on low-margin yet high-demand medicines, including herbal medicinal products. First, the article analyses applicant engagement in aligning the dossiers for nationally authorised medicinal products with the requirements of the EAEU authorisation procedures. Then, the article describes the legislative changes introduced to ease authorisation requirements. Finally, the author provides recommendations for applicants.

Keywords: marketing authorisation of medicinal products; EAEU requirements; harmonisation; herbal medicinal products; high-demand medicinal products

For citation: Rychikhina E.M. Actions of the manufacturers of herbal and other high-demand medicinal products according to the EAEU authorisation procedures: practical recommendations. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):132–137. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-132-137>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

В мае 2014 г. главами государств Республики Беларусь, Республики Казахстан и Российской Федерации был подписан международный договор о Евразийском экономическом союзе, ознаменовавший собой тесную межгосударственную интеграцию наших государств, призванную обеспечить в рамках нового союзного объединения свободу движения товаров, услуг, капитала и рабочей силы, проведение скоординированной, согласованной или единой политики в отраслях экономики в рамках создаваемого Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До конца 2015 г. к ЕАЭС присоединились Республика Армения и Кыргызская Республика. Создание и начало функционирования общего рынка лекарственных средств было запланировано на 01.01.2016. Однако фактический запуск регистрационных процедур в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 03.11.2016 № 78 (далее – Правила), произошел лишь в мае 2019 г.

Практически сразу стала очевидной низкая заинтересованность и активность заявителей в соблюдении регистрационных процедур по правилам ЕАЭС. Это вызывает опасение ввиду того, что до конца 2025 г. в соответствии с требованиями ЕАЭС должны быть приведены регистрационные досье на лекарственные препараты, зарегистрированные по национальному праву государств – членов ЕАЭС. В рамках совершенствования нормативной правовой базы ЕАЭС в 2021 г. был подготовлен обширный пакет

правок к Правилам, который вступил в силу согласно Решению Совета ЕЭК от 17.03.2022 № 36. В число поправок указанного пакета введена поправка, повышающая привлекательность процедуры приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Для препаратов, которые приводятся в соответствие для обращения только в одной стране, в частности в России, Правилами предусмотрены смягчения: возможность предоставления трех модулей досье вместо пяти¹, использование требований Государственной фармакопеи Российской Федерации² и другие. Изменениями к Правилам предусмотрено получение по итогам приведения в соответствие бессрочного регистрационного удостоверения и отсутствие необходимости через 5 лет подтверждать регистрацию в том случае, если по национальному законодательству лекарственный препарат зарегистрирован более 5 лет назад³.

В развитие положительной практики правоприменения в декабре 2023 г. вступил в силу пакет поправок к процедуре приведения регистрационных досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, который кардинально упростил процедуру. Теперь в случае, если заявитель не расширяет географию регистрации своего препарата в рамках ЕАЭС, ему необходимо предоставить ограниченный набор обязательных документов без необходимости их переформатирования в соответствии с нормативными правовыми актами ЕАЭС. Если говорить совсем упрощенно, то для растительных лекарственных препаратов,

¹ Согласно положениям п. 175.1 Правил в случае, если лекарственный препарат зарегистрирован в одном государстве-члене и предназначен для обращения только на его территории, заявитель вправе представить только модули 1–3 регистрационного досье лекарственного препарата в электронном виде в соответствии с приложениями № 1–5 к настоящему Правилу. При наличии документов модулей 4 и 5 регистрационного досье лекарственного препарата они предоставляются заявителем в составе регистрационного досье.

² Согласно ч. 6 ст. 5 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС для целей регистрации и контроля качества лекарственных средств, предназначенных для обращения только на территории отдельного государства-члена, применяются требования государственной фармакопеи этого государства-члена.

³ В соответствии с положениями п. 18 Правил для лекарственного препарата, зарегистрированного в соответствии с законодательством государства-члена и обращающегося 5 лет и более на рынке этого государства-члена, выдается бессрочное регистрационное удостоверение в случае, если лекарственный препарат предполагается к обращению на рынке только этого государства.

препаратов с хорошо изученным медицинским применением, которые, судя по текущему опыту, в подавляющем большинстве продолжают обращение только на территории Российской Федерации, работа заявителя сведена к реформатированию досье в новый электронный формат.

Помимо совершенствования нормативной правовой базы ЕАЭС непрерывно происходит оптимизация бизнес-процессов, касающихся всей цепочки взаимодействия: заявитель – уполномоченный орган – экспертная организация. В этой связи необходимо отметить еще одно важное изменение Правил: с 28.03.2023 упразднен дополнительный бумажный Модуль 1 регистрационного досье. Таким образом, досье переводится полностью в электронный вид, при этом Правилами предусмотрена необходимость заверения документов регистрационного досье электронной цифровой подписью. Переход в цифровой формат позволил оптимизировать процедуру экспертизы и выдачи итоговых документов уполномоченным органом (Минздравом России).

Полный перевод госуслуги по регистрации (приведению в соответствие с требованиями ЕАЭС) по Правилам к концу 2022 г. в электронный вид делает ее еще более привлекательной с точки зрения практического правоприменения (рис. 1). В настоящее время коллеги из экспертных

организаций Республики Армения, Кыргызской Республики и Республики Беларусь в качестве альтернативной временной схемы информационного взаимодействия также используют электронный сервис Российской Федерации для оптимизации работы по Правилам ЕАЭС.

Непрерывное совершенствование нормативной базы ЕАЭС, накопление положительного опыта при выполнении работ, в том числе по приведению регистрационных досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, привели к серьезному росту активности заявителей в рамках процедур по требованиям ЕАЭС (рис. 2). С апреля 2023 г. в Российской Федерации наблюдается заметный рост количества заданий по процедурам ЕАЭС по сравнению с заданиями по национальному праву. С марта 2024 г. основная часть экспертных работ (70%) проводится по заданиям, полученным на основании заявлений, поданных в рамках права ЕАЭС.

Нами была проанализирована динамика регистрации широко востребованных растительных, гомеопатических и лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением. В едином реестре зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС находятся Ромашки цветки, Йод, Бриллиантовый зеленый и другие подобные лекарственные препараты. Некоторые отечественные производители в настоящее время завершают процесс приведения



Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 1. Краткая схема процесса регистрации лекарственных средств (референтное государство – Российская Федерация)

Fig. 1. Flowchart of the marketing authorisation process for medicinal products (Reference Member State: Russian Federation)

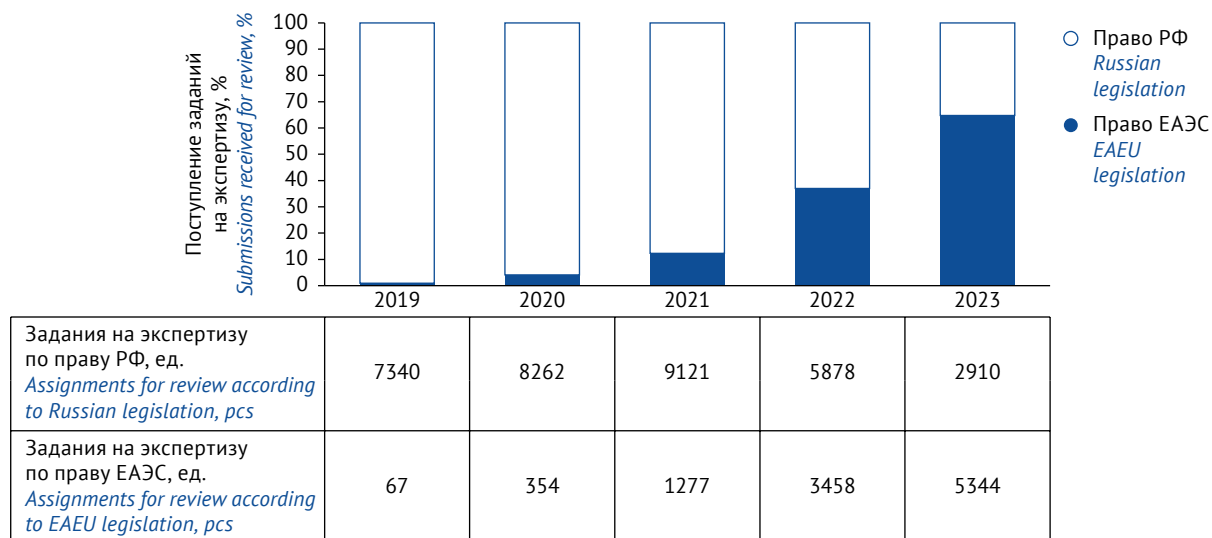


Рисунок подготовлен автором по собственным данным / The figure is prepared by the author using their own data

Рис. 2. Динамика экспертных работ по годам с начала запуска работ по правилам ЕАЭС

Fig. 2. Time course of reviewing submissions by year since the implementation of the EAEU requirements

в соответствие регистрационных досье выпускаемых препаратов. Таким образом, процедура приведения в соответствие не вызывает непреодолимых сложностей.

Производителям широко востребованных лекарственных препаратов, в том числе растительных, гомеопатических и лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением, которые пока не начали приводить в соответствие регистрационные досье, необходимо внимательно ознакомиться со специальными требованиями к документам досье отдельных видов препаратов, которые приведены в разделе III Приложения № 1 к Правилам.

Для приведения в соответствие досье, например, для растительных препаратов заявитель должен представить сильно сокращенные модули 1–3, при этом внутреннее содержание также максимально упрощено и часто представляет из себя справку объемом всего в 1 лист.

Например, согласно положениям Правил (п. 15.1.1 раздела III Приложения № 1 к Правилам) раздел «Структура» для растительной фармацевтической субстанции, полученной после измельчения лекарственного растительного сырья, включает в себя указание его категории (цельное, измельченное, порошок); для растительной фармацевтической субстанции, полученной после обработки лекарственного растительного сырья различными способами (экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.), — указание агрегатного (физического) состояния (например, экстракт сухой, густой, жидкий), а также описание

компонентов с известным терапевтическим действием или маркеров (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную пространственную структуру, молекулярную формулу и относительную молекулярную массу) и другие компоненты.

Важно отметить, что процедура приведения в соответствие досье зарегистрированного лекарственного препарата является инструментом переходного периода и имеет ограниченный срок действия (с 01.01.2026 подать такое заявление будет невозможно) — это серьезное подспорье и механизм легкой адаптации к условиям неизбежного развития регуляторных процедур и изменения подходов к регистрации лекарственных препаратов как на пространстве ЕАЭС в целом, так и в Российской Федерации в частности.

Поскольку число экспертиз, проводившихся в соответствии с правом ЕАЭС, в 2024 г. составляет 76–80% от общего количества, очевидно, что их осуществление не вызывает особой сложности у заявителей, регуляторов или экспертов.

К сожалению, все еще остаются производители, которые заняли выжидательную позицию и не торопятся воспользоваться упрощенной процедурой приведения регистрационного досье. Причина, очевидно, в том, что они не полностью владеют информацией о порядке проведения процедуры приведения в соответствие. Так, например, в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было направлено обращение, в котором заявитель сообщал, что он планирует приведение

в соответствие досье ряда лекарственных препаратов к требованиям ЕАЭС без предварительного приведения их к требованиям новых фармакопей (то есть планирует получить новые регистрационные удостоверения (РУ) формата ЕАЭС и только после этого привести эти новые РУ к требованиям действующей фармакопей). Свою просьбу он аргументировал тем, что, по его мнению, «внесение изменений в действующую нормативную документацию (НД) в части приведения к новой фармакопее в рамках 61-ФЗ занимает до года по каждому препарату, кроме того нужно подготовить сами изменения и апробировать их на нескольких сериях. И только после этого можно приводить досье на эти препараты в соответствие с требованиями ЕАЭС. Точно так же сложно и долго обстоит дело и с приведением к требованиям ЕАЭС досье ЛС с одновременным внесением изменений в НД. Заявитель акцентировал внимание на том, что его просьба распространяется на хорошо изученные лекарственные препараты, в основном растительного происхождения, введенные в обращение еще в Советском Союзе.

Разберем указанный пример.

1. Это обращение было первым, которое заявитель подал на рассмотрение. Опыта подачи заявлений на приведение в соответствие или на регистрацию нового препарата по правилам ЕАЭС у данного заявителя не было. Следовательно, выводы заявителя были основаны не на собственном опыте, а на непроверенной информации из недостоверных источников.

2. Внесение разрешенных в рамках приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС одновременных изменений в НД никак не влияет на срок процедуры и составляет 70 рабочих дней. Нарушение срока проведения процедур в Российской Федерации не допускается. В среднем процедура приведения в соответствие вместе с внесением изменений в НД завершается получением регистрационного удостоверения в течение 3,5 мес. в том случае, если заявитель планирует продолжить обращение лекарственных препаратов только в той стране (или странах), где он уже зарегистрирован.

3. Согласно положениям п. 171 Правил при инициировании процедуры приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства письменное подтверждение, что документы и данные, содержащиеся в представленном

обновленном регистрационном досье в формате общего технического документа, соответствуют по своему содержанию данным регистрационного досье зарегистрированного в государствах-членах (государстве-члене) лекарственного препарата. То есть все изменения, которые допустимо вносить одновременно с приведением в соответствие, вправе инициировать только заявитель. Если заявитель не готов в настоящее время выполнять процедуру приведения к требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд., он вправе этого не делать.

Существуют и другие заблуждения заявителей. Например, то, что при приведении в соответствие досье на лекарственный растительный препарат нужно предоставить результаты доклинических и клинических исследований. Согласно положениям раздела XIII Правил процедура приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС включает в себя представление документов регистрационного досье на зарегистрированный лекарственный препарат в формате общего технического документа⁴, т.е. в целом представляет собой формальную процедуру. В частности, в рамках указанной процедуры не предусмотрено проведение лабораторных испытаний, также не проводится переоценка соотношения «польза – риск» за исключением случаев, когда в рамках процедуры заявлена последующая регистрация по процедуре взаимного признания в государстве – члене ЕАЭС, в котором данный лекарственный препарат не был зарегистрирован или подан на регистрацию в соответствии с законодательством государства-члена.

Напомним, что для заявителей, в том числе для отечественных производителей, планирующих продолжить обращение только на территории государства – члена ЕАЭС, в котором зарегистрированы лекарственные препараты, Правилами и Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза предусмотрены, как указано выше, значительные преференции, а именно:

- заявитель вправе представить на государственном языке (государственных языках) этого государства-члена или на ином языке (если это предусмотрено законодательством государства-члена) без перевода на русский язык (в случае, если русский язык в этом

⁴ С 28.03.2022 только в электронном виде. Требования к формату электронного представления документов досье (R.022) установлены Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30.06.2017 № 79.

государстве-члене не является государственным) только модули 1–3 (вместо 1–5) регистрационного досье лекарственного препарата в электронном виде;

- отсутствие необходимости гармонизации с Фармакопеей ЕАЭС.

Есть и другие аспекты, которые следует принимать во внимание. В соответствии с положениями Налогового кодекса Российской Федерации за совершение действий, связанных с осуществлением регистрации лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС, государственная пошлина уплачивается в следующих размерах:

- за приведение регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС — 115 000 руб.;
- за выдачу регистрационного удостоверения — 10 000 руб.

Уместно отметить, что поддержание в актуальном состоянии регистрационного досье в рамках законодательства Российской Федерации путем внесения изменений также требует немалых финансовых затрат. В соответствии с положениями Налогового кодекса Российской Федерации за внесение в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, изменений, требующих проведения экспертизы лекарственных средств в части экспертизы качества лекарственного средства и (или) экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения, государственная пошлина уплачивается в размере 490 000 руб.

Подводя итог, рекомендуем производителям широко востребованных лекарственных препаратов, в том числе растительных, гомеопатических,

с хорошо изученным медицинским применением следующее:

- принять во внимание неизбежность возникновения риска в 2026 г. новой регистрации произведенных ими и зарегистрированных в настоящее время лекарственных препаратов в случае, если их регистрационные досье в ближайшие 1,5 года не будут приведены в соответствие в рамках упрощенной формальной процедуры;
- не забывать о законах рынка и конкуренции применимо к виду своей продукции. Государство принимает меры для борьбы с дефектурой жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и предсказуемо продолжит их принимать. Вместе с тем производители активнее других приводят в соответствие с требованиями ЕАЭС регистрационные досье именно на такие препараты. В то же время некоторые виды лекарственных препаратов, не входящие в перечень ЖНВЛП, особенно растительные, потребитель (пациент) способен вырастить самостоятельно, поэтому на них распространять регулирующее воздействие подобных государственных инструментов нецелесообразно;
- не доверять непроверенным источникам информации. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проводит активную просветительскую работу, образовательные мероприятия и профильные конференции, где даются официальные ответы на все вопросы, связанные с практическим применением норм права ЕАЭС. Запущен Telegram-канал⁵ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, посвященный вопросам экспертизы по праву ЕАЭС, который также имеет функцию обратной связи по общим вопросам и разъяснению спорных ситуаций.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Рычихина Екатерина Михайловна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5452-9758>

Поступила 13.03.2024

После доработки 27.03.2024

Принята к публикации 10.04.2024

Ekaterina M. Rychikhina, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5452-9758>

Received 13 March 2024

Revised 27 March 2024

Accepted 10 April 2024

⁵ <https://t.me/fgbuexpmed>



Л.Н. Фролова ✉
Е.Л. Ковалева
В.В. Шелестова
В.Ю. Кутейников
Н.Г. Оленина

Проблемы формирования группировочных наименований лекарственных растительных препаратов

*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*

✉ *Фролова Лариса Николаевна; Frolova@expmed.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Отсутствие единого подхода к составлению группировочных наименований — обязательной информации о лекарственных растительных препаратах (ЛРП) — вызывает трудности не только у разработчиков и производителей лекарственных средств при формировании регистрационного досье на лекарственные препараты, но также у экспертов, осуществляющих оценку представленных на экспертизу документов.

ЦЕЛЬ. Сформулировать общие подходы к формированию группировочных наименований ЛРП на основании изучения терминологии различных правовых систем.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализирована фармацевтическая терминология в национальных и наднациональных сферах обращения ЛРП в Российской Федерации, Евразийском экономическом союзе, Республике Беларусь, странах Европейского союза, Великобритании и США. Обнаружены различия терминологии ЛРП в правовых системах Российской Федерации и Евразийского экономического союза: в наднациональной сфере обращения лекарственных средств конкретизировано понятие «лекарственное растительное сырье» (ЛРС), также есть отличия в понятиях «растительная фармацевтическая субстанция» (РФС) и «лекарственный растительный препарат» (ЛРП).

Рассмотрены подходы к формированию группировочных наименований ЛРП. Выявлены некорректно сформулированные группировочные наименования в нормативной документации, Государственном реестре лекарственных средств, обнаружена вариабельность группировочных наименований, предложенных разными производителями для лекарственных препаратов одного торгового наименования. Обсуждены вопросы выбора группировочных наименований для ЛРП, представляющих собой масла жирные или эфирные, экстракты (жидкие, сухие), а также для некоторых видов производящих растений в ситуации неопределенности морфологической группы сырья, наименования производящего растения, несоответствия структуры латинского наименования ЛРС и его русскоязычного наименования или ошибочного латинского наименования полученного продукта или морфологической группы сырья.

Систематизированы и унифицированы подходы к составлению группировочных наименований для ЛРП с учетом видов производящих растений, морфологических групп, технологии получения и состава ЛРП. Проанализированы типичные ошибки при формировании наименований ЛРС, ЛРП и группировочных наименований, связанные с некорректно определенной морфологической группой ЛРС или наименованием производящего растения, с несоответствием структуры латинского наименования ЛРС и его русскоязычного наименования или ошибочным латинским наименованием полученного продукта или морфологической группы сырья.

ВЫВОДЫ. Анализ наименований ЛРС, РФС и ЛРП, представленных в отечественной фармакопее XI–XV изд., в Фармакопее Евразийского экономического союза, Европейской фармакопее позволил установить высокую степень гармо-

низации терминологической базы этих правовых систем. В наибольшей степени гармонизирована терминология между нормативными актами Евразийского экономического союза и Европейского союза. Терминология наименований в отечественной фармакопейной практике нуждается в дальнейшей унификации. Результаты исследования могут быть использованы в фармакопейной практике Российской Федерации при разработке нормативной документации на ЛРП, формировании регистрационного досье на ЛРП, а также при проведении экспертизы документации ЛРП.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственные растительные препараты; фармацевтические субстанции растительного происхождения; растительные фармацевтические субстанции; группировочное наименование; международное непатентованное наименование; производящее растение; морфологическая группа; фармакопея; фармакопея ЕАЭС; Фармакопея Евразийского экономического союза; Государственная фармакопея Российской Федерации; Европейская фармакопея; терминология

Для цитирования: Фролова Л.Н., Ковалева Е.Л., Шелестова В.В., Кутейников В.Ю., Оленина Н.Г. Проблемы формирования группировочных наименований лекарственных растительных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):138–158. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-138-158>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева — член редакционной коллегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Larisa N. Frolova ✉
Elena L. Kovaleva
Valentina V. Shelestova
Vladislav Yu. Kuteynikov
Nadezda G. Olenina

Challenges Associated with Forming Generic Names for Herbal Medicinal Products

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

✉ Larisa N. Frolova; Frolova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The lack of a unified approach to establishing generic (grouping) names, which must be specified for herbal medicinal products, presents a challenge to developers and manufacturers preparing registration dossiers, as well as to regulators reviewing their submissions.

AIM. This study aimed to set forth common approaches to establishing generic names for herbal medicinal products based on studying the terminology used in different legal systems.

DISCUSSION. The authors analysed the pharmaceutical terminology used for herbal medicinal products at national and supranational levels in the Russian Federation, the Eurasian Economic Union (EAEU), the Republic of Belarus, the European Union (EU), the United Kingdom, and the United States. This analysis revealed differences in the terminology used in the Russian Federation and the EAEU. For example, the definition of “herbal drugs” is more detailed in the EAEU documents than in the Russian documents, and the definitions of “herbal drug preparation” and “herbal medicinal product” are not the same as well.

The authors analysed the approaches to generic naming of herbal medicinal products and detected some improperly formed generic names in the regulatory documentation and Russian State Register of Medicinal Products. In addition, the study revealed variability in generic names proposed by different manufacturers for medicinal products having the same trade name. The authors described the selection of generic names for herbal medicinal products, including fatty or essential oils and liquid or dry extracts. The authors touched upon generic naming of some types of source plants when the morphological group of the herbal drug or the name of the source plant is ambiguous, the Latin name and the Russian name of the herbal

drug are inconsistent, or the Latin name of the resulting product or the morphological group of the herbal drug is erroneous.

The authors systematised and unified approaches to generic naming of herbal medicinal products with due regard to the species of source plants, the morphological groups of herbal drugs, and the production technology and composition of herbal medicinal products. The authors analysed typical errors in establishing conventional and generic names for herbal drugs and herbal medicinal products associated with incorrectly identified morphological groups of herbal drugs, incorrect source plant names, mismatching structures of Latin and Russian names of herbal drugs, erroneous Latin names of the resulting products, or wrongly assigned morphological groups of herbal drugs.

CONCLUSIONS. According to the analysis of the names of herbal drugs, herbal drug preparations, and herbal medicinal products used in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (editions XI–XV), the Pharmacopoeia of the EAEU, and the European Pharmacopoeia, the terminology of these legal systems is harmonised to a high degree. The alignment of terminology is the closest between the regulatory documents of the EAEU and the EU. The terms and names used in Russia need further unification. The results of this study can be used in Russian pharmacopoeial practice to develop regulatory documents, prepare registration dossiers, and conduct expert reviews of submissions for herbal medicinal products.

Keywords: herbal drugs; herbal medicinal products; herbal drug preparations; active substances of plant origin; generic name; grouping name; international non-proprietary name; source plant; morphological group; pharmacopoeia; Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union; State Pharmacopoeia of the Russian Federation; European Pharmacopoeia; terminology

For citation: Frolova L.N., Kovaleva E.L., Shelestova V.V., Kuteynikov V.Yu., Olenina N.G. Challenges associated with forming generic names for herbal medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):138–158. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-138-158>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фармация относится к одной из наиболее динамично развивающихся отраслей науки и промышленности. Появляются новые направления фармацевтической науки, внедряются современные методы анализа и инструментальные технологии, обновляется терминология [1, 2]. Одним из ключевых элементов понятийно-терминологического аппарата, упрощающего коммуникацию в сфере обращения лекарственных средств (ЛС), являются группировочные наименования лекарственных препаратов (ЛП) — неотъемлемая составная часть минимальной информации о ЛП.

Группировочное наименование ЛП — наименование ЛП, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым

наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ¹. Группировочные наименования ЛП указываются на титульном листе нормативной документации, в инструкции по медицинскому применению, на макетах упаковки. Корректное указание группировочных наименований вызывает трудности не только у разработчиков и производителей ЛС при формировании регистрационного досье на ЛП, но также у экспертов, осуществляющих оценку представленных на экспертизу документов и данных. Возможной причиной возникающих трудностей является отсутствие единого подхода к составлению группировочных наименований.

Создание унифицированных терминологических стандартов, разработка единых подходов к составлению и использованию наименований ЛС особенно актуальны в период перехода от национального регулирования рынков ЛС

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

к единому рынку обращения Евразийского экономического союза (ЕАЭС)² [3], так как гармонизация терминологии является частью общего процесса гармонизации регуляторных требований на фармацевтическом рынке [4].

Цель работы – сформулировать общие подходы к формированию группировочных наименований лекарственных растительных препаратов.

Задачи исследования:

- сопоставление понятий «лекарственное растительное сырье» (ЛРС), «растительная фармацевтическая субстанция» (РФС), «лекарственный растительный препарат» (ЛРП) в Государственной фармакопее СССР, Государственной фармакопее Российской Федерации, Федеральном законе Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ-61), нормативных правовых актах ЕАЭС; Фармакопее ЕАЭС, Европейской фармакопее;
- анализ номенклатуры ЛРП, включенных в Государственный реестр лекарственных средств;
- сравнительный анализ группировочных наименований ЛРП, имеющих одинаковый состав;
- разработка унифицированных подходов к номенклатуре группировочных наименований для ЛРП.

В работе использован информационно-аналитический метод исследования. Проанализированы следующие нормативные акты и базы:

- Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации;
- документы, определяющие номенклатуру и требования к качеству лекарственных средств: Государственная фармакопея СССР (далее – ГФ СССР) X и XI изд.; Государственная фармакопея Российской Федерации (далее – ГФ РФ) XIII–XV изд.; Европейская фармакопея (далее – Ph. Eur.); Фармакопея США; Британская фармакопея; Фармакопея Республики Беларусь; Американская травяная фармакопея³;

- нормативные правовые акты, регулирующие обращение растительных лекарственных средств в правовом поле ЕАЭС:

– [Решение Совета Евразийской экономической комиссии \(ЕЭК\) от 26.01.2018 № 15](#)

«Об утверждении правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения»;

– [Рекомендация Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 № 6](#) «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов»;

– [Рекомендация Коллегии ЕЭК от 12.02.2019 № 6](#) «О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты»;

– [Рекомендация Коллегии ЕЭК от 06.08.2019 № 24](#) «О Руководстве по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов»;

– [Рекомендация Коллегии ЕЭК от 25.05.2021 № 8](#) «О Руководстве по оценке качества лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья)»;

– [Решение Коллегии ЕЭК от 07.12.2021 № 169](#) «Об утверждении требований к исследованию стабильности растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов»;

– [Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17.05.2022 № 20](#) «О Руководстве по указанию наименования и содержания лекарственного

² Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23.12.2014.

³ Государственная фармакопея СССР. X изд. М.; 1968.

Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.; 1990.

Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.; 2015.

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

Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: EDQM; 2023.

United States Pharmacopoeia. USP 41-NF 36. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention; 2018.

British Pharmacopoeia. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; 2017.

Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. Т. 2. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2016.

American Herbal Pharmacopoeia. <https://herbal-ahp.org/>

растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше) и маркировке лекарственного растительного препарата»;

– [Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78](#)

«О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Фармацевтическая терминология в сфере обращения лекарственных растительных препаратов

Понятийный аппарат в сфере обращения ЛРП условно можно разделить на две группы. К первой группе относятся термины, определенные ФЗ-61 и ГФ РФ XIII–XV изд. Вторая группа – термины, используемые при обращении ЛС в правовом поле ЕАЭС.

Согласно ФЗ-61 и ГФ РФ XIV изд. под термином «лекарственное растительное сырье» понимают «свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или для изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». В нормативных правовых актах, регулирующих обращение ЛС на общем фармацевтическом рынке в пространстве ЕАЭС, расширено и конкретизировано понятие ЛРС, в него включены не только свежие или высушенные растения, но также водоросли, грибы или лишайники; указана степень измельчения ЛРС – цельные или измельченные и его назначение – для производства лекарственных средств⁴. Определение ЛРС представлено следующим образом: «свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства лекарственных средств».

Понятие «фармацевтическая субстанция растительного происхождения», отсутствующее

в ФЗ-61, впервые введенное в фармакопейную практику в ГФ РФ XIII изд., не претерпело изменений в ГФ РФ XIV изд. Под фармацевтической субстанцией растительного происхождения понимается «стандартизированное лекарственное растительное сырье, а также вещество/вещества растительного происхождения и (или) их комбинации; продукты первичного и вторичного синтеза растений, в том числе полученные из культуры клеток; суммы биологически активных веществ растений; продукты, полученные путем экстракции, перегонки, ферментации или другим способом переработки лекарственного растительного сырья и применяемые для профилактики и лечения заболеваний».

В понятийный аппарат ЕАЭС введены термины «растительная фармацевтическая субстанция», «лекарственный растительный препарат». Растительная фармацевтическая субстанция – это «субстанция, получаемая после обработки растительного сырья методами экстракции, дистилляции, отжима, фракционирования, очистки, концентрирования и ферментации. Согласно нормативно-правой документации ЕАЭС к РФС относятся мелкоизмельченное или порошкообразное ЛРС, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные вытяжки⁵. Субстанции, полученные из культуры клеток, к РФС не относятся.

Под термином ЛРП в ЕАЭС понимается «лекарственный препарат, содержащий в качестве активных компонентов исключительно лекарственное растительное сырье и (или) препараты на его основе». Согласно ФЗ-61 и ГФ РФ XIV изд. под термином «лекарственный растительный препарат» понимается «лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке». В ГФ РФ XV изд. не внесено изменений в определение понятия ЛРП.

Таким образом, понятие ЛРП в ЕАЭС значительно расширено по отношению к дефинициям ФЗ-61 и ГФ РФ XIV изд. и включает в себя сборы (комбинированные препараты на основе растительных фармацевтических субстанций (цельного ЛРС, мелкоизмельченного или порошкообразного)), настойки, экстракты, соки, эликсиры. Важно

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁵ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

отметить, что настойки, экстракты, соки могут выступать также в качестве РФС при производстве ЛП в лекарственных формах: гранулы, капли, таблетки, капсулы, растворы для приема внутрь и др. ЛП, содержащие отдельные компоненты или смесь компонентов с четко установленным химическим составом, не относятся к ЛРП⁶.

Этапы формирования понятия «группировочное наименование»

Ключевым элементом номенклатуры ЛС, позволяющим идентифицировать любое ЛС в любой стране, является международное непатентованное наименование (МНН)⁷. МНН применимы только для ЛС, полученных методами синтеза и биотехнологии, имеющих определенную химически идентифицированную структуру молекулы и химическое научное наименование, составленное в соответствии с правилами номенклатуры Международного союза по теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) и зарегистрированное в Химической реферативной службе (Chemical Abstracts Service, CAS) под уникальным номером. ЛРП и гомеопатическим лекарственным препаратам МНН не присваиваются.

Впервые понятие «группировочное наименование» было введено в ФЗ-61 в 2014 г.⁸ В ст. 4 ФЗ-61 был добавлен пункт 17.1, определяющий термин «группировочное наименование лекарственного препарата» – наименование ЛП, не имеющего МНН, или комбинации ЛП, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ. Одновременно было внесено изменение в ст. 33 (п. 2, пп. а), согласно которому в Государственном реестре лекарственных средств⁹ (ГРЛС) должно быть указано наименование ЛП, а именно, «международное непатентованное, или группировочное, или химическое и торговое наименования». Несколько изменений внесены в ст. 46 «Маркировка лекарственных средств» ФЗ-61. Согласно изменениям в этой статье ЛП, поступающие в обращение, на вторичной (потребительской) упаковке должны содержать указание «международного непатентованного, или группировочного, или химического, и торгового

наименования», а фармацевтические субстанции должны поступать в обращение, если на их первичной упаковке хорошо читаемым шрифтом на русском языке указаны «наименование фармацевтической субстанции (международное непатентованное, или группировочное, или химическое и торговое наименования)».

В ГФ РФ понятие о группировочном наименовании для ЛРС, фармацевтических субстанций растительного происхождения, ЛРП появляется в XIV изд. Согласно ГФ РФ XIV изд., группировочные наименования ЛРП формируются из научных названий производящего лекарственного растения (ЛР), как правило, из родового и видового названий, и указываются на русском языке. Например, «Календулы лекарственной цветки. *Calendulae officinalis flores*», «Аниса обыкновенного плоды. *Anisi vulgaris fructus*»¹⁰.

Нормативные правовые акты, регулирующие обращение ЛРП на общем фармацевтическом рынке ЕАЭС (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 76 «Об утверждении Требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств», Рекомендации Коллегии ЕЭК от 23.04.2019 № 13 «О правилах составления группировочных наименований лекарственных препаратов»), также предусматривают использование группировочных наименований при отсутствии МНН.

В середине XX века в ГФ СССР X изд. основным источником ботанических названий видов, родов и семейств являлось 30-томное издание «Флора СССР» [5]. В названиях фармакогностических объектов применялись традиционные названия растений, даже если они отличались от ботанических, принятых во «Флоре СССР». Названия частных фармакопейных статей (ФС) на ЛРС состояли из русских и латинских наименований морфологической группы сырья, стоявшей на первом месте, в единственном числе, и производящего растения, стоявшего на втором месте, как правило, без указания видовой принадлежности. Во множественном числе указывалась морфологическая группа

⁶ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».

⁷ Guidance on the use of International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances. WHO; 2017.

⁸ Федеральный закон Российской Федерации от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

⁹ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

¹⁰ ФС 2.5.0030.15 Календулы лекарственной цветки. *Calendulae officinalis flores*; ФС 2.5.0057.18 Аниса обыкновенного плоды. *Anisi vulgaris fructus*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

«цветки» («*Flores*»), так как под этим термином подразумевались не только одиночные цветки, но и соцветия. Например, для боярышника цветков (ст. 272) в наименовании ФС указано «*Flores Crataegi*. Цветки боярышника»; для алтея корней (ст. 579) — «*Radix Althaeae*. Корень алтея», для листьев наперстянки (ст. 277) — «*Folium Digitalis*. Лист наперстянки».

В ГФ СССР XI изд. номенклатура наименований производящих растений унифицирована и приведена в соответствие с их современными научными русскими и латинскими наименованиями согласно Кодексу ботанической номенклатуры — своду правил и рекомендаций, регулирующему современные правила ботанической номенклатуры. В ряде случаев изменилась трактовка таксономического объема некоторых родов и видов. Например, крупные полиморфные таксоны рассматриваются как более узкие: черемуха обыкновенная (*Padus avium*) = черемуха обыкновенная (*Padus avium* Mill.) + черемуха азиатская (*Padus asiatica* Kom.) и, наоборот, обособленные близкородственные таксоны объединяются в виды или роды укрупненного объема: аралия маньчжурская (*Aralia mandshurica*) — аралия высокая (*Aralia elata*) («*Aralia elata* (Miq.) Seem (*Aralia mandshurica* Rupr. et Maxim.)»).

В ГФ СССР XI изд. сложившиеся традиционные наименования ЛРС не менялись. Наименования частных ФС на ЛРС приводились в следующей последовательности: латинское и русское наименование морфологической группы сырья во множественном числе (кроме морфологической группы «кора» — «*Cortex*» и «трава» — «*Herba*») и производящего растения в родительном падеже с указанием или без указания видовой принадлежности в зависимости от используемого производящего растения. Например, для алтея корней, сырье которого заготавливается от алтея лекарственного (*Althaea officinalis* L.) и алтея армянского (*Althaea armeniaca* Ten.), наименование ФС указано «*Radices Althaeae*. Корни алтея», для травы термопсиса — «*Herba Thermopsisidis*

lanceolatae. Трава термопсиса ланцетного»¹¹, так как исходным сырьем служит трава только термопсиса ланцетного. В ряде случаев указывалось родовое наименование растения только на русском языке и родовое и видовое наименование производящего растения на латинском языке, например «*Flores Tanaceti*. Цветки пижмы. *Flores Tanaceti vulgaris*» или «*Folia Salviae*. Листья шалфея. *Folia Salviae officinalis*»¹².

В ГФ РФ XIII изд. изменяется структура наименования ЛРС: меняется порядок слов при сохранении падежной формы. Заголовки частных ФС на ЛРС включают наименование производящего растения в родительном падеже и морфологической группы сырья в именительном падеже во множественном числе (кроме морфологической группы «кора» — «*Cortex*» и «трава» — «*Herba*») на русском и латинском языках. Унифицированы наименования ФС в случае использования одного вида производящего растения. Указанная структура сохраняется в ГФ РФ XIV и XV изд. Например, для душицы травы наименование ФС указывается как «Душицы обыкновенной трава. *Origanum vulgare herba*»¹³ вместо «*Herba Origanum*. Трава душицы. *Herba Origanum vulgare*»¹⁴. Для ноготков цветков [6, 7] наименование производящего растения — ноготки лекарственные (календула лекарственная) в ФС ГФ СССР XI изд. «*Flores Calendulae*. Цветки ноготков. *Flores Calendulae officinalis*»¹⁵ и ГФ РФ XIII изд. «Ноготков лекарственных цветки. *Calendulae officinalis flores*»¹⁶ заменено в ГФ РФ XIV изд. на научное наименование рода — календула (*Calendula*) в ФС «Календулы лекарственной цветки. *Calendulae officinalis flores*»¹⁷.

В ГФ РФ XIII изд. в наименование ФС вводится классификационный признак, указывающий на тип ЛРС, — «сухое (*siccus*)», «свежее (*recens*)». Например, для аронии черноплодной плодов в ГФ РФ XIII и XIV изд. включены две частные ФС «Аронии черноплодной свежие плоды. *Aronia melanocarpae recens fructus*» (ФС.2.5.0002.15) и «Аронии черноплодной сухие плоды. *Aronia*

¹¹ ФС 64. *Radices Althaeae*. Корни алтея. ФС 59 *Herba Thermopsisidis lanceolatae*. Трава термопсиса ланцетного Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.; 1990.

¹² ФС 11. *Flores Tanacetum*. Цветки пижмы. *Flores Tanacetum vulgaris*. ФС 22. *Folia Salviae*. Листья шалфея. *Folia Salviae officinalis*. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.; 1990.

¹³ ФС 2.5.0012.15 Душицы обыкновенной трава. *Origanum vulgare herba*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

¹⁴ ФС 55 *Herba Origanum*. Трава душицы. *Herba Origanum vulgare*. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.; 1990.

¹⁵ ФС 5. *Flores Calendulae*. Цветки ноготков. *Flores Calendulae officinalis*. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.; 1990.

¹⁶ ФС 2.5.0030. Ноготков лекарственных цветки. *Calendulae officinalis flores*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.; 2015.

¹⁷ ФС 2.5.0030.15 Календулы лекарственной цветки. *Calendulae officinalis flores*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

melanocarpae sicco fructus» (ФС.2.5.0003.15) или для калины плодов, ФС которой включена в ГФ РФ XIV изд. взамен ВФС 42-3471-99, — «Калины плоды свежие. *Viburni fructus recens*»¹⁸.

В монографиях Ph. Eur. заголовок включает наименование производящего растения в родительном падеже и наименование морфологической группы сырья в именительном падеже в единственном числе. Например, название монографии для алтея корней указывается как «Marshmallow Root. *Althaeae radix*», для душицы травы «*Oregano. Origani herba*». Относительно указания видового наименования ЛРС при использовании только одного вида производящего растения нет единства. В ряде монографий вид производящего растения не указывается, например для календулы лекарственной цветков наименование приведено в редакции «*Calendula Flower. Calendulae flos*», для зверобоя травы, сырье которого заготавливается только от зверобоя продырявленного, монография названа «*St. John's Wort. Hyperici herba*».

В Руководстве по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза. Ч. III. Лекарственные растительные средства от 30.08.2021 (далее — Руководство ФЕАЭС), понятие группировочного наименования отсутствует. Предусмотрено указание наименования ФС на ЛРС на русском, латинском и английском языках: оно формируется из родового и видового наименований производящего растения (в родительном падеже) с указанием морфологической группы используемой (используемых) части (частей) растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением терминов «трава», «кора»)). Если ЛРС состоит из разных видов растения, относящихся к одному и тому же роду, название формируется из родового наименования производящего растения, например «Липы цветки. *Tiliae flores*. Lime Flower». В качестве наименования частной ФС возможно использование традиционного названия производящего растения на русском или на английском языке. После основного названия на русском языке в скобках может быть

указан синоним, например «Горца птичьего трава (спорыша трава). *Polygoni avicularis herba*. Knotgrass Herb».

В Американской травяной фармакопее¹⁹ в наименовании монографии на ЛРС указывается родовое и видовое научное ботаническое наименование производящего растения, наименование морфологической группы сырья, например «*Echinacea purpurea* (L.) Moench. *Herba Echinaceae purpureae*», «*Leonurus quinquelobatus* Gilib., *Leonurus cardiaca* L. *Herba Leonuri*».

Структура наименования, использующаяся в ГФ РФ XIV и XV изд., следующая: наименование производящего растения в родительном падеже единственного числа, наименование морфологической группы сырья в родительном падеже множественного числа (кроме морфологических групп «кора» — «*Cortex*» и «трава» — «*Herba*») и наименование продукта из ЛРС в именительном падеже с указанием его категории (для экстрактов — жидкий, густой, сухой; для масел — масло жирное, масло эфирное). Например, «Эвкалипта листьев масло эфирное. *Eucalypti foliorum oleum aethereum*»²⁰ (введена взамен ФС 475 ГФ СССР X изд.) или «Толокнянки обыкновенной листьев экстракт сухой. *Arctostaphyli uvae ursi foliorum extractum siccum*»²¹ (введена впервые в ГФ РФ XV изд.) или «Женьшеня настоящего корней экстракт сухой. *Panacis ginseng radicibus extractum siccum*»²² (введена впервые в ГФ РФ XV изд.).

Наименование ФС на ЛРП согласно ГФ РФ XIV и XV изд. состоит из наименования производящего растения в родительном падеже единственного числа, наименования морфологической группы сырья в родительном падеже множественного числа (кроме морфологических групп «кора» — «*Cortex*» и «трава» — «*Herba*») и наименования лекарственной формы. В качестве примера можно привести: «Ландыша травы настойка. *Convallariae herbae tinctura*»²³ (вводится взамен ФС 687 ГФ СССР X изд.), «Эхинацеи пурпурной травы экстракт сухой, таблетки. *Echinaceae purpurea extractum siccum, tabulettae*»²⁴ (введена впервые в ГФ РФ XV изд.), «Миндаля

¹⁸ ФС 2.5.0076.18 Калины плоды свежие. *Viburni fructus recens*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

¹⁹ American Herbal Pharmacopoeia. <https://herbal-ahp.org/>

²⁰ ФС 2.4.0007.22 Эвкалипта листьев масло эфирное. *Eucalypti foliorum oleum aethereum*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²¹ ФС 2.4.0007.22 Толокнянки обыкновенной листьев экстракт сухой. *Arctostaphyli uvae ursi foliorum extractum siccum*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²² ФС 2.4.0006.22 Женьшеня настоящего корней экстракт сухой. *Panacis ginseng radicibus extractum siccum*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²³ ФС 3.4.0003.18 Ландыша травы настойка. *Convallariae herbae tinctura*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

семян масло жирное. Миндальное масло. *Amygdali communis oleum pingue*²⁵ (вводится взамен ФС 687 ГФ СССР X изд.).

В Руководстве ФЕАЭС в наименовании ФС на фармацевтическую субстанцию предусмотрено указание наименования субстанции на русском, латинском и английском языках, состоящего из наименования производящего растения, дополненного указанием категории субстанции или вида препарата на основе ЛРС. Например, наименование субстанции на основе измельченного ЛРС образуется из наименования частной ФС ФЕАЭС на соответствующее цельное ЛРС, дополненное указанием степени измельчения (измельченные, порошок крупный, дробленые, резаные), например, «Чеснока посевного луковиц порошок. *Allii sativi bulbi pulvis*. Garlic bulbs powder».

Для РФС, представляющих собой масла жирные или масла эфирные, в качестве наименования частной ФС указывается наименование жирного или эфирного масла, а также, при необходимости, отмечается очистка, способ обработки (например, гидрогенизирование) или делается иное необходимое уточнение. Например, «Подсолнечное масло рафинированное. *Helianthi oleum raffinatum*. Sunflower oil, refined», «Мяты перечной масло. *Menthae piperitae aetheroleum*. Peppermint oil».

Наименование частной ФС на экстракты, настойки образуется из названия частной фармакопейной статьи ФЕАЭС на ЛРС, дополненного указанием типа и вида экстракта (типы: жидкий экстракт, настойка, сухой экстракт, густой экстракт; виды: стандартизованный, квантифицированный (приведенный)). Например, «Боярышника листьев и цветков экстракт жидкий квантифицированный. *Crataegi folii cum floribus extractum fluidum quantificatum*. Hawthorn leaves and flowers liquid extract, quantified».

В монографиях Ph. Eur. наименование РФС или ЛРП, представляющих собой экстракты, формируется двумя способами. Первый схож со способом образования наименований в ГФ РФ XIV и XV изд.: наименование производящего растения в родительном падеже единственного числа, наименование морфологической группы сырья и наименование продукта из ЛРС в именительном падеже с указанием его типа (например, для экстрактов — сухой, густой,

жидкий) и вида (квантифицированный, стандартизованный и др.). Отличия заключаются в форме указания морфологической группы сырья, которая в отечественной фармакопее приводится в родительном падеже множественного числа (кроме морфологических групп «кора» — «*Cortex*» и «трава» — «*Herba*»), а в Ph. Eur. для всех морфологических групп наименование приводится в родительном падеже единственного числа (*seminis* — семени, *folii* — листа, *floris* — цветка, *herbae* — травы, *radicis* — корня и др.). Например, для зверобоя травы экстракта сухого наименование монографии приведено в редакции «St. John's wort dry extract, quantified. *Hyperici herbae extractum siccum quantificatum*»; для экстракта сухого из мяты перечной листа — «Peppermint leaf dry extract. *Menthae piperitae folii extractum siccum*»; для масла эфирного из коры корицы цейлонского — «Cinnamon bark oil, Ceylon. *Cinnamomi zeylanici cortices aetheroleum*».

Второй способ образования наименований в Ph. Eur. исключает указание морфологической группы используемого сырья, однако предусматривает указание не только типа продукта (экстракт, масло жирное, масло эфирное, настойка), но и вида продукта: для экстрактов — квантифицированный (*quantificatum*), стандартизованный (*normatum*), рафинированный (*raffinatum*), водный (*aqueosum*) или водно-спиртовой (*hydroalcoholicum*); для настоек — стандартизованная (*normata*), для масел — указывается очистка, гидрогенизирование или иное уточнение. Например, имеются две монографии на экстракт, полученный из подземных частей валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s.l.): одна на водный экстракт — «Valerian dry aqueous extract. *Valerianae extractum aqueosum siccum*», вторая на водно-спиртовой — «Valerian dry hydroalcoholic extract. *Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum*». Для экстракта, полученного из коры различных видов рода цинхоны (*Cinchona pubescens* Vahl (*Cinchona succirubra* Pav.), *Cinchona calisaya* Wedd., *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen), в наименовании монографии указывается «Cinchona liquid extract, standardised. *Cinchonae extractum fluidum normatum*».

Для эфирного масла, полученного из зрелых и высушенных плодов аниса (*Pimpinella anisum* L.) перегонкой с водяным паром, в наименовании монографии указано «Anise oil. *Anisi aetheroleum*». Для масла эфирного, полученного из цветущих

²⁴ ФС 3.4.0039.22 Эхинацеи пурпурной травы экстракт сухой, таблетки. *Echinaceae purpurea extractum siccum, tabulettae*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁵ ФС 3.4.0012.18 Миндаля семян масло жирное. Миндальное масло. *Amygdali communis oleum pingue*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

надземных частей тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris* L.), тимьяна зигис (*Thymus zygis* L.) или смеси обоих видов, наименование монографии указано «Thyme oil, thymotype. *Thymi typo thymolo aetheroleum*» (Тимьяна тимолового типа масло эфирное). Для масла эфирного, полученного путем перегонки с водяным паром свежих, недавно собранных цветущих надземных частей различных видов рода мята (*Mentha canadensis* L. (syn. *Mentha arvensis* L. var. *glabrata* (Benth) Fern., *Mentha arvensis* var. *piperascens* Malinv. ex Holmes), с последующим частичным отделением ментола кристаллизацией, наименование монографии указано «Mint oil, partly dementholised. *Menthae arvensis aetheroleum partim mentholum depletum*».

Проведенный анализ наименований ЛРС, РФС, ЛРП, приводящихся в частных статьях ГФ РФ XIV и XV изд., Ph. Eur. и ФЕАЭС, позволил установить следующее:

- в ГФ РФ XIV и XV изд., ФЕАЭС наименование морфологической группы сырья указывается в родительном падеже множественного числа (кроме морфологических групп «кора» — «Cortex» и «трава» — «Herba»), в Ph. Eur. — в родительном падеже единственного числа;
- структура наименований ЛРС, лекарственных форм в ГФ РФ XIV и XV изд., ФЕАЭС всегда содержит указание морфологической группы сырья, в Ph. Eur. единый подход для указания морфологических групп отсутствует;
- в наименовании масел (жирных и эфирных) в ГФ РФ XIV и XV изд. используются латинские наименования — для масла эфирного «*oleum aethereum*» и для масла жирного «*oleum pingue*», в Ph. Eur., ФЕАЭС, соответственно, — «*aetheroleum*» и «*oleum*»;
- в Ph. Eur., ФЕАЭС в структуре наименований РФС, ЛП используются дополнительные классификационные признаки: квантифицированный (*quantificatum*), стандартизованный (*normatum*), рафинированный (*raffinatum*), водный (*aquosum*) или водно-спиртовой (*hydroalcoholicum*) и другие признаки, характеризующие очистку, гидрогенизирование и др., отсутствующие в ГФ РФ XIV и XV изд.

Таким образом, структура построения наименований ЛРС, РФС, ЛРП в отечественной фармакопее, ФЕАЭС и Ph. Eur. в большей степени гармонизирована, однако имеются возможности для дальнейшей унификации.

Подходы к формированию группировочных наименований лекарственных растительных препаратов

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России коллективом авторов разработаны методические рекомендации, устанавливающие общие требования к формированию и изложению группировочных наименований ЛРП, однако утверждены они не были [8]. Были предложены следующие принципы формирования группировочного наименования ЛРП [8].

1. Группировочное наименование состоит из родового и видового научных наименований производящего растения на русском языке (в родительном падеже) в сочетании с указанием морфологической группы используемой части растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением морфологических групп «трава», «кора»)) для ЛРП, произведенных из лекарственного растения или его частей одного рода и вида. Так, например, для ЛРП «Аира корневища» в качестве группировочного наименования должно быть указано «Аира обыкновенного корневища»; для ЛРП «Брусники листья» — «Брусники обыкновенной листья». Для ЛРП, произведенных из очищенной высушенной оболочки семян (эпидермиса), отделенной при помощи молочения и просеивания из семян подорожника овального, группировочным наименованием будет служить «Подорожника овального семян оболочки».

Большое количество ошибок встречается при формировании группировочного наименования для ЛРП, произведенных из листьев представителей рода эвкалипт (*Eucalyptus*). Согласно ГФ РФ XIV изд., ФС.2.5.0107.18 «Эвкалипта прутовидного листья. *Eucalypti viminalis folia*»²⁶ производящим растением является только один вид, культивируемый в южных районах Российской Федерации, — эвкалипт прутовидный (*Eucalyptus viminalis* Labill.). Таким образом, при формировании группировочного наименования ЛРП, полученных в результате водной, водно-спиртовой экстракции листьев, корректным группировочным наименованием является «Эвкалипта прутовидного листья».

Иначе формируется группировочное наименование для РФС и ЛРП, содержащих в своем составе масло эфирное из листьев эвкалипта. Для получения масла эфирного используют свежие листья или свежие верхушечные побеги видов рода эвкалипт (*Eucalyptus* L.), содержащих в составе

²⁶ ФС 2.5.0107.18 Эвкалипта прутовидного листья. *Eucalypti viminalis folia*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

эфирного масла большое количество 1,8-цинеола. К таким видам относятся эвкалипт шариковый (*Eucalyptus globulus* Labill.), а также другие виды эвкалипта: эвкалипт Бейкера (*Eucalyptus polybractea* R.T. Baker) и эвкалипт Смита (*Eucalyptus smithii* R.T. Baker). Эти же виды производящего растения, используемые для получения масла эфирного, указаны и в монографии Европейской фармакопеи «*Eucalyptus oil. Eucalypti aetheroleum*». В связи с вышеизложенным как для монокомпонентных ЛРП, содержащих эфирное масло эвкалипта, так и многокомпонентных ЛРП группировочное наименование ЛРП должно быть указано как «Эвкалипта листьев масло эфирное» в соответствии с ГФ РФ XIV изд., ФС.2.4.0002.18²⁷ вместо «Эвкалипта шарикового листьев масло эфирное» или «Эвкалипта прутовидного листьев масло эфирное».

2. Группировочное наименование состоит из родового и видового научных наименований производящего растения на русском языке (в родительном падеже) в сочетании с указанием морфологической группы используемой части растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением морфологических групп «трава», «кора»)) для ЛРП, произведенных из лекарственного растения или его частей одного рода, но характеризующихся разным спектром фармакологического действия. Например, для ЛРП, производимых из ЛРС рода горец (*Polygonum* L.), но обладающих различным фармакологическим действием, в группировочных наименованиях необходимо указывать видовое наименование производящего растения: «Горца перечного трава» — для ЛРП с гемостатическим действием и «Горца птичьего трава» — для ЛРП с диуретическим действием.

В современной аллопатической и гомеопатической практике широко применяется сырье и производящие растения рода полынь (*Artemisia* L.) — полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.), полынь обыкновенная или чернوبольник (*Artemisia vulgaris* L.), полынь лечебная или полынь божье

дерево (*Artemisia abrotanum* L.). Полыни горькой трава была включена в Российские фармакопеи с I (1866 г.) по VI (1910 г.) изд. и Государственные фармакопеи СССР с VII (1925 г.) по IX (1961 г.) изд. [10], Государственную фармакопею СССР XI изд.²⁸, ГФ РФ XIII²⁹ — ГФ РФ XIV³⁰ изд. В соответствии с ГФ СССР XI изд. используемой морфологической группой сырья являются высушенные трава (собранная в начале цветения) и листья (собранные до цветения или в начале цветения). В ГФ РФ XIII и XIV изд. к медицинскому применению разрешена высушенная трава, собранная в начале цветения. Галеновый препарат из травы полыни горькой — полыни настойка разрешен к медицинскому применению на территории России³¹. И полыни горькой трава, и полыни настойка применяются в аллопатической практике в качестве стимулятора аппетита растительного происхождения. В гомеопатии свежие неодревесневшие верхушки побегов и листьев полыни горькой используются для производства настоек гомеопатических матричных. В ГФ РФ XIV изд. впервые включена ФС.2.6.0008.18 на настойку матричную гомеопатическую «Абсинтиум. Артемизия абсинтиум. *Absinthium. Artemisia absinthium*»³².

Подземные органы полыни обыкновенной (чернобольника) были включены в Российские фармакопеи с I (1866 г.) по III (1880 г.) издание [10]. Высушенная трава полыни обыкновенной была разрешена к медицинскому применению на территории России в составе сбора № 2 для приготовления микстуры по прописи М.Н. Здренко, применяемой как симптоматическое средство при некоторых злокачественных новообразованиях в соответствии с ФС 42-2094-83³³. В настоящее время полыни обыкновенной трава не применяется в официальной аллопатической практике. В гомеопатии используются подземные органы растения для производства настоек гомеопатических матричных и гранул. В ГФ РФ XIV изд. впервые включена ФС.2.6.0009.18 на настойку гомеопатическую матричную «Артемизия вульгарис. *Artemisia vulgaris*»³⁴, получаемую из свежих корневищ

²⁷ ФС 2.4.0002.18 Эвкалипта листьев масло эфирное. *Eucalypti foliorum oleum aetherium*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

²⁸ ФС 44 *Herba Artemisiae absinthii. Folia Artemisiae*. Трава полыни горькой. Листья полыни горькой. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.; 1990.

²⁹ ФС 2.5.0033.15 Полыни горькой трава. *Artemisiae absinthii herba*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.; 2015.

³⁰ ФС 2.5.0033.15 Полыни горькой трава. *Artemisiae absinthii herba*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

³¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

³² ФС.2.6.0008.18 Артемизия абсинтиум. Абсинтиум. *Artemisia absinthium. Absinthium*. Настойка гомеопатическая матричная. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

³³ ФС 42-2094-83 *Herba Artemisiae vulgaris*. Трава полыни обыкновенной (чернобольника).

³⁴ ФС 2.6.0009.18 Артемизия вульгарис. *Artemisia vulgaris*. Настойка гомеопатическая матричная Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

и корней дикорастущего многолетнего травянистого растения.

Трава и листья полыни лечебной (полыни божье дерево) (*Artemisia abrotanum* L.) не разрешены к медицинскому применению на территории России ни в качестве ЛРС, ни в качестве ЛРП, отечественная нормативная документация отсутствует³⁵ [11, 12]. В гомеопатии применяется настойка гомеопатическая матричная, произведенная из свежих неодревесневших верхушек побегов и листьев дикорастущего растения полыни божье дерево и впервые включенная в ГФ РФ XIV изд., ФС.2.6.0007.18 «Артемизия абротанум. Абротанум. *Artemisia abrotanum*. Abrotanum»³⁶. Настойка гомеопатическая матричная используется для производства монопрепарата Abrotanum.

В гомеопатической практике помимо трех вышеуказанных видов полыни, произрастающих на территории Российской Федерации, используется еще один вид полыни, относящийся к ядовитым растениям, — полынь цитварная (*Artemisia cina* Berg. ex Poljak), произрастающая в диком виде только на территории Центральной Азии и Казахстана в долинах рек Сырдарьи и Арыса. Сырьем для производства препаратов служат бутоны растения, называемые еще «цитварное семя», что вносит терминологическую путаницу при определении морфологической группы производящего растения. Бутоны содержат сесквитерпеновый лактон сантонин, который и обуславливает противоглистное действие [13–15]. Полынь цитварная входила в отечественные фармакопеи с I (1866 г.) по X (1969 г.) изд., причем в фармакопеи I–III изд. было включено сырье импортного происхождения, в фармакопею IX изд. — дикорастущее, в фармакопею X изд. — дикорастущее и культивируемое. ГФ СССР X изд. содержала две частные фармакопейные статьи: № 594 «*Santonimum*. Сантоним» и № 595 «*Tabulettae Santonini* 0,01; 0,03 aut 0,06. Таблетки сантонина 0,01 г, 0,03 г или 0,06 г» [10]. В современной аллопатической практике полынь цитварная не применяется³⁷. В гомеопатии применяются монокомпонентные препараты Цина в лекарственной форме гранулы и капли для приема внутрь. Частная фармакопейная статья на настойку гомеопатическую матричную в ГФ РФ XIV–XV изд. отсутствует.

3. Группировочное наименование состоит только из родового научного наименования

производящего растения на русском языке (в родительном падеже) в сочетании с указанием морфологической группы используемой части растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением морфологических групп «трава», «кора»)) для ЛРП, произведенных из нескольких видов одного и того же рода производящего растения и обладающих сходным фармакологическим действием.

Например, для ЛРП «Донника трава», которые могут быть произведены из травы любого вида производящего растения рода донник (*Melilotus* (L.) Mill.), указанного в ФС.2.5.0011.15 «Донника трава. *Meliloti herba*» ГФ РФ XIV изд. — донника лекарственного (*Melilotus officinalis* (L.) Desr.) и донника рослого (*Melilotus altissimus* Thuil.), в качестве группировочного наименования должно быть указано «Донника трава». Корректным группировочным наименованием является «Дуба кора» для ЛРП, произведенных из коры дуба обыкновенного (черешчатого) — *Quercus robur* L. (syn.: *Quercus pedunculata* Ehrh.) и дуба скального — *Quercus petraea* (Mattuschka) Liebl. (syn.: *Quercus sessiliflora* Salisb.) в соответствии с ГФ РФ XIV изд., ФС.2.5.0071.18 «Дуба кора. *Quercus cortex*».

Анализ документов и данных регистрационного досье, представляемого с целью экспертизы качества, свидетельствует о присвоении некорректных группировочных наименований для ЛРП, произведенных из нескольких видов ЛРС одного рода производящего растения. Например, для ЛРП «Алея корни» группировочное наименование указано «Алея лекарственного корни». Согласно ГФ РФ XIV изд., ФС.2.5.0001.15 «Алея корни» для производства ЛРП возможно использование двух видов производящего растения — алея лекарственного (*Althaea officinalis* L.) и алея армянского (*Althaea armeniaca* Ten.), поэтому корректным группировочным наименованием является «Алея корни». Аналогичная ситуация наблюдается и для ЛРП «Зверобоя трава», группировочное наименование которых должно быть указано как «Зверобоя трава», а не «Зверобоя продырявленного трава», так как согласно ГФ РФ XIV изд. ФС.2.5.0015.15 «Зверобоя трава. *Hyperici herba*» к медицинскому применению разрешены зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и зверобоя пятнистого (зверобоя четырехгранного) (*Hypericum maculatum* Crantz (*Hypericum quadrangulum* L.)) трава.

³⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

³⁶ ФС 2.6.0007.18 Артемизия абротанум. Абротанум. *Artemisia abrotanum*. Abrotanum. Настойка гомеопатическая матричная. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

³⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

4. В случае многокомпонентных ЛРП группировочное наименование состоит из группировочных наименований отдельных компонентов на русском языке, расположенных в алфавитном порядке, с указанием символа «+».

Например, для сбора-порошка, содержащего брусники обыкновенной листья, зверобоя траву, череды трехраздельной траву и шиповника плоды группировочным наименованием является «Брусники обыкновенной листья + Зверобоя трава + Череды трехраздельной трава + Шиповника плоды». Для ЛРП в лекарственной форме «таблетки», содержащего три компонента в виде тонко измельченного порошка из ЛРС группировочным наименованием будет служить сочетание «Золототысячника трава + Любистока лекарственного корневища и корни + Розмарина обыкновенного листья»³⁸.

5. Группировочное наименование формируется с использованием родового научного наименования производящего растения на русском языке (в родительном падеже) и, при необходимости, видового наименования производящего растения на русском языке в сочетании с указанием морфологической группы используемой части растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением морфологических групп «трава», «кора»)) и названием полученного продукта (настойка, экстракт, сок, масло) для монокомпонентных ЛРП в лекарственных формах настойки, экстракты (жидкий, сухой), соки, масла.

Например, для ЛРП «Лимонника семян настойка» группировочное наименование должно быть указано как «Лимонника китайского семян настойка». Для ЛРП «Касторовое масло» группировочное наименование должно быть представлено как «Клещевины обыкновенной семян масло жирное».

Нетрадиционным способом образуется группировочное наименование для ЛРП «Пиона уклоняющегося настойка», получаемого из сырья двух разных морфологических групп одного и того же производящего лекарственного растения — пиона уклоняющегося (*Paemonia anomala* L.): пиона уклоняющегося травы и пиона уклоняющегося корневищ и корней. В группировочном наименовании должны быть указаны обе морфологические группы сырья. На наш взгляд, корректно указанным группировочным наименованием будет «Пиона уклоняющегося

[корневищ и корней + травы] настойка» вместо «Пиона уклоняющегося травы, корневищ и корней настойка».

6. В случае многокомпонентных ЛРП, содержащих в качестве РФС настойку, экстракт (жидкий, густой, сухой), сок, масло эфирное, масло жирное группировочное наименование состоит из группировочных наименований отдельных компонентов, расположенных в алфавитном порядке, с указанием символа «+».

Группировочное наименование формируется из родового научного наименования производящего растения на русском языке (в родительном падеже), и, при необходимости, видового наименования производящего растения на русском языке в сочетании с указанием морфологической группы используемой части растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением морфологических групп «трава», «кора»)), и названия «полученного продукта»: настойка, экстракт, сок и др.

Например, для ЛРП «Ландышево-пустырниковые капли», состоящего из ландыша травы настойки и пустырника травы настойки, группировочное наименование будет формироваться по наименованию активных компонентов: «Ландыша травы настойка + Пустырника травы настойка». Для ЛРП с торговым наименованием «Горчичник» в лекарственной форме порошок для наружного применения группировочным наименованием является «Горчицы сарептской семена + Эвкалипта листьев масло эфирное».

7. Группировочное наименование ЛРП, для производства которого используются РФС, а также активные фармацевтические субстанции химического происхождения с присвоенными МНН или (в случае отсутствия МНН) с химическим наименованием, должно состоять из группировочных наименований РФС и МНН и (или) химического наименования активных фармацевтических субстанций, расположенных в алфавитном порядке с указанием символа «+».

Например, для ЛРП в лекарственной форме «капли для приема внутрь», в состав которого входят мяты перечной листьев масло эфирное, пустырника травы настойка и этилбромизовалерианат, группировочным наименованием будет служить сочетание «Мяты перечной листьев масло эфирное + Пустырника травы настойка + Этилбромизовалерианат». Для ЛРП в лекарственной форме «таблетки»,

³⁸ ФС 3.4.0027.22 Золототысячника трава + Любистока лекарственного корневища и корни + Розмарина обыкновенного листья, таблетки. *Centaurei herba + Levistici officinalis rhizomata et radices + Rosmarinus officinalis folia, tabulettae*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

содержащего мяты перечной листьев масло эфирное, пустырника травы экстракт сухой и этилбромизовалерианат, группировочным наименованием является «Мяты перечной листьев масло эфирное + Пустырника травы экстракт + Этилбромизовалерианат».

8. Группировочное наименование ЛП, для производства которого используются РФС, а также активные фармацевтические субстанции химического происхождения с присвоенными МНН или (в случае отсутствия МНН) с химическим наименованием, должно состоять из группировочных наименований РФС и МНН / химического наименования активных фармацевтических субстанций, расположенных в алфавитном порядке с указанием символа «+». Если фармакологическая активность одного или нескольких действующих веществ является вспомогательной, то есть обуславливает, например, уменьшение нежелательной реакции другого вещества, то такие действующие вещества следует указывать в конце группировочного наименования в квадратных скобках независимо от алфавитного порядка.

Например, корректным группировочным наименованием для ЛП в лекарственной форме «сироп», относящихся к фармакотерапевтической группе «Отхаркивающее средство» и содержащих в качестве активного компонента «Тимьяна ползучего травы экстракт», который обуславливает отхаркивающее действие благодаря увеличению количества секреторного отделяемого слизистой оболочкой, и калия бромид, снижающий возбудимость нервной системы, оказывая тем самым вспомогательное фармакологическое действие, будет «Тимьяна ползучего травы экстракт + [Калия бромид]» вместо «Тимьяна ползучего травы экстракт + Калия бромид» или «Чабреца травы экстракт + Калия бромид».

Для ЛП «Зеленина капли» группировочное наименование должно быть указано «Красавки листьев настойка + Валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка + Ландыша травы настойка + [Левоментол]».

9. Если в составе ЛП в качестве активного компонента выделяется комплекс определенной группы биологически активных веществ одинакового фармакологического действия, группировочное наименование включает в себя родовое научное наименование производящего растения на русском языке (в родительном падеже) и, при необходимости, видового

наименования производящего растения на русском языке в сочетании с указанием морфологической группы используемой части растения (в именительном падеже множественного числа (за исключением морфологических групп «трава», «кора»)), а также наименование извлекаемой суммы биологически активных веществ. Например, «Бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов» или «Картофеля побегов сумма полисахаридов» или «Сеннозиды А и В».

10. Если в состав ЛП в качестве активного компонента входит индивидуальное вещество, выделенное из ЛРС, при отсутствии МНН этого вещества ЛП присваивается группировочное наименование выделенного индивидуального вещества, например «Гесперидин».

Приведенное группировочное наименование согласуется с ГФ РФ XV изд., впервые в нее включенную — ФС.2.4.0020 «Гесперидин. Гесперидин. *Hesperidinum*»³⁹. Монография на фармацевтическую субстанцию гесперидин отсутствует в Европейской фармакопее и Фармакопее США. В Европейской фармакопее имеется описание реактива с наименованием «Hesperidin».

11. Группировочные наименования, как правило, не присваиваются многокомпонентным ЛРП, содержащим в своем составе 5 и более компонентов, например для сборов, ЛП в лекарственной форме «эликсир», а также препаратов, созданных на основе традиционных медицинских систем стран Юго-Восточной, Восточной Азии.

Дискуссионные вопросы формирования группировочных наименований лекарственных растительных препаратов

Проведенное информационно-аналитическое исследование позволило выявить ряд проблем в части образования группировочных наименований ЛРП, требующих обсуждения со специалистами, занимающимися не только вопросами стандартизации ЛРС и ЛРП, но и ботаниками, специалистами в области микроскопического анализа ЛРС, этимологии названий растений, латинского языка, представителями экспертных организаций.

Дискуссионными, на наш взгляд, являются вопросы формирования группировочных наименований для некоторых видов производящих растений из-за неопределенности морфологической группы сырья, наименования производящего растения, несоответствия структуры латинского наименования ЛРС и его русского наименования или ошибочного латинского

³⁹ ФС.2.4.0020 Гесперидин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

наименования полученного продукта или морфологической группы сырья.

Так, например, для ЛРП, содержащих корни женьшеня, группировочное наименование должно указываться как «Женьшеня настоящего корни»⁴⁰. Однако имеются исследования анатомического строения подземных органов женьшеня настоящего, а именно корневища, главного и придаточных корней, свидетельствующие, что корректной морфологической группой сырья являются корневища с корнями [16, 17]. В связи с этим группировочное наименование должно быть представлено как «Женьшеня настоящего корневища с корнями».

Требуется обсуждения вопрос группировочного наименования для тимьяна ползучего. Трава тимьяна ползучего (*Thymus serpyllum* L.) входила в отечественные фармакопеи с I изд. (1866 г.) по VII изд. (1925 г.) (в фармакопеи I–III изд. как тимьян чабрец, ползучий тимьямник; в фармакопею IV изд. как чабрец; в фармакопею III–VII изд. как богородская трава) [10], в ГФ СССР XI изд.⁴¹, ГФ РФ XIII изд.⁴² и ГФ РФ XIV изд.⁴³ В Фармакопею Республики Беларусь⁴⁴ включена ФС «Чабреца ползучего трава. *Serpylli herba* (*Thymi serpylli herba*). Wild thyme», которая распространяется на собранную во время цветения, высушенную цельную или резаную траву *Thymus serpyllum* L. s.l. В Ph. Eur. монография на ЛРС тимьяна ползучего отсутствует, однако имеется монография «Тимье. *Thymi herba*», которая распространяется на цельные листья и цветки, отделенные от высушенных стеблей, производящих растений двух видов тимьяна: тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris* L.) или тимьяна зигис (*Thymus zygis* L.), являющегося эндемиком Северной Африки, Испании и Португалии, или смеси обоих видов.

В ГФ РФ XIV изд. группировочное наименование представлено как «Чабреца трава», что, на наш взгляд, не совсем корректно и противоречит принципам формирования группировочных наименований, состоящих из научных названий производящего ЛР, как правило, из родового и видового названий. Наименования «щебрец, чубрец, чабер, чебрец, богородская трава, боро-

вой перчик, жадобник, дикая мята, лимонный душик, мухопал, фимиамник, тимьян» [18] и другие наименования относятся к народным названиям. Большое количество народных названий объясняется тем, что полезные свойства растения были известны у разных народов еще за 3 тысячи лет до н.э., и везде этому растению давали новые названия, отражающие не только физические и химические свойства растения, но и фармакологические свойства [19]. Поскольку научным названием рода является тимьян (*Thymus* L.), а научным названием вида — ползучий (*serpyllum*), то и группировочное наименование целесообразно указывать как «тимьян ползучий».

Корректным группировочным наименованием для ЛРП, произведенных из семян конского каштана, является «Конского каштана обыкновенного семени» вместо «Каштан конский обыкновенный» или «Каштана конского плоды». Конский каштан обыкновенный и каштан съедобный — это деревья, относящиеся к разным родам и семействам и различающиеся не только по ареалу произрастания, но и по морфологическим признакам производящего растения. Каштан съедобный принадлежит к семейству буковых (*Fagaceae*), конский каштан — к конскокаштановым (*Hippocastanaceae*) [20–22]. В народе оба дерева называют каштанами за внешнее сходство гладких коричневых плодов, которые до созревания заключены в оболочки, отличающиеся только тем, что у каштана съедобного она бурая с частыми колючими шипами, а у конского каштана — зеленая с острыми бугорками. Однако сходство плодов только внешнее, состав биологически активных веществ семян значительно различается. Плоды конского каштана, наряду с большим количеством крахмала, содержат сапонины, из-за чего являются несъедобными [20]. Препараты, полученные из конского каштана обыкновенного семян, используют в медицинской практике как веноотонизирующее и тромболитическое средство при венозном застое, геморроидальной болезни, посттравматическом отеке [23, 24, 26, 27].

В официальной медицинской практике применяются только семена конского каштана обыкновенного, однако ФС на ЛРС конского каштана

⁴⁰ ФС 2.5.0013.15 Женьшеня настоящего корни. *Panaxis ginseng radices*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁴¹ ФС 60 Herba serpylli. Трава чабреца. *Herba thyme serpylli*. Государственная фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.; 1990.

⁴² ФС 2.5.0047.15 Чабреца трава. *Thymi serpylli herba*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.; 2015.

⁴³ ФС 2.5.0047.15 Чабреца трава. *Thymi serpylli herba*. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

⁴⁴ ФС Чабреца ползучего трава. *Serpylli herba* (*Thymi serpylli herba*). Wild thyme. Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. Т. 2. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2016.

обыкновенного в ГФ РФ XIV и XV изд. отсутствуют. В ГФ РФ XIV изд. включена ФС на настойку гомеопатическую матричную, получаемую из свежих семян, собранных во время плодоношения растения «конский каштан обыкновенный» — ФС.2.6.0052.18 «Эскулюс гиппокастанум. Эскулюс. *Aesculus hippocastanum*. *Aesculus*», введенная взамен ФС 42-0121-04. Российскими учеными проведен ряд исследований по изучению и стандартизации семян каштана конского [20–23, 25], в ходе которых определены диагностически значимые анатомо-морфологические признаки семени каштана, изучен качественный и количественный химический состав, разработана методика количественного определения эсцина в семенах. На основании полученных данных разработаны и утверждены ТУ 9377-075-04868244-2008 «Конского каштана обыкновенного семени. *Aesculi hippocastani semina*».

Грамматически некорректными являются латинские наименования ЛРС для аронии черноплодной плодов свежих и высушенных, а также для калины плодов свежих в связи с ошибкой при указании латинского наименования характеристики плодов [28]. В ГФ РФ XIV изд. наименования монографий приведены как «Аронии черноплодной свежие плоды. *Aroniae melanocarpae recens fructus*» (ФС.2.5.0002.15), «Аронии черноплодной сухие плоды. *Aroniae melanocarpae sicco fructus*» (ФС.2.5.0003.15), «Калины плоды свежие. *Viburni fructus recens*» (ФС.2.5.0076.18), в которых прилагательные, характеризующие физическое состояние ЛРС (свежие, сухие), приведены в единственном числе, в то время как в русском наименовании прилагательные указаны во множественном числе. Не соответствуют правилам латинской грамматики также согласование прилагательных и порядок слов в словосочетании. Грамматически правильными наименованиями для указанных видов ЛРС являются «Аронии черноплодной свежие плоды. *Aroniae melanocarpae fructus recentes*», «Аронии черноплодной сухие плоды. *Aroniae melanocarpae fructus siccum*», «Калины плоды свежие. *Viburni fructus recentes*».

Ошибки в латинской грамматике наблюдаются и при указании латинского наименования таких морфологических групп сырья, как листья, семена [28]. Например, для ЛРП «Мяты перечной листьев настойка. *Menthae piperitae folii tincture*» (ФС.3.4.0004.18) корректным латинским наименованием является «Мяты перечной листьев настойка. *Menthae piperitae foliorum tinctura*», в котором латинское наименование листьев приведено во множественном числе, как указано в наименовании на русском

языке, а не в единственном, как приведено в ГФ РФ XIV изд.

Отсутствует унификация при указании латинского наименования жидких экстрактов [28]. Например, для экстракта жидкого, полученного из корневищ и корней родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), в ФС.3.4.0008.18 указано «Родиолы розовой корневищ и корней экстракт жидкий. *Rhodiola roseae rhizomatum et radicum extractum liquidum*». Однако в ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» ГФ РФ XIV изд. при указании консистенции экстрактов жидкие экстракты обозначены как «*Extracta fluida*», так же как в Ph. Eur. Поэтому корректным латинским названием будет «*Rhodiola roseae rhizomatum et radicum extractum fluidum*».

Зачастую группировочные наименования для одного и того же ЛП с одним торговым наименованием существенно отличаются у разных производителей. Например, для лекарственного препарата с торговым наименованием «Скипидарная мазь», активным компонентом которой являются терпеноиды, содержащие α -пинен, Δ^3 -карен, дипентен, терпинеол, встречаются следующие группировочные наименования: «Скипидар живичный», «Терпентинное масло», «Терпентинное масло очищенное». Группировочное наименование, приведенное в ФС.3.4.0014.18 ГФ РФ XIV изд., — «Терпентинное масло эфирное очищенное». В латинском наименовании «*Terebinthinae oleum aetheroleum rectificatum*» вместо прилагательного «эфирное» — «*aetherium*» указано словосочетание «эфирное масло» — «*aetheroleum*», в связи с чем латинское наименование переводится как «Терпентинное масло эфирное масло очищенное», что ошибочно [28]. Корректным латинским наименованием является наименование «*Terebinthinae oleum aethereum rectificatum*».

Другой пример — ЛП, содержащие в качестве активного компонента деготь, например «Линимент бальзамический по Вишневскому». В нормативной документации наименование активного компонента указано и как «Деготь березовый», и как «Деготь берестовый». Однако верным группировочным наименованием активного компонента является «Березы коры деготь». Корректным группировочным наименованием для лекарственного препарата «Линимент бальзамический по Вишневскому» с учетом указания наименований в алфавитном порядке отдельных компонентов, входящих в состав лекарственного препарата, является «Березы коры деготь + Висмута оксида и Висмута трибромфенолята комплекс».

Интересен пример формирования группировочных наименований для ЛП, представляющих собой жидкий экстракт из смеси трех видов лекарственного растительного сырья: календулы лекарственной цветков, ромашки аптечной цветков и тысячелистника обыкновенного травы. Технология получения данного препарата у всех отечественных производителей одинакова. Согласно правилам формирования группировочных наименований, для указанного ЛП корректным будет наименование «[Календулы лекарственной цветков + Ромашки аптечной цветков + Тысячелистника обыкновенного травы] экстракт» [9]. Однако на портале ГРЛС для ЛП производства некоторых компаний указано другое группировочное наименование: «Календулы лекарственной цветков экстракт + Ромашки аптечной цветков экстракт + Тысячелистника обыкновенного травы экстракт», которое отражает совершенно иной технологический процесс производства, а именно, получение индивидуальных экстрактов из каждого вида ЛРС с последующим их смешиванием. Наименование «Календулы лекарственной цветков экстракт + Ромашки аптечной цветков экстракт + Тысячелистника обыкновенного травы экстракт» не может быть использовано в качестве группировочного наименования для лекарственного препарата, полученного экстрагированием смеси лекарственного растительного сырья, так как экстракты, произведенные по разным технологиям, могут отличаться не только составом биологически активных веществ, извлекаемых из ЛРС, но и, как следствие, фармакологической активностью полученного из них ЛП.

Спорным, на наш взгляд, является вопрос, связанный с формированием группировочного наименования для ЛРП, содержащих РФС, представляющих собой масла жирные или эфирные, а также для ЛРП, содержащих указанную группу соединений в качестве вспомогательных веществ, а именно, о целесообразности указания категории масла – жирное или эфирное в группировочном наименовании.

В ГФ СССР X изд. в названии ФС категория масла не указывалась: «*Oleum Menthae piperitae*. Масло мяты перечной» (ФС 477), «*Oleum Eucalypti*. Масло эвкалиптовое» (ФС 475). В ГФ РФ XIV изд. для указанных масел в группировочном наименовании предусмотрено указание категории масла, например в ФС.2.4.0001.18 указано «Мяты перечной листьев масло эфирное. *Menthae piperitae foliorum oleum aethereum*» или в ФС.2.4.0002.18 – «Эвкалипта листьев масло эфирное. *Eucalypti foliorum oleum aethereum*».

В монографиях Ph. Eur. приводятся два наименования: первое состоит из указания рода производящего растения и типа получаемого продукта и второе – из рода производящего растения и типа масла. Например, для эвкалиптового масла указано «*Eucalyptus oil. Eucalypti aetheroleum*» или анисовое масло «*Anise oil. Anisi aetheroleum*».

В Руководстве ФЕАЭС в названии ФС для фармацевтических субстанций, полученных из плодов и семян растений методом холодного или горячего прессования (масла жирные) или из высушенного или свежесобранного лекарственного растительного сырья дистилляцией с водой или водяным паром, прессованием, экстракцией органическими растворителями или другими способами выделения (масла эфирные), предусмотрено указание названия жирного или эфирного растительного масла и, при необходимости, отмечается очистка, гидрогенизирование или иное необходимое уточнение. Например, «Подсолнечное масло рафинированное. *Helianthi oleum raffinatum*. Sunflower oil, refined», «Мяты перечной масло. *Menthae piperitae aetheroleum*. Peppermint oil».

Дискуссионным является вопрос о целесообразности указания вида (консистенции) экстракта в группировочном наименовании для РФС, полученных в результате экстракции, и ЛРП, представляющих собой экстракты, а также для ЛРП, содержащих указанную группу в качестве вспомогательных веществ.

В ГФ СССР X изд. в наименовании частной фармакопейной статьи консистенция экстракта указывалась, например, «*Extractum Crataegi fluidum*. Экстракт боярышника жидкий» (ФС 256), «*Extractum frangulae siccum*. Экстракт крушины сухой» (ФС 259).

В Ph. Eur. наименование статьи формируется с указанием родового наименования производящего растения, консистенции (сухой, густой, жидкий) и типа (стандартизованный, квантифицированный) экстракта. Например, «*Aloes dry extract, standardised. Aloes extractum siccum normalatum*» или «*Melissa leaf dry extract. Melissa folii extractum siccum*».

В ГФ РФ XIV изд., ФС.3.4.0034.22 для ЛП в лекарственной форме сироп группировочное наименование приведено как «Подорожника ланцетного листьев экстракт жидкий + Тимьяна обыкновенного травы экстракт жидкий + Тимьяна ползучего травы экстракт жидкий».

В Руководстве ФЕАЭС в названии частной ФС на РФС, представленную экстрактами,

указывается название субстанции на русском, латинском и английском языках, состоящее из наименования производящего растения, дополненное указанием типа (жидкий, сухой, густой экстракт) и вида (стандартизованный, квантифицированный (приведенный)). Например, «*Menthae piperitae extractum siccum*. Peppermint extract, dry», «*Crataegi folii cum floribus extractum fluidum quantificatum*. Hawthorn leaves and flowers liquid extract, quantified».

Большие трудности у производителей возникают при формировании группировочных наименований лекарственных препаратов, содержащих в своем составе в качестве активных компонентов «Гесперидин» и «Диосмин», в которых группировочное наименование указывается как «Очищенная микронизированная флавоноидная фракция (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин)».

Исходным сырьем для получения фармацевтической субстанции «Очищенная микронизированная флавоноидная фракция» является гесперидин ((2S)-5,7-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-7-[[6-O-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]хроман-4-он), при йодировании которого в среде органического основного растворителя (пиридина) получают техническую флавоноидную фракцию – диосмин. В полученной технической субстанции нормируется содержание флавоноидов диосмина, гесперицина, а также суммы флавоноидов, природа которых сходна с природой гесперицина. Под действием микрофлоры кишечника при физиологических значениях pH происходит конверсия диосмина и гесперицина, а также флавоноидов, сходных по структуре с гесперицином, в растворимые агликоновые метаболиты диосметин и гесперитин, которые всасываются в системный кровоток и обуславливают фармакологическое действие лекарственного препарата. При этом гесперитин (и агликоновые метаболиты сходных с ним по структуре биофлавоноидов) обладает собственным фармакологическим действием, дополняющим и усиливающим действие диосметина, который характеризуется низкой биодоступностью, обусловленной недостаточной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте. Часть диосмина метаболизируется бактериями слепой кишки с образованием гиппуровой и бензойной кислот. Для повышения биодоступности

диосмина производители используют разнообразные технологические приемы, например ультразвуковую микронизацию, что и привело к возникновению термина «Очищенная микронизированная флавоноидная фракция».

С учетом того, что гесперидин и диосмин являются самостоятельными действующими веществами, наиболее точным группировочным названием является «Гесперидин + Диосмин», что согласуется с наименованиями, приведенными в ведущих зарубежных фармакопеях: Европейской, Британской, фармакопее США и ГФ РФ, в XV изд. которой впервые включена ФС на фармацевтическую субстанцию диосмин – ФС.2.1.0665 «Диосмин. Диосмин. *Diosminum*»⁴⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармацевтическая терминология в сфере обращения ЛРП, определенная российским законодательством⁴⁶ и законодательством ЕАЭС⁴⁷, различается. В наднациональной сфере обращения лекарственных средств конкретизировано понятие ЛРС, изменены, по сравнению с национальным законодательством, понятия РФС и ЛРП.

Анализ наименований ЛРС, РФС и ЛРП, содержащихся в отечественной фармакопее XI–XV изд., ФЕАЭС, Ph. Eur., позволил установить высокую степень гармонизации терминологической базы между этими правовыми системами. В наибольшей степени гармонизирована терминология между документами ЕАЭС и Европейского союза. Терминология наименований в отечественной фармакопейной практике нуждается в дальнейшей унификации, что упростит коммуникации в области разработки, регистрации и обращения лекарственных средств.

Типичные ошибки при формировании наименований ЛРС, ЛРП и группировочных наименований ЛРП связаны с некорректным определением морфологической группы ЛРС или наименования производящего растения, с несоответствием структуры латинского наименования ЛРС и его русского наименования или ошибочным латинским наименованием полученного продукта или морфологической группы сырья.

Проведенный сравнительный анализ группировочных наименований ЛРП и ЛП, содержащих РФС, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, позволил

⁴⁵ ФС.2.1.0665 Диосмин. *Diosminum*. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴⁶ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁴⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

систематизировать возможные подходы к составлению группировочных наименований для ЛРП и предложить направления для их оптимизации с учетом используемых видов производящих растений, морфологических групп, технологии получения и состава ЛРП. Результаты исследования могут быть использованы разработчиками и производителями ЛС при подготовке нормативной документации на ЛРП, формировании

регистрационного досье на ЛРП, а также экспертами, осуществляющими оценку представленных на экспертизу документов и данных. Планируется использовать для разработки правил составления группировочных наименований или номенклатуры группировочных наименований для национальной и наднациональной сфер обращения лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Куркина ТВ. Актуальные терминологические аспекты в области фармации. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(5–3):951–3. Kurkina TV. Current terminological aspects of pharmacy. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;17(5–3):951–3 (In Russ.). EDN: [WFBCBGD](#)
2. Куркина ТВ. К вопросу о новых терминах фармации и медицины. В кн.: *Преподавание классических языков в эпоху глобальной информатизации*. Казань; 2019. С. 44–50. Kurkina TV. On the question of the new terms of pharmacy and medicine. In: *Teaching classical languages in the era of global informatization*. Kazan; 2019. P. 44–50 (In Russ.). EDN: [SNJOKO](#)
3. Ковалева ЕЛ, Колганова ЕЕ, Минаева ЕД. Стандартизация информации о лекарственных средствах растительного происхождения. *Фармация*. 2017;66(5):3–7. Kovaleva EL, Kolganova EE, Minaeva ED. Standardization of information on medicines from plants. *Pharmacy*. 2017;66(5):3–7 (In Russ.). EDN: [ZBNEGP](#)
4. Шпрах ЗС. Гармонизация стандартных терминов, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):184–91. Shprakh Z.S. Harmonisation of Russian and foreign pharmacopoeial standard terms. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):184–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-184-191>
5. Комаров ВЛ, ред. *Флора СССР*. М.–Л.: АН СССР; 1934–1964. Komarov VL, ed. *Flora of the USSR*. Moscow–Leningrad: USSR Academy of Sciences; 1934–1964 (In Russ.).
6. Агапов ЕН, Жиёмбаева СЕ, Жугунусова АА, Молдашева ЗБ. О происхождении латинских названий лекарственных растений. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2016;(10–5):67–70. Agarov EN, Zhiembaeva SE, Zhugunusova AA, Moldasheva ZB. Latin names origin of medicinal plants. *Current Scientific Research in the Modern World*. 2016;(10–5):67–70 (In Russ.). EDN: [WYMLCN](#)
7. Лазарева МН, Исупова АВ. Классификация мотивирующих признаков терминологических номинаций растений (на материале латинского языка). *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2021;26:232–5. Lazareva MN, Isupova AV. Classification of motivating features of terminological nominations of plants (in Latin). *Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy*. 2021;26:232–5 (In Russ.). EDN: [ADNPKX](#)
8. Лякина МН, Ковалева ЕЛ, Николаева ОБ, Крутикова НМ, Оленина НГ, Колганов ЛА. Группировочные наименования лекарственных растительных средств: необходимость введения, рациональность формирования. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(3):9–11. Lyakina MN, Kovaleva EL, Nikolaeva OB, Krutikova NM, Olenina NG, Kolganov LA. Group names for herbal medicines: the need for introduction and rationale for establishing. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(3):9–11 (In Russ.). EDN: [WKNSRJ](#)
9. Ковалева ЕЛ, Лякина МН, Шелестова ВВ, Николаева ОБ. Актуальные вопросы экспертизы препаратов из лекарственного растительного сырья. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(12–4):654–7. Kovaleva EL, Lyakina MN, Shelestova VV, Nikolaeva OB. Topical issues of examination of drugs from medicinal plants. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;(12–4):654–7 (In Russ.). EDN: [XENYZE](#)
10. Шретер ГК. Лекарственные растения и растительное сырье, включенные в отечественные фармакопеи. М.: Медицина; 1972. Shreter GK. Medicinal plants and plant raw materials included in domestic pharmacopoeias. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.).
11. Фролова ЛН, Союнова ЖА, Киселева ТЛ. Лечебное применение некоторых видов полыней в народной и официальной медицине разных стран. *Традиционная медицина*. 2008;3(14):49–55. Frolova LN, Soyunova ZhA, Kiseleva TL. Therapeutic uses of some wormwood species in traditional and conventional medicine in different countries. *Traditional Medicine*. 2008;3(14):49–55 (In Russ.). EDN: [KASORZ](#)
12. Киселева ТЛ, Агеева ТК, Цветаева ЕВ. Производящие растения для гомеопатических лекарственных препаратов: *Artemisia cina* Berg Ex Pojak — Полынь цитварная (сем. Астровых — Asteraceae). *Традиционная медицина*. 2003;1(1):19–24. Kiseleva TL, Ageeva TK, Tsvetaeva EV. Producing plants for homeopathic medicines: *Artemisia cina* Berg Ex Pojak — Levant wormwood (fam. Asteraceae). *Traditional Medicine*. 2003;1(1):19–24 (In Russ.). EDN: [HSPFSB](#)
13. Руднева ОВ. Применение препарата Цина (*Cina*) при трихинеллезе на лабораторной модели. *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями*. 2017;(18):397–8. Rudneva OV. Application of *cina* on the laboratory model of *Trichinella* infection. *Theory and Practice of Parasitic Disease Control*. 2017;(18):397–8 (In Russ.). EDN: [ZMSEEB](#)

14. Кароматов ИД, Рузиева ИГ. Перспективы применения лекарственного растения полынь цитварная. *Биология и интегративная медицина*. 2018;(9):102–9. Karomatov ID, Ruzieva IG. Prospects of application of the herb *Artemisia cinna*. *Biology and Integrative Medicine*. 2018;(9):102–9 (In Russ.). EDN: [HJBCNI](#)
15. Омарова РА, Сакипова ЗБ, Бекежанова ТС, Тохтахунова АА. Пути и перспективы использования в медицине полыни цитварной. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2014;(5):177–9. Omarova RA, Sakipova ZB, Bekezhanova TS, Tokhtakhunova AA. Ways and prospects for medicinal use of Levant wormwood. *Vestnik KazNMU*. 2014;(5):177–9 (In Russ.).
16. Куркин ВА, Акушская АС, Петрухина ИК. *Женьшень настоящий: современный взгляд на стандартизацию и создание лекарственных препаратов*. Самара: Офорт; 2014. Kurkin VA, Akushskaya AS, Petrukhina IK. *Panax ginseng: a modern view on standardization and creation of medicinal products*. Samara: Ofort; 2014 (In Russ.). EDN: [UCUMZF](#)
17. Акушская АС. Женьшень настоящий: итоги и перспективы комплексного фармакогностического исследования. В кн.: *Аспирантские чтения – 2014: материалы конференции с международным участием «Молодые ученые XXI века – от современных технологий к инновациям», посвященной 95-летию СамГМУ*. Самара; 2014. С. 248–50. Akushskaya AS. *Panax ginseng: results and prospects of a comprehensive pharmacognostic study*. In: *Postgraduate Studies – 2014: Proceedings of the conference with international participation “Young scientists of the 21st century – from modern technologies to innovation”, dedicated to the 95th anniversary of Samara State Medical University*. Samara; 2014. P. 248–50 (In Russ.). EDN: [YKRNJY](#)
18. Ефремов АП, Шретер АИ. *Травник для мужчин*. М.: Асадал; 1996. Efremov AP, Shreter AI. *Herbalist for men*. Moscow: Asadal; 1996 (In Russ.).
19. Десницкий КА, Чапалда ТЛ. Чабрец или тимьян ползучий. В кн.: *Вклад молодежи в развитие АПК региона*. Т. 1. Екатеринбург; 2022. Desnitsky KA, Chapalda TL. Thyme or creeping thyme. In: *Contribution of youth to the development of the region's agro-industrial complex*. V. 1. Ekaterinburg; 2022 (In Russ.). EDN: [EHZENG](#)
20. Жарова ОГ, Сокольская ТА, Вандышев ВВ. Морфолого-анатомическое изучение семян конского каштана обыкновенного. *Фармация*. 2009;(1):18–21. Zharova OG, Sokolskaya TA, Vandyshchev VV. Pharmacognostic study of horse-chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds. *Pharmacy*. 2009;(1):18–21 (In Russ.). EDN: [JWWWNB](#)
21. Жарова ОГ. Разработка подходов к стандартизации сырья и препаратов на основе семян каштана конского. В кн.: *Сборник тезисов докладов 71-й итоговой конференции СНО*. Самара; 2003. С. 68. Zharova OG. Development of approaches to the standardisation of raw materials and medicinal products based on horse chestnut seed. In: *Collection of abstracts of reports of the 71st final conference of the SSS*. Samara; 2003. P. 68 (In Russ.).
22. Жарова ОГ, Шейченко ВИ, Сокольская ТА, Вандышев ВВ. Изучение липидов семян конского каштана обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.). *Вестник Российского университета дружбы народов*. 2008;(7):609–14. Zharova OG, Sheychenko VI, Sokolskaya TA, Vandyshchev VV. Study of lipids in the seeds of the common horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.). *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia*. 2008;(7):609–14 (In Russ.).
23. Белов ПВ, Куркин ВА, Рыжов ВМ. Комплексное исследование каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) как источника биологически активных веществ. В кн.: *Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения*. Т. 12. М.: ВИЛАР; 2019. С. 163–9. Belov PV, Kurkin VA, Ryzhov VM. Comprehensive study of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) as a source of biologically active substances. In: *Modern trends in the development of health-saving technologies*. V. 12. Moscow: VILAR; 2019. P. 163–9 (In Russ.). EDN: [QWXLCH](#)
24. Persson I, Persson K. Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.). *Recent Prog Med Plants*. 2010;28:159–71.
25. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ. Экстракт конского каштана. Update-2022. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):42–8. Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu. Horse chestnut extract. Update-2022. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):42–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201439>
26. Кароматов ИД, Махмудова АФ. Каштан конский, каштан съедобный. *Биология и интегративная медицина*. 2016;(5):110–21. Karomatov ID, Makhmudova AF. Horse-chestnut, chestnut edible. *Biology and Integrative Medicine*. 2016;(5):110–21 (In Russ.). EDN: [XGVEYL](#)
27. Киселева ТЛ, Карпеев АА, Смирнова ЮА, Сафонов ВП, Тсветаева ЕВ, Коган ЛИ и др. Лечебные свойства орехов, импортируемых в Россию. *Традиционная медицина*. 2009;(1):43а–50. Kiseleva TL, Karpeev AA, Smirnova YuA, Safonov VP, Tsvetaeva EV, Kogan LI et al. Medicinal properties of nuts imported to Russia. *Traditional Medicine*. 2009;(1):43a–50 (In Russ.). EDN: [KAMTNE](#)
28. Туровский АВ. Структура латинских названий лекарственных веществ растительного и животного происхождения в Государственной фармакопее РФ XIV издания. В кн.: Беленова АС, Гудкова АА, Дьякова НА, ред. *Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств*. Воронеж; 2023. С. 640–4. Turovsky AV. The structure of the Latin names of medicinal substances of plant and animal origin in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition. In: Belenova AS, Gudkova AA, Dyakova NA, eds. *Ways and forms of continuing pharmaceutical education. Current issues in the development and research of new medicines*. Voronezh; 2023. P. 640–4 (In Russ.). EDN: [XPBTHC](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.Н. Фролова — сбор, анализ и интерпретация данных, написание, редактирование, оформление текста рукописи; Е.Л. Ковалева — идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, интерпретация результатов исследования, критический пересмотр содержания рукописи; В.В. Шелестова — сбор, анализ и интерпретация данных литературы, написание текста рукописи; В.Ю. Кутейников — сбор данных литературы; Н.Г. Оленина — критический пересмотр содержания рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Larisa N. Frolova* collected, analysed, and interpreted data and drafted, edited, and formatted the manuscript. *Elena L. Kovaleva* elaborated the study idea; planned the study; agreed to be accountable for all aspects of the work and for ensuring that all questions related to data reliability and article integrity are appropriately investigated and resolved; interpreted the study results; and critically revised the manuscript. *Valentina V. Shelestova* collected, analysed, and interpreted data and drafted the manuscript. *Vladislav Yu. Kuteynikov* collected literature data. *Nadezda G. Olenina* critically revised the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Фролова Лариса Николаевна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7170-7220>
Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
Шелестова Валентина Васильевна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-5501>
Кутейников Владислав Юрьевич
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-4261>
Оленина Надежда Геннадьевна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2976-4256>

Поступила 27.09.2023
После доработки 05.02.2024
Принята к публикации 12.02.2024

Larisa N. Frolova, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7170-7220>
Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
Valentina V. Shelestova, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-5501>
Vladislav Yu. Kuteynikov
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-4261>
Nadezda G. Olenina
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2976-4256>

Received 27 September 2023
Revised 5 February 2024
Accepted 12 February 2024



А.В. Требухов¹
Л.Г. Дворникова¹
М.В. Горячева¹
Т.С. Малолеткина²

Химический состав и перспективы применения в медицинской практике побегов курильского чая (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz): обзор

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Ленина, д. 40, Барнаул, 656038, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

✉ Требухов Андрей Владимирович; avtmed@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Изучение лекарственных растений, которые не включены в Государственную фармакопею Российской Федерации, но используются в традиционной медицине и имеют достаточную сырьевую базу, представляется актуальным.

ЦЕЛЬ. Систематизация данных о составе и фармакологических свойствах биологически активных веществ лапчатки кустарниковой (курильского чая) — *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведенный анализ литературы показал, что в подземных и надземных органах *P. fruticosa* содержатся флавоноиды, дубильные вещества, фенольные кислоты, тритерпеновые сапонины и другие соединения, которые обладают терапевтическим потенциалом, демонстрируя антимикробные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Основной объем исследований фармакологических свойств биоактивных метаболитов растения направлен на изучение их модулирующего действия как на врожденную, так и адаптивную иммунную систему, которое осуществляется через различные механизмы. В большинстве исследований изучаются свойства неочищенных суммарных извлечений (экстрактов) из лекарственного растительного сырья из разных морфологических групп, полученных с использованием различных технологических приемов, что не позволяет корректно сравнить представленные результаты.

ВЫВОДЫ. Лапчатка кустарниковая — лекарственное растение, имеющее высокий потенциал для включения его в перечень фармакопейных лекарственных растений. Лапчатка кустарниковая перспективна для применения в качестве антиоксидантного и иммуномодулирующего средства для профилактики и лечения многих заболеваний. Стандартизация лекарственного растительного сырья *P. fruticosa* требует детального изучения химического состава тканей этого растения с учетом сезонных, климатических и антропогенных факторов.

Ключевые слова: *Pentaphylloides fruticosa*; *Dasiphora fruticosa*; курильский чай; лапчатка кустарниковая; флавоноиды; дубильные вещества; антиоксиданты; иммуномодуляторы; лекарственные растения; традиционная медицина; противовоспалительные средства; стандартизация

Для цитирования: Требухов А.В., Дворникова Л.Г., Горячева М.В., Малолеткина Т.С. Химический состав и перспективы применения в медицинской практике побегов курильского чая (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz): обзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):159–170. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-159-170>

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта на проведение научных исследований по изучению природных лечебных ресурсов региона и разработке методик их применения и сохранения, выявлению перспективных территорий для развития санаторно-курортной отрасли в Алтайском крае (номер государственного учета НИР 123062100038-8).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Andrey V. Trebukhov¹ 
Liubov G. Dvornikova¹ 
Marina V. Goryacheva¹ 
Tatiana S. Maloletkina² 

Chemical Composition and Clinical Potential of Shrubby Cinquefoil (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz) Shoots: A Review

¹ Altay State Medical University,
40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov St., St Petersburg 197376, Russian Federation

✉ Andrey V. Trebukhov; avtmed@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. It is important to study medicinal plants that are not listed in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation but are used in traditional medicine and represent an abundant source of raw materials.

AIM. This study aimed to collate data on the composition and pharmacology of the biologically active substances contained in shrubby cinquefoil (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz).

DISCUSSION. According to the reviewed literature, the underground and above-ground parts of *P. fruticosa* contain flavonoids, tannins, phenolic acids, triterpenoid saponins, and other compounds with significant therapeutic potential, which show antimicrobial, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. Most pharmacology studies of *P. fruticosa* bioactive metabolites investigate the modulating action they exert on innate and adaptive immune responses via various mechanisms. The majority of studies use different techniques and focus on the properties of crude extracts from morphologically different parts of the plant, which precludes meaningful comparisons of the results obtained in these studies.

CONCLUSIONS. *P. fruticosa* is a promising medicinal plant for inclusion in the pharmacopoeia. The plant has clinical potential as an antioxidant and an immunomodulator for the prevention and treatment of many diseases. The standardisation of *P. fruticosa* herbal drugs requires thorough studies. The chemical composition of various plant tissues should be analysed with due consideration of seasonal, climatic, and anthropogenic factors.

Keywords: *Pentaphylloides fruticosa*; *Dasiphora fruticosa*; shrubby cinquefoil; flavonoids; tannins; antioxidants; immunomodulators

For citation: Trebukhov A.V., Dvornikova L.G., Goryacheva M.V., Maloletkina T.S. Chemical composition and clinical potential of shrubby cinquefoil (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz) shoots: a review. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):159–170. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-159-170>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of a grant for studying the natural healing resources of the region, developing methods for their use and conservation, and identifying promising areas for the development of the health and spa industry in the Altai Territory (R&D reporting No. 123062100038-8).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Алтайский край известен разнообразием флоры. На природное разнообразие растительности здесь оказывали влияние как геологическая специфика развития территории, в том числе особый минеральный состав почвы, что привело к формированию до двенадцати геохимических провинций [1], своеобразный рельеф местности, так и климат с высоким уровнем инсоляции и умеренным для Западной Сибири температурным режимом. На Алтае произрастает более 2000 видов растений, 215 из которых применяются в медицине, например рапонтикум сафлоровидный (маралий корень), родиола розовая (золотой корень), копеечник забытый (красный корень) и др. В официальной медицине из них используют только 45 видов [2]. Тем не менее многие из этих растений имеют длительную историю применения в традиционной медицине, поэтому изучение неофициальных лекарственных растений представляется актуальным.

Одним из таких растений является лапчатка кустарниковая – *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz (син. *Dasiphora fruticosa* (L.) Rydb.), известная в народной медицине как курильский чай [3]. *P. fruticosa* – кустарниковое растение, научная и практическая заинтересованность в котором обусловлена его широким применением в медицине народов Сибири и Дальнего Востока, а также достаточным запасом растительного сырья и возможностями для его переработки в фармацевтической и пищевой промышленности региона [4, 5].

Лапчатка кустарниковая принадлежит к роду пятилистник (*Pentaphylloides*) семейства розоцветные (*Rosaceae*), представители которого широко распространены в азиатской части России и встречаются практически во всех поясах растительности на территории Алтайского края и Республики Алтай [3–5]. Компоненты растительного сырья лапчатки кустарниковой были всесторонне изучены [6]. Однако, на наш взгляд, информации о химическом составе экстрактов из растительного сырья *P. fruticosa* недостаточно. Отсутствуют данные о содержании биологически активных веществ в различных органах растения, о способности к кумуляции веществ в различные периоды онтогенеза растения, в том числе и во взаимосвязи с условиями региона его произрастания. Также в литературе мы не обнаружили работ, где были бы представлены результаты системного изучения основных механизмов действия на организм биологически активных веществ, содержащихся

в экстрактах из сырья из *P. fruticosa*. Следует отметить, что на настоящий момент отсутствует фармакопейная статья на лекарственное растительное сырье *P. fruticosa*, вследствие чего остается открытым вопрос его стандартизации.

Вместе с тем ряд фармацевтических предприятий России выпускает чай из побегов лапчатки кустарниковой в качестве биологически активной добавки (БАД) к пище, которая используется, например, при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта¹. Заготавливаемое для таких чаев сырье различается у разных производителей, что связано с отсутствием единого стандарта качества сырья из *P. fruticosa*. Отсутствие единства сроков и процедуры заготовки сырья, а также используемых морфологических частей растения приводит не только к органолептическим различиям продукта, но и к различиям в его биологической активности. Вследствие этого БАДы на основе побегов *P. fruticosa* имеют ограниченное применение в качестве лечебно-профилактических средств.

Цель работы – систематизация данных о составе и фармакологических свойствах биологически активных веществ лапчатки кустарниковой (курильского чая) – *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz.

При подготовке данного обзора использованы источники литературы, включенные в базы РИНЦ, MEDLINE (PubMed), Embase, а также Scopus и Web of Science за период 1991–2023 гг.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Ботаническая характеристика

Лапчатка кустарниковая – сильно ветвящийся кустарник высотой 20–150 см, растущий на хорошо освещенных местах по берегам рек, на каменистых склонах, а также лугах и в кустарниковых зарослях. Растение имеет шаровидную форму с перистыми желтовато-зелеными листьями, состоящими из 5 (реже 3–7) ланцетных листочков, волосистых с обеих сторон. Цветки золотисто-желтого цвета, собраны в щитках или небольших верхушечных кистях. Растение образует цветки трех типов: мужские, женские и обоеполые. Плоды – отдельные сухие волосистые семянки, имеющие серповидно-изогнутую форму. Длительность онтогенетических состояний растения значительно варьирует по времени: период «р» длится до 12 мес.; «j» – 24–48 мес., «im» и «v» – от 3 до 5 и от 20 до 30 лет соответственно [7]. В природе *P. fruticosa* зацветает достаточно поздно – по разным источникам, в возрасте

¹ Лекарственный справочник ГЭОТАР. <https://www.lsgeotar.ru/>

от 12 до 20 лет. Размножение *P. fruticosa* может осуществляться как семенами, так и черенкованием и зависит от условий произрастания [7, 8].

Особенностью *P. fruticosa* является выраженная зимостойкость, что создает условия для успешного промышленного культивирования растения в различных географических широтах [8, 9].

Химический состав

Химический состав тканей *P. fruticosa*, произрастающей в разных регионах России, достаточно хорошо изучен и описан многими авторами [10–30]. Элементный состав стеблей и листьев растения вариабелен и значительно зависит от сезона года, периода вегетации растения, возраста, особенностей минерального состава почв, на которых произрастает растение, и других факторов [10–12]. *P. fruticosa* содержит в своем составе не менее 20 биологически значимых микро- и макроэлементов, что позволяет рассматривать курильский чай как потенциально важный источник биологически значимых минеральных веществ. Вместе с тем данные литературы указывают на неоднородность распределения микроэлементов в листьях и стеблях растений [10–12]. Установлено, что варьирование элементного состава в тканях и органах растения зависит от фазы жизненного цикла и возраста *P. fruticosa* [12]. Фактор вариабельности элементного состава в ряде случаев может иметь принципиальное значение при заготовке лекарственного сырья.

Для растений рода *Pentaphylloides* также была выявлена неоднородность накопления микро- и макроэлементов в разных органах растения. В частности, указывалось, что преимущественное накопление макроэлементов (прежде всего Са и К) происходит в надземных органах растения (листья и стебли) у *Pentaphylloides davurica*, в то время как микроэлементов — в подземных органах (например, у *P. gorovoi*, *P. mandshurica*, *P. fruticosa*). По наибольшему содержанию Ti, Ni, Nb, V в стеблях выделяются растения *P. fruticosa* [13]. Значительны различия в суммарном содержании микроэлементов в листьях растения. У вида *D. gorovoi* этот показатель в 1,9–2,6 раза выше, чем в листьях образцов видов *D. fruticosa*, *D. mandshurica* и *D. parvifolia*, и в 3–6 раз больше, чем в листьях видов *D. davurica* и *D. davurica* var. *flava* [13]. Подобные закономерности отмечались и для макроэлементов, прежде всего К и Са. Анализ взаимосвязи накопления минеральных веществ и состава почв, на которых произрастает растение, у представителей этого рода свидетельствует о прямой зависимости этих

величин. Так, образцы почв из местообитаний *D. davurica* и *D. davurica* var. *flava* также выделяются по высокому содержанию Са, в то же время почвы из местообитаний *D. fruticosa* отличались повышенным содержанием Ti, Fe, Cr, Ni, Co; *D. gorovoi* — Mn, Pb, Zn, Rb, Br, Nb; *D. parvifolia* — Zr; *D. mandshurica* — Mo. Учитывая закономерности, выявленные у представителей этого рода в близлежащих к Алтаю регионах, можно ожидать и подобное распределение микро- и макроэлементов у растений рода *Pentaphylloides*, в том числе *P. fruticosa*, произрастающих на территории Алтая.

Важно отметить, что макро- и микроэлементный состав почв Алтая значительно варьирует от предгорий до равнин [1, 10, 11]. В работе Е.А. Ельчиной [11] отмечена связь неоднородного распределения ряда микроэлементов в растениях Северного Алтая с составом почвенного покрова физико-географических провинций Алтайской геохимической области. Учитывая особенности распределения микро- и макроэлементов в почвах Алтая (а именно наличие геохимических провинций) с одной стороны и биохимические особенности характера распределения и кумуляции минеральных элементов в тканях и органах *P. fruticosa* с другой стороны, вопрос их количественного содержания в условиях конкретной геохимической провинции Алтая, на наш взгляд, требует отдельного исследования. Данное обстоятельство следует принимать во внимание при сборе и стандартизации сырья курильского чая и прежде всего в плане оценки его как источника макро- и микроэлементов, большинство из которых (К, Са, Fe и др.) относятся к физиологически важным и необходимым организму [14].

Многие производители БАД на основе побегов лапчатки кустарниковой ссылаются на применимость своих продуктов как источников дубильных веществ и полифенольных соединений [15]. Действительно, согласно данным литературы *P. fruticosa* содержит до 28% дубильных веществ — эллаготанинов [12, 15–23], наибольшее количество которых накапливается в период конца бутонизации — начала цветения, проантоцианидины (0,5%) и фенольные кислоты (1,6%) [18]. Состав фенольных соединений надземных органов *P. fruticosa* в течение суток не изменяется. Наибольшее суммарное содержание фенольных соединений в листьях *P. fruticosa* фиксируется в вечернее и ночное время, в то время как в цветках, напротив, максимальное содержание фенольных соединений наблюдается в середине дня [18].

Исследователями отмечено влияние условий произрастания на содержание флавоноидов у *P. fruticosa* [19]. В настоящее время изучены и идентифицированы агликоны из надземной части курльского чая: кверцетин, кемпферол и 7,3,4-О-метилкверцетин [20]; описано не менее 10 флавонолгликозидов: гиперозид, изокверцитрин, рутин, кверцитрин, авикулярин, кемпферол-3-β-рутинозид, рамнетин-3-Р-глюкопиранозид, рамнетин-3-β-галактопиранозид, рамнетин-3-α-арабинофуранозид, астрагалин и четыре ацилированных флавонолгликозида – 6-О-галлат-3-β-D-галактопиранозид кверцетина, кемпферол-3-О-β-(6-О-(Е)-р-кумарил)-глюкопиранозид, тернифлорин и трибулозид. Из ветвей и листьев *P. fruticosa* выделен метиленисфлаван-3-ол [21].

Оценка содержания фенольных соединений в листьях рода *Pentaphylloides* (= *Dasiphora*) показала, что для каждого исследованного вида характерен свой фенольный профиль: наибольшее число компонентов фенольной структуры отмечено у *D. davurica* и *D. mandshurica*, а наименьшее – у *D. parvifolia* и *D. davurica* var. *flava* [20–22]. Комплексное исследование, проведенное Е.П. Храмовой², показало, что в водно-этанольных экстрактах из листьев и цветков растений рода *Pentaphylloides* содержится от 16 до 25 фенольных соединений в зависимости от вида. Установлено присутствие 6 флавонолгликозидов: гиперозид, изокверцитрин, рутин, авикулярин, кверцитрин и астрагалин, двух агликонов: кверцетина и кемпферола, а также эллаговой кислоты и ее гликозида. Флавоноидный комплекс идентичного состава был выделен из листьев, цветков и стеблей

растения. Важно отметить, что у надземных органов растения в популяции минимальная концентрация флавоноидов обнаруживалась в стеблях, а максимальная – в цветках [16].

Количественный и качественный состав флавоноидов *P. fruticosa* характеризуется высокой эндогенной изменчивостью, значительно возрастающей в условиях искусственной интродукции [19]. Однако механизм изменчивости остается не до конца ясным. В то же время общая сумма флавоноидов является практически неизменной, также стабильно общее содержание флавонолов, а также изокверцитрина и кверцитрина [22–25]. Кроме полифенольных соединений в составе *P. fruticosa* выявлены аскорбиновая кислота, каротиноиды, пектины и тритерпеновые сапонины [26, 27].

Содержание липидной фракции в *P. fruticosa* в среднем составляет 0,48% от массы воздушно-сухого сырья. Фракция ненасыщенных жирных кислот в *P. fruticosa* составляет около 34% от общей липидной фракции. В составе растительных стеринных растений были идентифицированы стигмастан-3,5-диен и β-ситостерин, содержание которых в липидной фракции *P. fruticosa* составило 5,95%. Для *P. fruticosa* характерно значительное количество моно- и полиненасыщенных жирных кислот: пальмитиновой (18,90%), линолевой (21,59%) и линоленовой (31,91%) кислот³ подтверждает биологическую ценность сырья *P. fruticosa* [28, 29].

Обобщенные данные о фракциях биологически активных веществ побегов *P. fruticosa* представлены в таблице 1.

Таблица 1. Биологически активные вещества побегов *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz

Table 1. Biologically active substances in shoots of *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz

Гидрофильная фракция <i>Hydrophilic fraction</i>	Амфифильная фракция <i>Amphiphilic fraction</i>	Липофильная фракция <i>Lipophilic fraction</i>
Дубильные вещества Проантоцианидины Флавоноиды (гликозиды) Аскорбиновая кислота Пектины Тритерпеновые сапонины <i>Tannins</i> <i>Proanthocyanidins</i> <i>Flavonoids (glycosides)</i> <i>Ascorbic acid</i> <i>Pectins</i> <i>Triterpenoid saponins</i>	Флавоноиды (агликоны) Фенолокислоты Тритерпеновые сапонины <i>Flavonoids (aglycones)</i> <i>Phenolic acids</i> <i>Triterpenoid saponins</i>	Ненасыщенные жирные кислоты Стерины Каротиноиды <i>Unsaturated fatty acids</i> <i>Sterines</i> <i>Carotenoids</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

² Храмова Е.П. Род *Pentaphylloides* Hill (Rosaceae) Азиатской России (фенольные соединения, элементный состав в природе и культуре, хемотаксономия): автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск; 2016.

³ Там же.

Следует иметь в виду, что химический состав сырья *P. fruticosa* может изменяться в условиях техногенного воздействия человека на окружающую среду. В том числе наблюдается изменение содержания фенольных компонентов в тканях растений и выраженное изменение сезонной динамики их накопления [19, 30]. Оценка и прогнозирование подобных антропогенных влияний требует учета и отдельной разработки вопросов сохранения и перспектив интродукции *P. fruticosa* как потенциального источника лекарственного сырья.

Токсические свойства

С.М. Николаев и соавт. провели доклиническое исследование безопасности сухого экстракта из побегов *P. fruticosa*. При однократном введении лабораторным крысам и мышам обоего пола экстракт не проявил токсичности. Введение экстракта *P. fruticosa* крысам в дозах 276, 346 и 553 мг/кг и собакам в дозах 300 и 500 мг/кг в течение 6 мес. не вызвало каких-либо функциональных или морфологических изменений в печени, почках, сердце, пищеварительной и центральной нервной системах, системе кроветворения и лимфатической системе. Установлено, что экстракт *P. fruticosa* не влияет на выраженность аллергической реакции и не проявляет иммунотоксические свойства [31].

Фармакологические свойства

Экстракты *P. fruticosa* находят применение при различных заболеваниях и состояниях [32, 33]. На наш взгляд, важную роль в реализации фармакологических эффектов изучаемого растения играют фенольные соединения, в частности флавоноиды, за счет антиоксидантной [34–38], иммуностимулирующей и противовирусной [39–41] активностей. Значимость содержания флавоноидов для реализации терапевтических эффектов лапчатки кустарниковой была продемонстрирована в 2000 г. в работе А.Н. Евстропова [39]. Было продемонстрировано противовирусное, интерферонотропное и иммуностимулирующее действие водорастворимого полифенольного комплекса растения: водный экстракт *P. fruticosa* повышал антителообразующую активность клеток селезенки мышей, оказывал стимулирующее влияние на клеточный иммунный ответ в тестах с иммунизированными эритроцитами барана [40]. В литературе имеются данные о влиянии экстрактов *P. fruticosa* на клеточные

иммунные реакции, а также о стимулирующем влиянии на антителообразование при иммунизации тимус зависимым антигеном [41]. Было обнаружено, что сухой экстракт *P. fruticosa* является эффективным иммуномодулятором и может применяться для профилактики вторичных иммунодефицитных состояний [39–41]. Такое действие связывают с входящими в состав растения фенольными соединениями, в основном с флавоноидами [42–45]. Кроме того, в опытах на мышах установлена иммунокорригирующая активность сухого экстракта *P. fruticosa* в условиях вторичной иммунодепрессии, вызванной противотуберкулезными препаратами [46]. Показано, что применение экстрактов *P. fruticosa* приводило к восстановлению показателей клеточного, гуморального иммунитета, а также макрофагального звена иммунного ответа до уровня таковых у интактных животных [47].

Экстракты лапчатки кустарниковой предлагается использовать как иммуномодулирующее, противовоспалительное и антимикробное средство в комплексной терапии вагинита и цервицита⁴, средства для лечения дисбактериозов кишечника [47], а также в качестве иммуностропного средства [44, 45].

В ходе ряда экспериментов отечественных и зарубежных ученых показано, что извлечение из листьев *P. fruticosa* проявляли мощную антиоксидантную активность⁵ [38, 47, 48], превышающую аналогичную активность извлечения из других органов растения и существенно не отличающуюся от действия положительного контроля (рутина). Отмечается, что гиперозид, катехин, эллаговая кислота и рутин в основном содержатся в листьях и цветках растения; содержание фенольных соединений в стеблях значительно ниже. В работе Г.Д. Мироновой и соавт. показано, что экстракт курильского чая в концентрациях 0,005–10 мкг/мл дозозависимо усиливал образование H_2O_2 в митохондриях сердца крысы в присутствии субстратов дыхания; снижал АТФ-индуцированное накопление H_2O_2 , связанное с ингибированием митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала [36].

Флавоноиды курильского чая кустарникового проявляют антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* [49, 50].

⁴ Юмтарова ЗА. Комплексная терапия вагинита и цервицита с использованием сухого экстракта пятилистника кустарникового: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Улан-Удэ; 2006.

⁵ Miliauskas G. Screening, isolation and evaluation of antioxidative compounds from *Geranium macrorrhizum*, *Potentilla fruticosa* and *Rhaponticum carthamoides*. PhD. Wageningen; 2006.

Гепатопротекторные свойства водного экстракта *P. fruticosa* изучали на модели экспериментального хронического токсического гепатита. Было показано, что препарат нормализовал активность аланинаминотрансферазы и уровень билирубина в плазме крови, оказывал протекторное действие на микросомальный метаболизм ксенобиотиков, а также активность перекисного окисления липидов в плазме крови и микросомальной фракции печени [51].

Фармакологическая эффективность лапчатки кустарниковой в комплексной терапии и профилактике сахарного диабета за счет нормализации обменных нарушений, сниже-

ния уровня глюкозы, противовоспалительного, мембраностабилизирующего, корректирующего процессы иммунитета действия, торможения развития процессов перекисного окисления липидов и нормализации функции поджелудочной железы продемонстрирована в работе Н.А. Чекина и соавт. [52]. Кроме того, при использовании пациентами с сахарным диабетом II типа БАД, содержащей экстракт курльского чая, наблюдались повышение гиполипидемической и антиоксидантной эффективности диетотерапии [53]. Гиполипидемические свойства курльского чая кустарникового также показаны в работе Е.Н. Воробьевой с соавт. [54]. В работе

Таблица 2. Виды фармакологического действия экстракционных препаратов побегов *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz

Table 2. Types of pharmacological action of *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz shoot extracts

Фармакологическое действие <i>Pharmacological action</i>	Сухой экстракт <i>Dry extract</i>		Полифенольный комплекс <i>Polyphenolic complex</i>	Флавоноидный концентрат <i>Flavonoid concentrate</i>	Источники литературы <i>References</i>
	водорастворимый <i>water-soluble</i>	спиртовой <i>ethanolic</i>			
Антиаллергическое <i>Anti-allergic</i>	—	+	—	—	[32]
Противовирусное <i>Antiviral</i>	—	+	+	—	[33]
Иммуностимулирующее <i>Immunostimulatory</i>	+	+	+	—	[33, 40, 41]
Антиоксидантное <i>Anti-oxidant</i>	—	+	—	+	[38, 47, 48, 53]
Гепатопротекторное <i>Hepatorprotective</i>	+	—	—	—	[51]
Гиполипидемическое <i>Hypolipidaemic</i>	+	+	—	—	[53, 54]
Ранозаживляющее <i>Wound healing</i>	—	+	—	—	[55–57]
Анксиолитическое <i>Anxiolytic</i>	+	—	—	—	[59]
Успокаивающее <i>Sedative</i>	+	—	—	—	[59]
Имунокорректирующее <i>Immunocorrective</i>	+*		—	—	[46]
Антимикробное <i>Antimicrobial</i>	+*		—	—	[49]
Гипогликемическое <i>Hypoglycaemic</i>	+*		—	—	[52]
Гастропротекторное <i>Gastroprotective</i>	+*		—	—	[58]

Таблица составлена авторами по данным литературы / The table is prepared by the authors

Примечание. «+» — фармакологическое действие доказано экспериментально; «—» — в доступной литературе отсутствует информация об изучении фармакологического действия.

* — вид экстрагента в источнике литературы не указан.

Note. + This pharmacological action has been demonstrated in experiments; — the available literature does not describe any studies of this pharmacological action.

* The source does not specify the type of extraction solvent.

В.Е. Хитрихеева и соавт. [55] продемонстрирована эффективность применения линимента на основе *P. fruticosa* при раневых повреждениях кожи на экспериментальной модели сахарного диабета.

Ранозаживляющее действие сухого экстракта из побегов *P. fruticosa* изучалось в работе Б.Н. Гармаева [56]. Показано ускорение заживления кожно-мышечных ран за счет активации ангиогенеза, синтетической функции клеток на фоне торможения свободно-радикальных процессов и активации эндогенной антиоксидантной защиты. Перспективно использование мягкой лекарственной формы экстракта *P. fruticosa*, которая обладает выраженным ранозаживляющим действием за счет сочетания антибактериального, противовоспалительного и регенерирующего эффектов [57].

В работе К.С. Лоншаковой и соавт. [58] подтверждено гастропротективное действие экстрактов *P. fruticosa* в условиях экспериментального гастрита, применение которых способствовало регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Нейротропное действие экстрактов *P. fruticosa* изучалось на лабораторных животных. Пероральное введение экстракта курильского чая (суточная доза 40 мг/кг) животным с моделируемым синдромом Паркинсона значительно улучшало их выживаемость и основные диагностические и нозологические показатели, характеризующие состояние двигательных функций. Препарат уменьшал смертность животных, ригидность мышц, нарушения динамической мышечной работы и координации движений, уменьшал олигокинезию. Психотропное действие экстрактов *P. fruticosa* исследовалось в работе Н.А. Крупиной и соавт. [59]. Полученные данные свидетельствуют о выраженном анксиолитическом и седативном действии экстрактов *P. fruticosa*.

Экспериментальные данные по изучению фармакологической активности побегов *P. fruticosa* с учетом видов экстракционных препаратов обобщены в *таблице 2*.

Экстракционным препаратом побегов *P. fruticosa*, фармакологическое действие которого наиболее изучено, является экстракт сухой (*табл. 2*). Водорастворимый экстракт содержит комплекс гидрофильных биологически активных веществ, спиртовой — комплекс амфифильных биологически активных веществ (*табл. 1*). Очевидно, что в реализации клинко-фармакологических эффектов экстрактов *P. fruticosa* (антиоксидантное, иммуногенное, противовоспалительное, бактерицидное и противовирусное действие, гиполипидемический эффект) основную роль играют фенольные соединения (агликоны и гликозиды флавоноидов, фенолокислоты, дубильные вещества). Широкий диапазон фармакологической активности свидетельствует о перспективности использования сырья *P. fruticosa* и его экстрактов в комплексной терапии различных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует заключить, что курильский чай кустарниковый (*Pentaphylloides fruticosa*) — лекарственное растение, имеющее высокий потенциал для включения его в фармакопейный перечень лекарственных растений. Лекарственное растительное сырье *P. fruticosa* может быть рекомендовано как преимущественно антиоксидантное и имунотропное средство с ярко выраженной фармакологической активностью для профилактики и лечения многих заболеваний.

Стандартизация лекарственного растительного сырья *P. fruticosa* требует детального изучения химического состава тканей этого растения с учетом сезонных, климатических и антропогенных факторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев АИ, Топоркова НИ, Вдовина Е.Ю. Эколого-геохимическое районирование почв Алтае-Саянской складчатой области. *Известия Алтайского отделения Русского географического общества*. 2015;1(36):95–101.
Gusev AI, Toporkova NI, Vdovina EY. Ecological-geochemical zonation of soils of the Altai-Sayan fold area. *Bulletin of the Altai Branch of the Russian Geographical Society*. 2015;1(36):95–101 (In Russ.).
EDN: [UBRCYP](#)
2. Уварова ОВ. Хозяйственно-ценные виды флоры Западного Алтая. *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2009;(3):30–2.
Uvarova OV. Economically valuable species of flora of the Western Altai. *Bulletin of Altai State Agricultural University*. 2009;(3):30–2 (In Russ.).
EDN: [JXSZUJ](#)
3. Комаревцева ЕК. Структура ценопопуляции *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz в Горном Алтае. *Труды заповедника «Тигирекский»*. 2005;(1):215–8.
Comarevtseva EC. Cenopopulation structure of *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz in Altai Mts. *Proceedings of the Tigirek State Nature Reserve*. 2005;(1):215–8 (In Russ.).
EDN: [KXQLGD](#)
4. Стальная МИ. Запасы сырья курильского чая кустарникового в природе. В сб.: *Перспективы развития науки и образования в современных экологических условиях*. Солонное Займище; 2017. С. 300–4.

- Stalnaya MI. Stocks of raw materials of Kuril tea in nature. In: *Prospects for the Development of Science and Education in the Current Environmental Conditions*. Solenoe Zaymische; 2017. P. 300–4 (In Russ.).
EDN: [ZCHFEL](#)
5. Сташкевич НЮ. Изучение запасов курильского чая кустарникового в предгорьях Кузнецкого Алатау. В сб.: *Молодые ученые в решении актуальных проблем науки*. Красноярск; 2010. С. 54–6.
Stashkevich NYu. The study of stocks of Kuril tea in the foothills of the Kuznetsk Alatau. *Young Scientists in Solving Urgent Problems of Science*. Krasnoyarsk; 2010. P. 54–6 (In Russ.).
 6. Моторыкина ТН. История изучения рода *Potentilla* L. (*Rosaceae*). Региональные проблемы. 2018;(2):113–7.
Motorykina TN. History of research of the genus *Potentilla* L. (*Rosaceae*). *Regional Issues*. 2018;(2):113–7 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31433/1605-220X-2018-21-2-113-117>
 7. Комаревцева ЕК. Онтогенез и структура популяций *Pentaphylloides fruticosa* (*Rosaceae*) Горного Алтая. Растительные ресурсы. 2005;41(1):27–35.
Komarevtseva EK. Ontogeny and structure of *Pentaphylloides fruticosa* (*Rosaceae*) coenopopulations of the Mountain Altai. *Plant Resources*. 2005;41(1):27–35 (In Russ.).
EDN: [HSCYGH](#)
 8. Мифтахова СА, Скродская ОВ, Зайнуллина КС. Биология редкого вида — курильского чая (*Pentaphylloides fruticosa*) — в культуре на Севере. Известия Коми Научного центра УрО РАН. 2017;(2):30–6.
Miftakhova SA, Skrotskaya OV, Zainullina KS. Biology of a rare species of *Pentaphylloides fruticosa* (*Rosaceae*) in culture in the North. *Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2017;(2):30–6 (In Russ.).
EDN: [ZBEZFT](#)
 9. Шафранова ЛМ. Жизненные формы и морфогенез *Pentaphylloides fruticosa* L. в различных условиях произрастания. Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. 1964;LXIX(4):101–10.
Shafranova LM. Life forms and morphogenesis of *Pentaphylloides fruticosa* L. under different growing conditions. *Bulletin of the Moscow Society of Naturalists. Department of Biology*. 1964;LXIX(4):101–10 (In Russ.).
 10. Ельчинойна ОА. Макро- и микроэлементный состав естественных травостоев Северного Алтая при разных способах использования. В сб.: *Аграрные проблемы Горного Алтая*. Вып. 2. Новосибирск; 2006. С. 157–63.
Yelchininova OA. Macro- and microelement composition of natural grass stands of the Northern Altai with different methods of use. In: *Agrarian Problems of the Altai Mountains*. Vol. 2. Novosibirsk; 2006. P. 157–63 (In Russ.).
EDN: [ZDGYER](#)
 11. Мешкина СС, Ельчинойна ОА, Шаховцева ЕВ. Микроэлементы в растениях Северного Алтая. Ползуновский вестник. 2006;(2–1):291–5.
Meshkinova SS, Yelchininova OA, Shakhovtseva EV. Trace elements in plants of the Northern Altai. *Polzunovskiy Vestnik*. 2006;(2–1):291–5 (In Russ.).
EDN: [KZCFJN](#)
 12. Храмова ЕП, Комаренцева ЕК, Куценогий КП, Ковальская ГА, Чанкина ОВ. Элементный состав и содержание флавонолов *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz в связи с возрастом растений. Сибирский экологический журнал. 2008;15(4):639–44.
Khramova EP, Komarentseva EK, Kutsenogy KP, Kovalskaya GA, Chankina OV. Elemental composition and content of flavonols of *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz in connection with age of plants. *Contemporary Problems of Ecology*. 2008;15(4):639–44 (In Russ.).
EDN: [ISAAUR](#)
 13. Андисшева ЕВ, Чанкина ОВ, Храмова ЕП, Ракшун ЯВ, Сороклетов ДС. Element composition of *Pentaphylloides fruticosa* of the Russian Far East and East Siberia. *Physics Procedia*. 2016;84:263–9.
<https://doi.org/10.1016/j.phpro.2016.11.045>
 14. Бельмер СВ. Микроэлементы, пребиотики, кишечная микрофлора, иммунитет. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009;87(3):92–5.
Belmer SV. Trace elements, prebiotics, intestinal microflora, immunity. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2009;87(3):92–5 (In Russ.).
EDN: [KWDPBN](#)
 15. Малютина АЮ, Правлоцкая АВ, Новиков ОО, Писарев ДИ. Изучение компонентного состава полифенолов травы *Pentaphylloides fruticosa* L. Фармация и фармакология. 2018;6(2):135–50.
Malyutina AYU, Pravlotskaya AV, Novikov OO, Pisarev DI. Study of the component composition of polyphenols of the Kuril tea plant (*Pentaphylloides fruticosa* L.). *Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(2):135–50 (In Russ.).
EDN: [XMRNKX](#)
 16. Храмова ЕП. Состав и содержание флавоноидов *Pentaphylloides fruticosa* в природе и культуре. Химия растительного сырья. 2014;(1):185–93.
Khramova EP. The content and composition of flavonoids *Pentaphylloides fruticosa* in natural conditions and the introduction. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2014;(1):185–93 (In Russ.).
EDN: [SNNCUX](#)
 17. Храмова ЕП. Особенности накопления фенольных соединений в растениях *Potentilla fruticosa* (*Rosaceae*) в течение суток. Химия растительного сырья. 2017;(4):97–106.
Khramova EP. Features accumulation of phenolic compounds of *Potentilla fruticosa* (*Rosaceae*) during the day. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2017;(4):97–106 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.2017041858>
 18. Стальная ВВ, Стальная МИ. Исследование суточного накопления дубильных веществ в курильском чае кустарникового. Успехи современного естествознания. 2014;(8):107–8.
Stalnaya VV, Stalnaya MI. Study of the daily accumulation of tannins in the Kuril tea. *Advances in Current Natural Sciences*. 2014;(8):107–8 (In Russ.).
EDN: [QJDMTH](#)
 19. Мифтахова СА. Влияние условий произрастания на содержание флавоноидов у *Pentaphylloides fruticosa* при интродукции и в природе на европейском Севере. Самарский научный вестник. 2020;9(4):104–8.
Miftakhova SA. Influence of growing conditions on the content of *Pentaphylloides fruticosa* flavonoids during introduction and in nature in the European North. *Samara Journal of Science*. 2020;9(4):104–8 (In Russ.).
EDN: [MXATOR](#)
 20. Андисшева ЕВ, Храмова ЕП. Хемотаксономический анализ фенольных соединений представителей рода *Dasiphora* (*Rosaceae*) российского Дальнего Востока и Восточной Сибири. *Botanica Pacifica. A Journal of Plant Science and Conservation*. 2020;9(1):77–83.
Andysheva EV, Khramova EP. A chemotaxonomic study of phenolic compounds in the species of the genus *Dasiphora* (*Rosaceae*) from the Russian Far East and Eastern Siberia. *Botanica Pacifica. A Journal of Plant Science and Conservation*. 2020;9(1):77–83 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17581/bp.2020.09103>
 21. Храмова ЕП, Комаревцева ЕК. Изменчивость флавоноидного состава листьев *Potentilla fruticosa* (*Rosaceae*) разных возрастных состояний в условиях Горного Алтая. Растительные ресурсы. 2008;44(3):96–102.

- Khramova EP, Komarevtseva EK. Variability of flavonoids composition in *Potentilla fruticosa* (Rosaceae) leaves at different age states in the conditions of the Mountain Altai. *Rastitelnye resursy*. 2008;44(3):96–102 (In Russ.). EDN: [JULBFX](#)
22. Ганенко ТВ, Верещагин АЛ, Семенов АА. Химический состав *Potentilla fruticosa*: флавоноиды и свободные стероиды. *Химия природных соединений*. 1991;(2):285. Ganenko TV, Vereshchagin AL, Semenov AA. Chemical composition of *Potentilla fruticosa*: flavonoids and free sterols. *Chemistry of Natural Compounds*. 1991;(2):285 (In Russ.).
 23. Храмова ЕП. Фенольные соединения надземной части *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae), произрастающего в Горном Алтае. *Растительные ресурсы*. 2014;50(4):123–35. Khramova EP. The phenolic compounds of aboveground parts of *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae) growing in Altai Mountains. *Rastitelnye resursy*. 2014;50(4):123–35 (In Russ.). EDN: [STDIYV](#)
 24. Tomczyk M, Pleszczyńska M, Wiater A. Variation in total polyphenolics contents of aerial parts of *Potentilla* species and their anticariogenic activity. *Molecules*. 2010;15(7):4639–51. <https://doi.org/10.3390/molecules15074639>
 25. Храмова ЕП, Павлов ВЕ, Хвостов ИВ. Особенности распределения некоторых фенольных соединений в растениях *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae) Горного Алтая. *Растительный мир Азиатской России*. 2016;(4):72–9. Khramova EP, Pavlov VE, Khvostov IV. Features of distribution of some phenolic compounds in plants *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae) in the Mountain Altai. *Flora and Vegetation of Asian Russia*. 2016;(4):72–9 (In Russ.). EDN: [XEACSR](#)
 26. Храмова ЕП. Сравнительное исследование биологически активных веществ *Dasiphora fruticosa* и *Comarum salesovianum* из Горного Алтая. *Химия растительного сырья*. 2020;(1):189–97. Khramova EP. Comparative study of the content of biologically active substances *Dasiphora fruticosa* and *Comarum salesovianum*, growing in Altai Mountains. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2020;(1):189–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020015145>
 27. Zeng Y, Sun YX, Meng XH, Yu T, Zhu HT, Zhang YJ. A new methylene bisflavan-3-ol from the branches and leaves of *Potentilla fruticosa*. *Nat Prod Res*. 2020;34(9):1238–45. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1557169>
 28. Храмова ЕП. Хемотаксономическое исследование сибирских видов рода *Phentaphylloides* Hill. *Turczaninowia*. 2013;16(4):55–62. Khramova EP. Chemotaxonomic study of Siberian species of *Phentaphylloides*. *Turczaninowia*. 2013;16(4):55–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/turczaninowia.16.4.10>
 29. Турецкова ВФ, Дулепов АГ, Гузеева ОВ. Хроматографическое исследование сапонинов побегов курильского чая кустарникового. В сб.: *Актуальные проблемы фармации*. Барнаул; 2007. С. 95–9. Turetskova VF, Dulepov AG, Guzeeva OV. Chromatographic study of saponins in shoots of Kuril tea. In: *Topical Issues in Pharmacy*. Barnaul; 2007. P. 95–9 (In Russ.). EDN: [YSBYIR](#)
 30. Луговская АЮ, Храмова ЕП, Трубина ЛК. Оценка влияния транспортно-промышленного загрязнения на морфологические и биохимические показатели *Potentilla fruticosa* (Rosaceae). *Растительный мир Азиатской России*. 2014;(1):71–6. Lugovskaya AYU, Khramova EP, Trubina LK. Estimation of influence transportation and industrial pollution on morphological and biochemical indices *Potentilla fruticosa* (Rosaceae). *Flora and Vegetation of Asian Russia*. 2014;(1):71–6 (In Russ.). EDN: [RUZWHD](#)
 31. Николаев СМ, Ажунова ТА, Убашеев ИО, Лоншакова КС. Доклиническое токсикологическое изучение экстракта из *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae). *Растительные ресурсы*. 2005;41(1):126–30. Nikolaev SM, Azhunova TA, Ubasheev IO, Lonshakova KS. Preclinical toxicological study of *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae) extract. *Rastitelnye Resursy*. 2005;41(1):126–30 (In Russ.). EDN: [HSCYLH](#)
 32. Николаева ИГ, Цыренжапова ОД, Асеева ТА, Николаев СМ, Лубсандоржиева ПБ, Николаева ГГ и др. Способ получения средства, обладающего антиаллергической активностью. Патент Российской Федерации № 2109517; 1998. Nikolaeva IG, Tsyrenzhapova OD, Aseeva TA, Nikolaev SM, Lubsandorzhieva PB, Nikolaeva GG, et al. Method of preparing an agent showing antiallergic activity. Patent of the Russian Federation No. 2109517; 1998 (In Russ.). EDN: [ZEFBDG](#)
 33. Стальная МИ, Арутюнова ГЮ, Бойко ИЕ. Биологическое и терапевтическое действие отваров и экстрактов из растений курильского чая кустарникового. *Новые технологии*. 2014;(1):108–12. Stalnaya MI, Arutyunova GYu, Boyko IE. Biological and therapeutic effects of broth and extracts derived from the plants of shrub Kuril tea. *New Technologies*. 2014;(1):108–12 (In Russ.). EDN: [SCXWXL](#)
 34. Yu D, Pu W, Li D, Wang D, Liu Q, Wang Y. Phenolic compounds and antioxidant activity of different organs of *Potentilla fruticosa* L. from two main production areas of China. *Chem Biodivers*. 2016;13(9):1140–8. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201500512>
 35. Цыдендамбаев ПБ, Хышиктеев БС, Николаев СМ. Биологические эффекты флавоноидов. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006;(6):229–33. Tsydendambaev PB, Khyshiktuev BS, Nikolaev SM. Biological effects of flavonoids. *Bulletin of the VSNC SO RAMS*. 2006;(6):229–33 (In Russ.). EDN: [KZEZLJ](#)
 36. Mironova GD, Shigaeva MI, Belosludtseva NV, Gritsenko EN, Belosludtsev KN, Germanova EL, Lukyanova LD. Effect of several flavonoid-containing plant preparations on activity of mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Bull Exp Biol Med*. 2008;146(2):229–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0255-7>
 37. Torii Y, Shimizu K, Takenaga F. Antioxidant activities of Mongolian medical plants: *Pentaphylloides fruticosa* as a traditional source of natural antioxidants. *Food Preserv Sci*. 2012;38(1):25–30.
 38. Батанина ИА, Воробьева ЕН, Бубликов ДС, Соколова ГГ. Изменение параметров оксидантно-антиоксидантного статуса под действием растительных флавоноидов. *Известия Алтайского государственного университета*. 2011;(3–1):11–4. Batanina IA, Vorobieva EN, Bublikov DS, Sokolova GG. Oxidant-antioxidant status parameters variation influenced by vegetative flavonoids. *Izvestiya of Altai State University*. 2011;(3–1):11–4 (In Russ.). EDN: [QFAQOP](#)
 39. Evstropov A, Burova L, Zacharova L, Grek O. Antiviral and immunostimulating effects of polyphenol complex extracted from *Potentilla fruticosa* L. In: *10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Stockholm, Sweden; 2000. P. 223–5.
 40. Евстропов АН, Бурова ЛГ, Орловская ИА, Грек ОР, Захарова ЛН, Волхонская ТА. Противовирусная и иммуномодулирующая активность полифенольного

- комплекса, экстрагированного из пятилистника кустарникового (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz). *Вопросы вирусологии*. 2004;49(6):30–4.
- Evstropov AN, Burova LG, Orlovskaya IA, Grek OR, Zakharova LN, Volkhonskaya TA. Anti-enterovirus and immunomodulating activity of the polyphenol complex extracted from *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz. *Problems of Virology*. 2004;49(6):30–4 (In Russ.).
EDN: [OIWQXB](#)
41. Хобракова ВБ, Николаев СМ, Цыдендамбаев ПБ. Экстракт пятилистника кустарникового – перспективный регулятор иммунологических реакций организма. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;114(7):100–3.
Khobrakova VB, Nikolaev SM, Tsydendambaev PB. The extract from *Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz is a perspective regulator of immune reactions. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012;114(7):100–3 (In Russ.).
EDN: [PLGQIN](#)
 42. Шур ЮВ, Шур ВЮ, Самотруева МА. Некоторые механизмы иммунотропного и адаптогенного действия фитопрепаратов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(4):19–29.
Shur YuV, Shur VYu, Samotrueva MA. Some mechanisms of immunotropic and adaptogen effect of phytopreparations. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):19–29 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/RCF17419-29>
 43. Соленова ЕА, Павлова СИ. Антибактериальные и иммуномодулирующие эффекты флавоноидов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(10):33–9.
Solenova EA, Pavlova SI. Antibacterial and immunomodulatory effects of flavonoids. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020;83(10):33–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-33-39>
 44. Кузнецова ЛВ. Влияние флавоноидов на показатели клеточного иммунитета у детей и подростков, которые болеют гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями, до и после лечения. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2017;6(3):429–36.
Kuznetsova LV. Influence of flavonoids on the indices of cellular immunity in children and adolescents who are ill with influenza and acute respiratory viral infections before and after treatment. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2017;6(3):429–36 (In Russ.).
EDN: [ZGUNHD](#)
 45. Бондаренко ТН. Влияние флавоноидов на показатели клеточного иммунитета у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями, протекающими на фоне хронической рецидивирующей крапивницы, до и после лечения. *Health of Society*. 2019;8(6):232–6.
Bondarenko TN. Influence of flavonoids on indicators of cellular immunity in patients with acute respiratory viral infections occurring against the background of chronic recurrent urticaria, before and after treatment. *Health of Society*. 2019;8(6):232–6 (In Russ.).
 46. Гончикова СЧ, Хобракова ВБ, Цыренжапова ОД. Влияние сухого экстракта пятилистника кустарникового на состояние иммунной системы организма при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной противотуберкулезными препаратами. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2001;10(10):29–31.
Gonchikova SCh, Khobrakova VB, Tsyrenzhapova OD. Five-leaf extract effect on immune system in experimental anti-tuberculosis drug induced immunodepression. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2001;10(10):29–31 (In Russ.).
EDN: [HRSEBR](#)
 47. Oktyabrsky O, Vysochina G, Muzyka N, Samoilova Z, Kukushkina T, Smirnova G. Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems. *J Appl Microbiol*. 2009;106(4):1175–83.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04083.x>
 48. Luo Z, Wang S, Wang D. Phenolic profiles and antioxidant capacities of crude extracts and subsequent fractions from *Potentilla fruticosa* L. leaves. *Nat Prod Res*. 2016;30(16):1890–5.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1084303>
 49. Веселова ФА. Экстракт пятилистника кустарникового при экспериментальном дисбактериозе. В сб.: *Значение научных студенческих кружков в инновационном развитии агропромышленного комплекса региона*. Иркутск; 2022. С. 143–4.
Veselova FA. Extract of *Potentilla fruticosa* in experimental dysbiosis. In: *Importance of Scientific Student Circles in the Innovative Development of the Agro-Industrial Complex of the Region*. Irkutsk; 2022. P. 143–4 (In Russ.).
EDN: [TBUCL](#)
 50. Tikhomirova LI, Zaripova AA. Development of biotechnology for cultivating *Potentilla* L. plant material with antiviral and antibacterial activity. *IOP Conf Ser: Mater Sci Eng*. 2020;941(1):012030.
<https://doi.org/10.1088/1757-899X/941/1/012030>
 51. Kolpakov MA, Grek OR, Bashkirova YV, Lyubarskii MS, Ravi-lova YR. Hepatoprotective properties of aqueous extract from *Pentaphylloides fruticosa* during chronic toxic hepatitis. *Bull Exp Biol Med*. 2001;131(5):470–2.
<https://doi.org/10.1023/A:1017932216933>
 52. Чекина НА, Чукаев СА, Хобракова ВБ. Фармакологическая эффективность пятилистника кустарникового в профилактике и лечении сахарного диабета. *Бюллетень ВЧЦ СО РАМН*. 2010;(3):379–82.
Chekina NA, Chukaev SA, Khobrakova VB. Pharmacotherapeutic efficiency of the *Pentaphylloides fruticosa* (L.) in prophylactic measures and treatment of mellitus diabetes. *Bulletin of the VSNC SO RAMS*. 2010;(3):379–82 (In Russ.).
EDN: [OOPPKL](#)
 53. Шарафетдинов ХХ, Зыкина ВВ, Плотникова ОА. Оценка эффективности использования в диетотерапии больных сахарным диабетом типа 2 биологически активной добавки, содержащей экстракт курльского чая. *Вопросы питания*. 2008;77(4):52–8.
Sharafetdinov KhKh, Zykina VV, Plotnikova OA. Estimation of efficacy use of the dietary therapy in patients with type 2 diabetes with supplemented biologically active addition containing the extract of Kurilsky tea. *Problems of Nutrition*. 2008;77(4):52–8 (In Russ.).
EDN: [JTDJRH](#)
 54. Воробьева ЕН, Турецкова ВФ, Скурятин ЮВ, Батани-на ИА, Гузеева ОВ, Звездкин ЕГ и др. Использование лекарственных растений Алтайского края для коррекции нарушений липидного обмена. *Современные наукоемкие технологии*. 2005;(3):89–90.
Vorobyeva EN, Tyreckova VF, Skurjatina YuV, Batanina IA, Gyzeva OV, Zvezdikin EG et al. Use of medicinal plants of the Altai Territory for the correction purpose of lipid exchange infringements. *Modern High Technologies*. 2005;(3):89–90 (In Russ.).
EDN: [JYJOJT](#)
 55. Хитрихеев ВЕ, Гармаев БЦН, Бальхаев МИ, Николаева ИГ. Влияние линимента пятилистника кустарникового на уровень ТБК-активных продуктов и антиоксидантный статус при раневых повреждениях кожи на фоне экспериментального сахарного диабета. *Бюллетень ВЧЦ СО РАМН*. 2016;(5):126–8.
Khitrikheev VE, Garmaev BTsN, Balkhaev MI, Nikolaeva IG. Influence of the *Pentaphylloides fruticosa* L. liniment on TBA-active products and antioxidant status in wound injuries associated with experimental diabetes mellitus. *Bulletin of the VSNC SO RAMS*. 2016;(5):126–8 (In Russ.).
EDN: [WXBRTH](#)

56. Гармаев БЦН, Хитрихеев ВЕ, Бальхаев МИ, Николаева ИГ. Мягкие формы *Pentaphylloides fruticosa* L. при раневом повреждении у белых крыс. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(5):11. Garmaev BTsN, Khitrikheev VE, Balkhaev MI, Nikolaeva IG. Soft forms of *Pentaphylloides fruticosa* L. in injuries in white rats. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5):11 (In Russ.). EDN: [WWWFEF](#)
57. Гармаев БЦН, Хитрихеев ВЕ, Бальхаев МИ, Николаева ИГ, Тампоев ЮВ, Хибхенов ЛВ. Влияние мягкой наноформы пятилистника кустарникового на заживление кожно-мышечных ран в эксперименте. *Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов*. 2015;(2):184–9. Garmaev BTsN, Khitrikheev VE, Balkhaev MI, Nikolaeva IG, Tampoleev YuV, Khibkhenov LV. The influence of soft nanoforms of *Pentaphylloides fruticosa* on healing skin-muscle wounds in the experiment. *Resort Base and Natural Health-Improving Areas of Tuva and Adjacent Regions*. 2015;(2):184–9 (In Russ.). EDN: [VCOMPP](#)
58. Лоншакова КС, Убашеев ОИ. Гастропротективное действие экстракта *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae). *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2011;(12):121–5. Lonshakova KS, Ubasheyev OI. Gastroprotective effect of the extract of *Pentaphylloides fruticosa* (Rosaceae). *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2011;(12):121–5 (In Russ.). EDN: [OIOCKV](#)
59. Крупина НА, Орлова ИН, Лукьянова ЛД. Влияние курсового применения биологически активного флавоноидсодержащего растительного препарата экстралайф на уровень тревожности и сенсомоторную реактивность крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;58(4):30–9. Krupina NA, Orlova IN, Lukyanova LD. Effect of course intake of bio-active flavonoids-containing plant preparation Extralife on the level of anxiety and sensorimotor reactivity in rats. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2014;58(4):30–9 (In Russ.). EDN: [TGPWLW](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Требухов – сбор, анализ материала, написание текста по биологическим особенностям и фармакологическому применению курильского чая кустарникового; Л.Г. Дворникова – сбор, анализ материала, написание текста по химическому составу и фармакологическому применению курильского чая кустарникового; М.В. Горячева – критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Т.С. Малолеткина – согласие нести ответственность за все аспекты работы и решение вопросов, связанных с целостностью всех частей статьи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Andrey V. Trebukhov collected and analysed the material and drafted the text on the biological characteristics and pharmacological use of shrubby cinquefoil. Liubov G. Dvornikova collected and analysed the material and drafted the text on the chemical composition and pharmacological use of shrubby cinquefoil. Marina V. Goryacheva critically reviewed the manuscript and approved the final version for publication. Tatiana S. Maloletkina agreed to be accountable for all aspects of the work and for ensuring that all questions related to data reliability and article integrity are appropriately investigated and resolved.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Требухов Андрей Владимирович, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0538-8783>
avtmed@mail.ru

Дворникова Любовь Габдулбариевна, канд. фарм. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7951-9339>

Горячева Марина Владимировна, д-р мед. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>

Малолеткина Татьяна Степановна, канд. фарм. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-2065>

Поступила 21.06.2023

После доработки 16.11.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Andrey V. Trebukhov, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0538-8783>
avtmed@mail.ru

Liubov G. Dvornikova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7951-9339>

Marina V. Goryacheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>

Tatiana S. Maloletkina, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-2065>

Received 21 June 2023

Revised 16 November 2023

Accepted 23 November 2023



В.В. Чевидаев¹ 
Д.О. Боков^{1,2} 
И.В. Гравель¹ 
И.А. Самылина¹ 

Исследование элементного состава грудного сбора № 2 и его компонентов

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Устьинский пр-д, д. 2/14, Москва, 109240, Российская Федерация

✉ Чевидаев Владимир Викторович; chevidaev_v_v@staff.sechenov.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Влияние антропогенных факторов на содержание токсичных элементов в растениях актуализирует необходимость мониторинга их содержания в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе. Кроме того, исследование элементного состава лекарственных растительных препаратов позволит определить их потенциал в терапии нарушений элементного обмена (макро- и микроэлементозы).

ЦЕЛЬ. Определение элементного состава и содержания тяжелых металлов в грудном сборе № 2 и его компонентах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для проведения исследований использовали промышленные образцы грудного сбора № 2 и его компонентов: мать-и-мачехи обыкновенной листьев, подорожника большого листьев, солодки корней, приобретенных в аптечной сети г. Москвы. Элементный состав объектов исследования определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) после предварительной минерализации проб в присутствии кислоты азотной концентрированной. Калибровку проводили в диапазоне 0,5–1,5 от предельно допустимой концентрации каждого элемента.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В грудном сборе № 2 и его компонентах идентифицировано и количественно определено содержание 26 элементов. Показано, что содержание тяжелых металлов в исследуемом сборе и его компонентах не превышало допустимых норм. Выявлены преобладающие макроэлементы: калий, кальций, магний; микроэлементы: железо, алюминий, стронций; ультрамикроэлементы: барий, никель, хром. Определен вклад каждого из компонентов сбора в суммарное содержание элементов в грудном сборе № 2.

ВЫВОДЫ. Наибольшее влияние на содержание макро-, микро- и ультрамикроэлементов в сборе оказывает компонент мать-и-мачехи обыкновенной листья. Компонент подорожника большого листья вносит наибольший вклад в содержание в грудном сборе № 2 цинка, серебра, никеля. Превалирующим содержанием стронция и молибдена характеризуются солодки корни.

Ключевые слова: грудной сбор № 2; листья мать-и-мачехи обыкновенной; листья подорожника большого; корни солодки; макроэлементы; микроэлементы; ультрамикроэлементы; тяжелые металлы; мышьяк; ИСП-МС; масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

Для цитирования: Чевидаев В.В., Боков Д.О., Гравель И.В., Самылина И.А. Исследование элементного состава грудного сбора № 2 и его компонентов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(2):171–180. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-566>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. И.А. Самылина и И.В. Гравель — члены редакционной коллегии журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vladimir V. ChevidaeV¹ 
Dmitry O. Bokov^{1,2} 
Irina V. Gravel¹ 
Irina A. Samylina¹ 

Study of the Elemental Composition of Pectoral Species No. 2 and Its Components

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety,
2/14 Ustinsky Psge, Moscow 109240, Russian Federation

✉ Vladimir V. ChevidaeV; chevidaeV_v_v@staff.sechenov.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The influence of anthropogenic factors on the content of toxic elements in plants increases the need for monitoring the content of toxic elements in medicinal plant raw materials and the corresponding herbal medicinal products. In addition, studying the elemental composition of herbal medicinal products will help determine their potential in the treatment of elemental metabolism disorders (macro- and micro-elementoses).

AIM. This study aimed to determine the elemental composition and the heavy metal content in Pectoral Species No. 2 and its components.

MATERIALS AND METHODS. The study used Pectoral Species No. 2 and its components, including common coltsfoot (*Tussilago farfara* L.) leaf, greater plantain (*Plantago major* L.) leaf, and liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L., *G. uralensis* Fisch.) root. The samples were manufactured by Krasnogorskleksredstva JSC and purchased at Moscow pharmacies. To determine the elemental composition, the study samples were digested with concentrated nitric acid and analysed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The calibration involved using concentrations ranging from 0.5 to 1.5 times the maximum permissible concentration for each element.

RESULTS. This study identified and quantified 26 elements in Pectoral Species No. 2 and its components. The content of heavy metals was within the permissible concentrations. The study established the predominant macronutrients (potassium, calcium, and magnesium), micronutrients (iron, aluminium, and strontium), and ultramicro-nutrients (barium, nickel, and chromium) in Pectoral Species No. 2. The authors evaluated the contributions of each herbal drug to the total element content in the medicinal product.

CONCLUSIONS. Coltsfoot leaf exerts the greatest influence on the content of macro-, micro-, and ultramicro-nutrients in Pectoral Species No. 2. Greater plantain leaf contributes the most to the zinc, silver, and nickel content. Liquorice root has the highest strontium and molybdenum content.

Keywords: Pectoral Species No. 2; coltsfoot leaf; greater plantain leaf; liquorice root; macronutrients; micronutrients; ultramicro-nutrients; heavy metals; arsenic; ICP-MS; inductively coupled plasma mass spectrometry

For citation: ChevidaeV V.V., Bokov D.O., Gravel I.V., Samylina I.A. Study of the elemental composition of Pectoral Species No. 2 and its components. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):171–180. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-566>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Irina A. Samylina and Irina V. Gravel have been members of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами вследствие антропогенного

воздействия (добычи полезных ископаемых, сброса сточных вод, внесения удобрений) может привести к ухудшению экологической

обстановки в районах заготовки лекарственного растительного сырья (ЛРС) и накоплению в нем экотоксикантов, что определяет необходимость контроля токсичных соединений в ЛРС и препаратах из него. Накопление тяжелых металлов в почве негативно влияет на ее состав, изменяя pH почвы и соотношение незаменимых/заменимых элементов почвы [1, 2]. Превышение предельно допустимого содержания (ПДК) тяжелых металлов в продуктах, в том числе растительном сырье и препаратах на его основе, приводит к тяжелым заболеваниям, связанным с нарушением обмена веществ [3]. Контроль и нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС проводят в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. (ГФ РФ XV): свинец — 6,0 мг/кг, кадмий — 1,0 мг/кг, ртуть — 0,1 мг/кг, мышьяк — 0,5 мг/кг¹. Однако даже при отсутствии превышения указанных норм содержания этих четырех элементов присутствие прочих, не нормируемых согласно ГФ РФ XV элементов может представлять потенциальную угрозу для здоровья человека при длительном применении лекарственных растительных препаратов (ЛРП).

Кроме того, сведения об элементном составе растений, используемых в фармацевтической практике, могут быть использованы при составлении диет, а также в комплексной терапии заболеваний, связанных с нарушениями минерального обмена.

При назначении в качестве терапевтического или профилактического средства ЛРП, в том числе многокомпонентные, востребованы благодаря своей эффективности и безопасности. Одним из многокомпонентных ЛРП, представленных на российском фармацевтическом рынке, является грудной сбор № 2 (ГС № 2), содержащий листья мать-и-мачехи (40%), листья подорожника (30%), корни солодки (30%). Фармакопейные статьи на ЛРС каждого из компонентов сбора включены в ГФ РФ XIV. Прием ГС № 2 в виде настоя рекомендован для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с затрудненным отделением мокроты (в том числе бронхитов и трахеитов)². Было установлено, что при настаивании значительное количество элементных примесей переходит в водную фазу [4, 5]. Таким образом, элементный состав целевой лекарственной формы

ГС № 2 будет во многом зависеть от элементного состава компонентов этого ЛРП.

Исследования элементного состава ГС № 2 в научной литературе ограничены, однако для отдельных компонентов ГС № 2 такие сведения имеются. Так, в листьях мать-и-мачехи обыкновенной идентифицированы калий (31810–33190 мг/кг) кальций (15800–19010 мг/кг), магний (2110–2210 мг/кг), натрий (567–601 мг/кг), алюминий (636–909 мг/кг), железо (144,10–305,40 мг/кг), стронций (54,00–165,00 мг/кг), марганец (9,00–97,51 мг/кг), цинк (18,00–28,23 мг/кг), медь (1,00–14,57 мг/кг), никель (1,00–48,00 мг/кг), кобальт (0,54 мг/кг), хром (0,60 мг/кг)³ [6, 7].

В экстрактах подорожника большого листья методом пламенной атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС) обнаружены натрий (44700 мг/кг), кальций (13500 мг/кг), калий (10360 мг/кг), магний (6340 мг/кг), железо (100,72–290,00 мг/кг), марганец (6340 мг/кг), цинк (27,37–70,00 мг/кг), медь (7,19 мг/кг), никель (0,03 мг/кг) [8, 9].

Минеральный состав корней солодки представлен калием (1470–11230 мг/кг), кальцием (1200–12570 мг/кг), магнием (200,00–4735,10 мг/кг), натрием (21,00–1804,80 мг/кг), железом (60–550 мг/кг), алюминием (132–1080 мг/кг) марганцем (12,50–44,00 мг/кг), цинком (10,28–29,00 мг/кг), медью (1,00–10,00 мг/кг), стронцием (152–250 мг/кг), кобальтом (0,06–0,22 мг/кг), хромом (1,20–3,00 мг/кг), никелем (1,78–3,00 мг/кг) [10–13].

Часто используемыми в аналитической практике методами определения элементного состава при оценке качества ЛРС и ЛРП являются атомно-абсорбционная спектроскопия с различными модификациями, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС), рентгеновская флуоресцентная спектроскопия (РФС, РФА) [14–19].

Цель работы — определение элементного состава и содержания тяжелых металлов в грудном сборе № 2 и его компонентах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения испытания были использованы образцы ЛРП, приобретенных в аптечной сети

¹ ОФС.1.5.3.0009 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

² Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

³ Гравель ИВ, Шойхет ЯН, Яковлев ГП. Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

г. Москвы: ГС № 2, подорожника большого листья, мать-и-мачехи обыкновенной листья и солодки корни, имеющие на момент проведения анализа остаточный срок годности не менее полугода.

Для оценки содержания минеральных веществ, в том числе тяжелых металлов и мышьяка в ГС № 2 и его компонентах, был выбран метод ИСП-МС, основанный на измерении отношения массы заряженных частиц к величине их заряда с предварительной ионизацией в индуктивно-связанной плазме. Образцы ЛРС и ГС № 2 измельчали до состояния однородного порошка и просеивали через сито с диаметром отверстий 1 мм. Затем отбирали пробы массой 1 г (точная навеска), помещали в сосуд для микроволнового разложения, добавляли 10 мл кислоты азотной концентрированной (Fisher Chemical) и проводили разложение с помощью микроволновой системы Ethos UP (Milestone) при максимальной температуре 165 °С. После охлаждения растворы фильтровали через фильтр «синяя лента» в мерные колбы вместимостью 25 мл, доводили объем раствора до метки водой де-ионизованной, очищенной на установке Milli-Q Integral 3 (Millipore), и тщательно перемешивали. Количественное определение содержания тяжелых металлов и мышьяка проводили с использованием масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7900 (Agilent Technologies). Мощность высокочастотного генератора плазмы – 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) – 15 л/мин, поток газа-распылителя (аргон) – 1,0 л/мин, скорость подачи пробы – 0,10 об./мин, количество повторностей – 5, время интегрирования – 0,1 с. Калибровку проводили в диапазоне 0,5–1,5 ПДК для каждого элемента. Для каждого образца готовили по три параллельных испытуемых раствора. Итоговые величины концентраций определяли как среднее арифметическое измеренных значений [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Метод ИСП-МС позволяет анализировать элементы в широком диапазоне их содержания в пробе, в том числе элементы с высокими потенциалами ионизации (например, вольфрам). Пределы обнаружения элементов в образцах ЛРС и ЛРП этим методом достигают 0,5 мкг/л, а предел количественного определения 2–20 мкг/л [21]. В результате анализа в ГС № 2 и его компонентах было выявлено 26 элементных примесей (табл. 1).

Полученные результаты показали, что ГС № 2 имеет богатый элементный состав. Макроэлементами с наибольшим содержанием яв-

ляются калий, кальций и магний. Следует отметить, что препараты с высоким содержанием магния могут благоприятно влиять на состояние пациентов с респираторными заболеваниями, сопровождающимися спазмом мышц дыхательных органов, например при бронхитах [22].

Во всех исследуемых объектах преобладающим элементом был калий, однако стоит отметить высокое содержание кальция в мать-и-мачехи обыкновенной листьях. В корнях солодки найденное содержание калия, кальция, магния, натрия, алюминия, меди, железа, марганца, стронция, цинка, кобальта, хрома, никеля было значительно ниже, чем значения, указанные в литературе [10–13]. Также и для мать-и-мачехи обыкновенной листьев диапазоны концентраций калия, кальция, магния, натрия, алюминия, меди, железа, марганца, стронция, цинка, кобальта, хрома, никеля, указанные в литературе [6, 7], значительно превышали полученные в эксперименте результаты анализа (табл. 1). Содержание никеля в подорожника большого листьях было выше значения, указанного в литературе (0,03 мг/кг), при значительно меньшем содержании остальных элементов [8, 9]. Такие расхождения с литературными данными могут быть объяснены почвенными, географическими, климатическими особенностями региона заготовки ЛРС.

На масс-спектрах исследуемых образцов идентифицированы сигналы, соответствующие тяжелым металлам и мышьяку (рис. 1). Содержание тяжелых металлов и мышьяка во всех образцах не превышало норм содержания согласно ГФ РФ XV. Наиболее экологически чистыми были солодки корни.

На основании полученных данных был составлен ряд накопления элементов в порядке уменьшения средних значений их количественного содержания в ЛРП (табл. 2).

Убывающие последовательности макроэлементов совпадали как в ГС № 2, так и в его компонентах. Ряды накопления макроэлементов для мать-и-мачехи обыкновенной листьев и солодки корней подтверждаются данными литературы [6, 13].

Ряды накопления микроэлементов и ультрамикроэлементов варьировали у разных объектов в зависимости от вида производящего растения, морфологической группы ЛРС, вклада ЛРС в содержание элементов в ГС № 2. В частности, алюминий в наибольшей степени накапливался в подорожника большого листьях, железо – в мать-и-мачехи обыкновенной листьях и ГС № 2,

Таблица 1. Результаты количественного определения элементов в грудном сборе № 2 и его компонентах

Table 1. Results of element content determination in Pectoral Species No. 2 and its components

Элемент <i>Element</i>	Содержание элемента в пробе ($\bar{x} \pm \Delta x$ при $n=3$), мг/кг <i>Element content in samples ($\bar{x} \pm \Delta x$ with $n=3$), mg/kg</i>			
	Мать-и-мачехи обыкновенной листья <i>Coltsfoot leaf</i>	Подорожника большого листья <i>Greater plantain leaf</i>	Солодки корни <i>Liquorice root</i>	Грудной сбор № 2 <i>Pectoral Species No. 2</i>
K	2794,17±110,33	1802,58±9,11	1111,90±6,32	2243,00±22,38
Ca	1219,52±74,45	791,82±66,36	391,32±1,04	885,03±17,89
Mg	194,37±12,73	131,58±14,59	156,78±5,74	158,59±2,92
Na	7,34±0,24	2,71±0,09	17,62±0,13	18,88±1,23
Al	24,82±2,97	25,93±5,35	5,7±2,3	14,75±1,82
B	1,19±0,08	0,74±0,16	0,88±0,05	1,01±0,07
Cu	0,29±0,01	0,29±0,01	0,250±0,009	0,29±0,01
Fe	28,11±0,83	15,39±0,21	4,81±0,11	18,03±0,34
Mn	2,03±0,10	1,42±0,16	0,58±0,01	1,62±0,18
Sr	4,82±0,14	3,21±0,12	28,87±0,48	11,71±0,03
Zn	0,90±0,03	0,92±0,03	0,260±0,008	0,87±0,02
Ag	0,010±0,001	0,0700±0,0001	<0,001	0,0010±0,0001
Ba	0,690±0,016	2,680±0,074	0,320±0,032	1,290±0,021
Co	0,040±0,002	0,010±0,002	0,0100±0,0006	0,030±0,001
Cr	0,220±0,032	0,040±0,009	0,030±0,002	0,110±0,014
Ga	0,010±0,001	0,010±0,001	0,0010±0,0007	0,004±0,001
Li	0,090±0,005	0,050±0,009	0,040±0,003	0,060±0,004
Mo	0,050±0,001	0,010±0,002	0,050±0,002	0,060±0,005
Ni	0,080±0,031	0,300±0,022	0,0500±0,0025	0,18±0,08
Se	0,080±0,013	<0,001	<0,001	0,050±0,007
Pd	0,0100±0,0004	0,0020±0,0003	0,0300±0,0006	0,010±0,006
V	0,060±0,005	0,030±0,002	0,030±0,002	0,040±0,003
As	0,0100±0,0009	0,0100±0,0006	0,0100±0,0002	0,0100±0,0009
Cd	0,0100±0,0006	0,0040±0,0006	<0,001	0,0030±0,0003
Hg	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Pb	0,0100±0,0004	0,0100±0,0004	0,0030±0,0003	0,0100±0,0006

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. n — число параллельных проб.

Note. n , number of parallel samples.

стронций — в солодки корнях. Замыкающим элементом рядов накопления во всех объектах является медь. В корнях солодки бор представлен в большем количестве относительно марганца. Противоположная последовательность наблюдается в остальных объектах исследования. Подорожника большого листья в отличие от остальных объектов накапливают больше цинка, чем бора.

Наибольшей вариативности достигали ряды накопления ультрамикроэлементов. Во всех объектах выявлена закономерность, заключающаяся в наиболее высокой степени накопления бария относительно других ультрамикроэлементов. В подорожника большого листьях в большей степени относительно других элементов накапливается серебро, в мать-и-мачехи обыкновенной листьях — селен. Место палладия

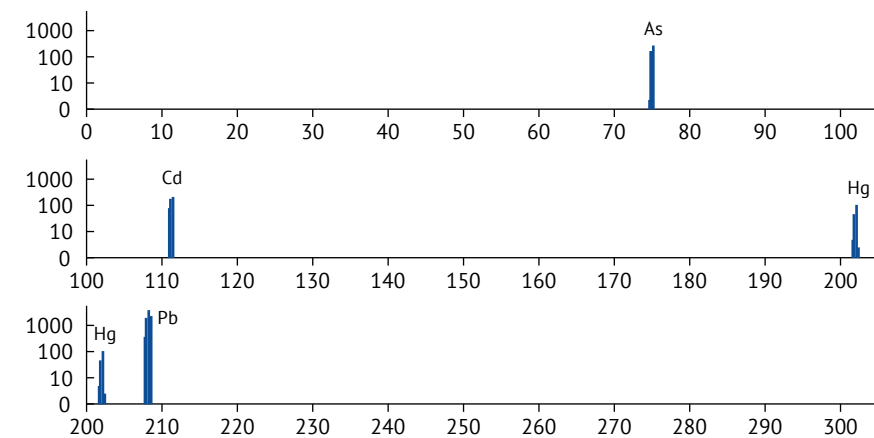


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Масс-спектры грудного сбора № 2

Fig. 1. Mass spectra of Pectoral Species No. 2

в ряду накопления ультрамикроэлементов солодки корни значительно выше, чем у остальных объектов.

Наиболее богат калием, кальцием и магнием компонент мать-и-мачехи обыкновенной листья. Следовательно, наибольший вклад в содержание данных элементов в сборе вносит именно этот компонент. Высокое относительно других компонентов сбора содержание калия и кальция подтверждается данными, приведенными в литературе [8, 12, 13]. Содержание натрия в компонентах сбора в 7–1030 раз ниже относительно содержания других макроэлементов (рис. 2).

При исследовании микроэлементного состава компонентов сбора было обнаружено высокое содержания алюминия в мать-и-мачехи обыкновенной

листьях и подорожника большого листьях, железа в мать-и-мачехи обыкновенной листьях и стронция в солодки корнях. В настоящее время не существует нормативной документации, регламентирующей значения показателей этих элементов в ЛРС. Согласно методическим рекомендациям Роспотребнадзора⁴ суточная физиологическая потребность в железе составляет 10–18 мг/сут. Таким образом, содержание железа в исследуемых ЛРП с учетом особенностей способа их применения и дозы, указанных в инструкции по медицинскому применению, не превышает суточной нормы. Наибольшее содержание микроэлементов бора и марганца обнаружено в мать-и-мачехи обыкновенной листьях. Подорожника большого листья вносят наибольший вклад в содержание цинка в ГС № 2 (рис. 3).

Таблица 2. Ряды накопления элементов в лекарственных растительных препаратах

Table 2. Order of element accumulation in herbal medicinal products

Мать-и-мачехи обыкновенной листья <i>Coltsfoot leaf</i>	Подорожника большого листья <i>Greater plantain leaf</i>	Солодки корни <i>Liquorice root</i>	Грудной сбор № 2 <i>Pectoral Species No. 2</i>
Макроэлементы / <i>Macronutrients</i>			
K > Ca > Mg > Na	K > Ca > Mg > Na	K > Ca > Mg > Na	K > Ca > Mg > Na
Микроэлементы / <i>Micronutrients</i>			
Fe > Al > Sr > Mn > B > Zn > Cu	Al > Fe > Sr > Mn > Zn > B > Cu	Sr > Al > Fe > B > Mn > Zn > Cu	Fe > Al > Sr > Mn > B > Zn > Cu
Ультрамикроэлементы / <i>Ultramicronutrients</i>			
Ba > Cr > Li > Ni > Se > V > Mo > Co > Ag > Ga > Pd	Ba > Ni > Ag > Li > Cr > V > Co > Mo > Ga > Pd > Se	Ba > Mo > Ni > Li > Pd > V > Cr > Co > Ga > Ag > Se	Ba > Ni > Cr > Mo > Li > Se > V > Co > Pd > Ga > Ag

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

⁴ МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.

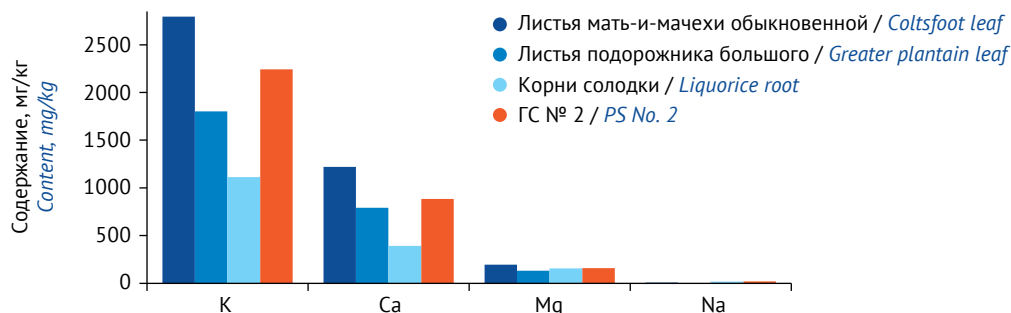


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Содержание макроэлементов в грудном сборе № 2 (ГС № 2) и его компонентах

Fig. 2. Macronutrient content in Pectoral Species No. 2 (PS No. 2) and its components

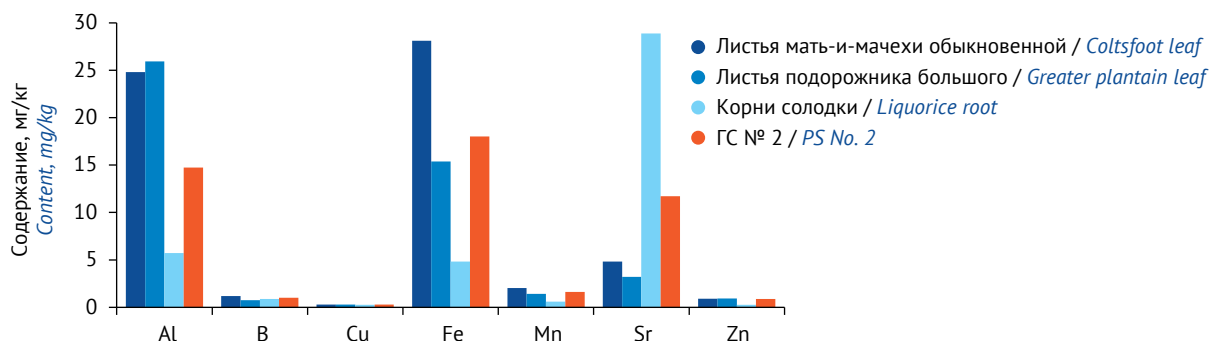


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Содержание микроэлементов в грудном сборе № 2 (ГС № 2) и его компонентах

Fig. 3. Micronutrient content in Pectoral Species No. 2 (PS No. 2) and its components

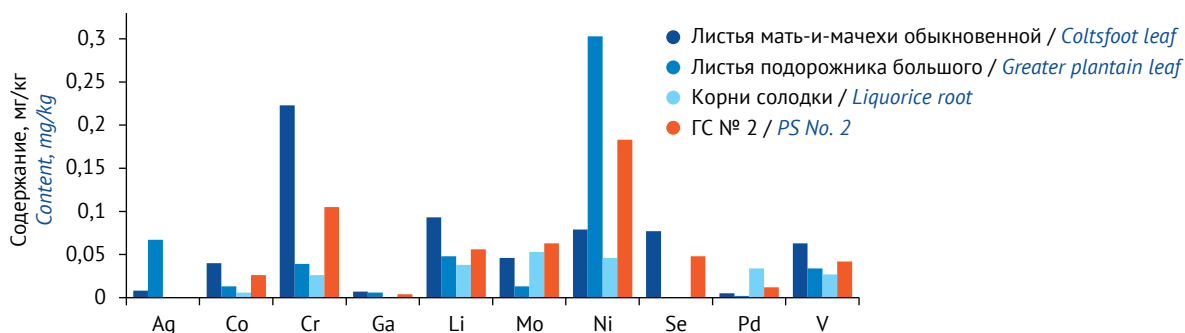


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 4. Содержание ультрамикроэлементов в грудном сборе № 2 (ГС № 2) и его компонентах

Fig. 4. Ultramicroelement content in Pectoral Species No. 2 (PS No. 2) and its components

Концентрация ультрамикроэлемента бария в исследуемых ЛРП в несколько раз превышает концентрации остальных ультрамикроэлементов, достигая наибольшего содержания в подорожника большого листьях (2,68 мг/кг). Кроме того, листья подорожника обладают преобладающим содержанием серебра и никеля относительно других компонентов. Молибден в наибольшем количестве обнаружен в солодки корнях. Наибольшее содержание остальных ультрамикроэлементов обнаружено в мать-и-мачехи обыкновенной листьях (рис. 4). Богатый

элементный состав ГС № 2 обусловлен в основном элементарным составом мать-и-мачехи обыкновенной листьев.

Ранее было установлено, что совокупность таких факторов, как фаза развития растения, морфологическая группа ЛРС, условия произрастания производящих растений, обуславливает вариативность содержания как макро-, так и микроэлементов [23, 24]. Возникает необходимость определить зависимость содержания элементов от вида растения и его морфологической группы в исследуемых образцах. Данные

о вкладе каждого из компонентов в суммарное содержание элементов в ГС № 2 представлены в таблице 3.

Наибольшим вкладом относительно других компонентов (табл. 3) в содержание калия, кальция, магния, алюминия, бора, меди, железа, марганца, цинка, кобальта, хрома, галлия, лития, молибдена, селена, ванадия в сборе обла- дают мать-и-мачехи листья обыкновенной; се- ребра, бария, никеля – подорожника большого листья; натрия, стронция, палладия – солодки корни.

В состав ГС № 2 входит ЛРС двух морфологи- ческих групп (листья и корни). Концентрация

в подземных органах таких элементов, как каль- ций, алюминий, железо, цинк, марганец, алю- миний, цинк, серебро, барий, кобальт хром, галлий, селен, ванадий, в несколько раз ниже концентрации этих элементов в листьях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что грудной сбор № 2 имеет бо- гатый минеральный состав, в том числе макро- элементов, благодаря их высокому содержанию в компонентах сбора. Наибольшее содержание калия, кальция, магния в сборе обеспечивает компонент мать-и-мачехи обыкновенной листья. Наибольший вклад в содержание натрия обес- печивают солодки корни.

Таблица 3. Вклад каждого из компонентов сбора в содержание элементов в грудном сборе № 2 с учетом заявленного состава сбора

Table 3. Contribution of each component of Pectoral Species No. 2 to the element content in the medicinal product, calculated based on the labelled composition

Элемент <i>Element</i>	Содержание элемента, мг/кг <i>Element content, mg/kg</i>		
	Мать-и-мачехи обыкновенной листья (40%) <i>Coltsfoot leaf (40%)</i>	Подорожника большого листья (30%) <i>Greater plantain leaf (30%)</i>	Солодки корни (30%) <i>Liquorice root (30%)</i>
Макроэлементы / <i>Macronutrients</i>			
K	1117,67	540,77	333,57
Ca	487,81	237,55	117,40
Mg	77,75	39,47	47,03
Na	2,94	0,81	5,29
Микроэлементы / <i>Micronutrients</i>			
Al	9,93	7,78	1,71
B	0,48	0,22	0,26
Cu	0,11	0,09	0,08
Fe	11,24	4,62	1,44
Mn	0,81	0,43	0,17
Sr	1,93	0,96	8,66
Zn	0,36	0,28	0,08
Ультрамикроэлементы / <i>Ultramicronutrients</i>			
Ag	0,003	0,02	<0,001
Ba	0,28	0,80	0,10
Co	0,02	0,004	0,002
Cr	0,09	0,01	0,0078
Ga	0,003	0,002	<0,001
Li	0,04	0,01	0,01
Mo	0,02	0,004	0,02
Ni	0,03	0,09	0,01
Se	0,03	<0,001	<0,001
Pd	0,002	0,001	0,01
V	0,03	0,01	0,01

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Отмечена ведущая роль мать-и-мачехи обыкновенной листьев в формировании микроэлементного и ультрамикроэлементного состава грудного сбора № 2. Компонент подорожника большого листа вносит наибольший вклад в содержание в грудном сборе № 2 цинка, серебра, никеля. Превалирующее содержание стронция и молибдена было отмечено для солодки корней.

Концентрации тяжелых металлов и мышьяка в исследуемых объектах не превышали норм предельного содержания согласно ОФС.1.5.3.0009 «Определение содержания тя-

желых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд.

Определен вклад каждого из компонентов сбора в содержание элементов в грудном сборе № 2 с учетом заявленного состава сбора. Наибольший вклад в содержание большинства элементов (20 из 26) принадлежит компоненту мать-и-мачехи обыкновенной листьям, по отдельным элементам — подорожника большого листьям (серебро, барий, никель), солодки корням (натрий, стронций, палладий).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gill M. Heavy metal stress in plants: a review. *Int J Adv Res*. 2014;2(6):1043–55.
2. Ghorji N-H, Ghorji T, Hayat MQ, Imadi SR, Gul A, Altay V, Ozturk M. Heavy metal stress and responses in plants. *Int J Environ Sci Technol (Tehran)*. 2019;16:1807–28. <https://doi.org/10.1007/s13762-019-02215-8>
3. Draszawka-Botzan B. Effect of heavy metals on living organisms. *World Sci News*. 2014;(5):26–34.
4. Григорьева ЛМ, Гареева АМ, Ваганов МД, Мезенцева ИА. Изучение загрязнения лекарственных растений тяжелыми металлами в Тюменской области. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;(8):147–52. Grigoryeva LM, Gareeva AM, Vaganov MD, Mezentsева IA. A study of contamination of medicinal plants with heavy metals in Tyumen oblast. *International Research Journal*. 2021;(8):147–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.024>
5. Дьякова НА. Особенности трансредового перехода тяжелых металлов и мышьяка по цепочке «почва — лекарственное растительное сырье — водные извлечения». *Человек и его здоровье*. 2023;26(1):64–71. Dyakova NA. Peculiarities of heavy metal and arsenic trans-medium transition along the chain “soil — medicinal plant material — water extracts”. *Humans and Their Health*. 2023;26(1):64–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2023-1/08>
6. Szentmihályi K, May Z, Süle K, Then M. Mineral content of some herbs and plant extracts with anti-inflammatory effect used in gastrointestinal diseases. *Orv Hetil*. 2013;154(14):53–43. <https://doi.org/10.1556/oh.2013.29578>
7. Ghosh J, Midday M, Maity D. *Tussilago farfara* L., a promising ethnomedicinal plant of Sikkim. *Explor Anim Med Res*. 2017;7(1):100–3.
8. Turgumbayeva A, Zhakipbekov K, Shimirova Z, Akhelova S, Amirkhanova A, Koilybayeva M, et al. Study of phytochemical compounds of *Plantago major* leaves grown in Kazakhstan. *Pharmacia*. 2022;69(4):1019–26. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e96526>
9. Ștef DS, Gergen I, Ștef L, Harmanescu M, Pop C, Druga M, et al. Determination of the macro elements content of some medicinal herbs. *Sci Papers: Anim Sci Biotechnol*. 2010;43(1):122–6.
10. El-Hadidy EM, Morsi MK, El-Magoli SB, Saleh NT, Barakat HA. Study of antioxidants and anticancer activity licorice *Glycyrrhiza glabra* extracts. *EJNF*. 2008;(2):177–203.
11. Erçişli S, Coruh I, Gormez AA, Sengul M, Bilen S. Total phenolics, mineral contents, antioxidant and antibacterial activities of *Glycyrrhiza glabra* L. roots grown wild in Turkey. *Ital J Food Sci*. 2008;20(1):91–9.
12. Ферубко ЕВ, Зеленков ВН, Чупарина ЕВ, Даргаева ТД. Изучение элементного состава сбора антигепатотоксического действия и входящих в него компонентов. В кн.: *II Международная научная конференция «Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства» по направлению «Метаболомика и качество жизни»*. М.: ФГБНУ ВИЛАР; 2019. С. 72–6. Ferubko EV, Zelenkov VN, Chuparina EV, Dargaeva TD. The study of elemental composition of an anti-hepatotoxic herbal tea and its components. In: *II International scientific conference “The role of metabolomics in the improvement of biotechnological means of production” in the direction of “Metabolomics and quality of life”*. Moscow: VILAR; 2019. P. 72–6 (In Russ.).
13. Shikov AN, Shikova VA, Whaley AO, Burakova MA, Flisyuk EV, Whaley AK, et al. The ability of acid-based natural deep eutectic solvents to co-extract elements from the roots of *Glycyrrhiza glabra* L. and associated health risks. *Molecules*. 2022;27(22):7690. <https://doi.org/10.3390/molecules27227690>
14. Magalhaes Aleluia AC, de Souza Nascimento M, Pinto dos Santos AM, Lopes dos Santos WN, de Freitas Santos Jr A, Costa Ferreira SL. Analytical approach of elemental impurities in pharmaceutical products: a worldwide review. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc*. 2023;205:106689. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2023.106689>
15. dos Santos GM, Pozebon D, Cerveira C, de Moraes DP. Inorganic arsenic speciation in rice products using selective hydride generation and atomic absorption spectrometry (AAS). *Microchem J*. 2017;133:265–71. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.03.025>
16. Długaszek M, Kaszczuk M. Assessment of the nutritional value of various teas infusions in terms of the macro- and trace elements content. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;59:126428. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126428>
17. Geronimo ACR, Melo ES, Silva KR, Pereira HS, Nascimento VA, Machate DJ, et al. Human health risk assessment of heavy metals and metalloids in herbal medicines used to treat anxiety: monitoring of safety. *Front Pharmacol*. 2021;12:772928. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772928>
18. Sajnog A, Koko E, Kayzer D, Baratkiewicz D. Chemometric approach to find relationships between physiological elements and elements causing toxic effects in herb roots by ICP-MS. *Sci Rep*. 2021;11(1):20683. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00019-w>
19. Winkler A, Rauwolf M, Sterba JH, Wobraschek P, Strelci C, Turyanskaya A. Total reflection X-ray fluorescence analysis of elemental composition of herbal infusions and teas. *J Sci*

- Food Agric.* 2020;100(11):4226–36.
<https://doi.org/10.1002/jsfa.10463>
20. Шукин ВМ, Жигилей ЕС, Ерина АА, Швецова ЮН, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Валидация методики определения ртути, свинца, кадмия и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на его основе методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Химико-фармацевтический журнал.* 2020;54(9):57–64.
<https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-57-64>
Shchukin VM, Zhigilei ES, Erina AA, Shvetsova YuN, Kuz'mina NE, Luttseva AI, et al. Validation of an ICP-MS method for the determination of mercury, lead, cadmium, and arsenic in medicinal plants and related drug preparations. *Pharm Chem J.* 2020;54(9):968–76.
<https://doi.org/10.1007/s11094-020-02306-8>
21. Kilic S, Soylak M. Determination of trace element contaminants in herbal teas using ICP-MS by different sample preparation method. *J Food Sci Technol.* 2020;57(3):927–33.
<https://doi.org/10.1007/s13197-019-04125-6>
22. Ciriş MÖ, Kiliş M, Doğanay GE, Ünver M, Yıldız M, Avcı S, et al. The relationship between magnesium levels and mortality in the respiratory intensive care unit. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(52):e23290.
<https://doi.org/10.1097/md.00000000000023290>
23. Левушкин ДВ, Гравель ИВ. Многокомпонентные лекарственные сборы как источник макроэлементов. *Вестник фармазии.* 2021;(4):9–14.
Levushkin DV, Gravel IV. Multicomponent medicinal species as a source of macronutrients. *Vestnik Farmacii.* 2021;(4):9–14 (In Russ).
<https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.9>
24. Галенко МС, Гравель ИВ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2021;9(2):61–8.
Galenko MS, Gravel IV, Velts NYu, Alyautdin RN. Limits for the content of heavy metals and arsenic as a means of ensuring safe use of herbal medicinal products. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2021;9(2):61–8 (In Russ).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.В. Чевидаев – подбор и анализ литературы, анализ, систематизация и обобщение экспериментальных данных, написание текста рукописи и подготовка иллюстративного материала; Д.О. Боков – проведение исследования методом ИСП-МС; И.В. Гравель – редактирование текста рукописи, дизайн обработки результатов; И.А. Самылина – ответственность за все аспекты работы, включая надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Vladimir V. Chevidae selected and analysed literature; analysed, collated, and summarised experimental data; drafted and formatted the manuscript; and prepared the illustrative material. Dmitry O. Bokov conducted the ICP-MS experiment. Irina V. Gravel edited the manuscript and designed the statistical analysis procedure for the study results. Irina A. Samylina approved the final version of the manuscript for publication and agreed to be accountable for all aspects of the work and to ensure appropriate investigation and resolution of the issues related to the reliability of data or the integrity of all parts of the work.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Чевидаев Владимир Викторович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4696-9960>

Боков Дмитрий Олегович, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2968-2466>

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>

Самылина Ирина Александровна, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4895-0203>

Поступила 27.07.2023

После доработки 11.09.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Online first 26.12.2023

Vladimir V. Chevidae

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4696-9960>

Dmitry O. Bokov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2968-2466>

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>

Irina A. Samylina, Dr. Sci. (Pharm.),

Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4895-0203>

Received 27 July 2023

Revised 11 September 2023

Accepted 23 November 2023

Online first 26 December 2023



Е.В. Компанцева¹
А.Ю. Айрапетова¹
А.С. Саушкина²

Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом. Часть 1. Прямая спектрофотометрия (обзор)

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

✉ Айрапетова Ася Юрьевна; asyapgf@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Поиск новых источников растительного сырья, содержащего гидроксикоричные кислоты, с целью создания на их основе современных лекарственных препаратов является актуальным направлением научных исследований. Для оценки содержания гидроксикоричных кислот в растительном сырье наиболее часто используются методики, в основе которых лежит спектрофотометрический метод и его модификации.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности определения количественного содержания гидроксикоричных кислот в растительном сырье методом прямой спектрофотометрии.

ОБСУЖДЕНИЕ. В обзоре систематизирована информация об использовании метода прямой спектрофотометрии для количественного определения гидроксикоричных кислот в растительном лекарственном сырье в 70 видах растений, произрастающих или культивируемых на территории Российской Федерации. Материалом исследования служили источники отечественной литературы за период 2007–2023 гг. Показано, что метод прямой спектрофотометрии достаточно прост в исполнении, характеризуется высокой воспроизводимостью, не требует использования дополнительных реактивов и проведения трудоемких операций. Отмечено, что при определении гидроксикоричных кислот методом прямой спектрофотометрии могут быть получены завышенные результаты из-за наложения полос поглощения полифенольных соединений разной структуры.

ВЫВОДЫ. Метод прямой спектрофотометрии можно рассматривать как метод количественного определения суммы фенольных соединений (в том числе и суммы гидроксикоричных кислот) в растительном сырье. Различные подходы к количественному определению гидроксикоричных кислот методом прямой спектрофотометрии в лекарственном растительном сырье могут являться методологической основой для разработки методик анализа в зависимости от химического состава биологически активных соединений, содержащихся в растительном сырье и извлечениях из них.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственные растения; гидроксикоричные кислоты; коричная кислота; кофейная кислота; розмариновая кислота; феруловая кислота; хлорогеновая кислота; цикориевая кислота; методики определения; условия извлечения; количественное определение; прямая спектрофотометрия

Для цитирования: Компанцева Е.В., Айрапетова А.Ю., Саушкина А.С. Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом. Часть 1. Прямая спектрофотометрия (обзор). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):181–195. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-181-195>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Eugenia V. Kompantseva¹ 
Asya Yu. Ayrapetova¹  
Anna S. Saushkina² 

Spectrophotometric Determination of Hydroxycinnamic Acids in Herbal Drugs. Part 1. Direct Spectrophotometry (Review)

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute,
Branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave, Pyatigorsk 357532, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev St., St Petersburg 194044, Russian Federation

✉ Asya Yu. Ayrapetova; asyapgf@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Current scientific research aims to discover new plant sources of hydroxycinnamic acids for the development of novel medicinal products. Most commonly, the quantitative determination of hydroxycinnamic acids in herbal drugs involves testing procedures based on spectrophotometry and its modifications.

AIM. This study aimed to establish the possibility of the quantification of hydroxycinnamic acids in herbal drugs by direct spectrophotometry.

DISCUSSION. This review presents organised information on the use of direct spectrophotometry to quantify hydroxycinnamic acids in 70 plant species growing or cultivated in the Russian Federation. The review covers publications in Russian for the period from 2007 to 2023. According to the reviewed publications, direct spectrophotometry is an easy-to-use and highly reproducible method that does not require additional reagents or labour-intensive steps. Direct spectrophotometry may result in an overestimation of the hydroxycinnamic acid content due to overlapping absorption bands of polyphenolic compounds with different structures.

CONCLUSIONS. Direct spectrophotometry can be considered as a method for measuring the total content of phenolic compounds (as well as hydroxycinnamic acids) in herbal drugs. Different approaches to direct spectrophotometric quantification of hydroxycinnamic acids in herbal drugs by can serve as a methodological basis for developing analytical procedures specific to the chemical compositions of biologically active compounds in herbal drugs and their extracts.

Keywords: herbal drugs; medicinal plants; hydroxycinnamic acids; cinnamic acid; caffeic acid; rosmarinic acid; ferulic acid; chlorogenic acid; chicoric acid; analytical procedures; extraction conditions; quantitative determination; direct spectrophotometry

For citation: Kompantseva E.V., Ayrapetova A.Yu., Saushkina A.S. Spectrophotometric determination of hydroxycinnamic acids in herbal drugs. Part 1. Direct spectrophotometry (review). *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):181–195. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-181-195>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гидроксикоричные кислоты (ГКК) — один из видов синтезируемых растениями биологически активных соединений (БАС). По химическому

строению они относятся к фенолам и являются представителями обширного класса фенилпропаноидов [1]. Спектр фармакологической активности большинства ГКК достаточно широк.

Они проявляют антиоксидантное, антигипоксическое, противовоспалительное, антиаритмическое, противогрибковое, антимикробное, желчегонное, гепатопротекторное, антиаллергическое виды действия [1, 2]. ГKK эффективно нейтрализуют свободные радикалы в организме и связывают ионы тяжелых металлов. Комбинация различных ГKK в лекарственных растениях обуславливает суммарный фармакологический эффект препаратов на их основе. Поиск новых источников лекарственного растительного сырья с высоким содержанием ГKK является на сегодняшний день актуальной задачей для медицины и фармации, что требует применения объективных и доступных методов качественного и количественного анализа этой группы соединений.

Для изучения ГKK в растительном сырье используют различные способы их извлечения и методики анализа [3]. Согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. для идентификации ГKK используются методы бумажной или тонкослойной хроматографии, а для количественного анализа — спектрофотометрический метод.

Цель работы — оценка возможности определения количественного содержания гидроксикоричных кислот в растительном сырье методом прямой спектрофотометрии.

Материалом для исследования являлись источники отечественной научной литературы (научные журналы и публикации научных конференций) информационно-поисковых (PubMed, Google Scholar) и библиотечных баз данных (eLIBRARY.RU, КиберЛенинка), а также приложения ResearchGate для семантического поиска за период 2007–2023 гг.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Количественный анализ ГKK методом спектрофотометрии с УФ-детектированием основан на их способности поглощать электромагнитное излучение в области 220–330 нм. Характеристики УФ-спектров ГKK в различных растворителях приведены в *таблице 1*. Анализ данных литературы за последние 15 лет показал, что большинство российских авторов применяют метод прямой спектрофотометрии для количественного определения суммы ГKK, используя как различные способы извлечений из растительного сырья, так и различные расчеты содержания ГKK в них.

Так, О.Л. Сайбель и соавт. с использованием метода прямой спектрофотометрии определили оптимальные сроки заготовки травы цикория

обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) [12]. Сумму фенольных соединений экстрагировали на кипящей водяной бане спиртом этиловым 50% при соотношении «сырье (г) : экстрагент (мл)» 1:100 в течение 60 мин с момента закипания растворителя. Содержание суммы фенольных соединений (4,3%) в пересчете на цикориевую кислоту вычисляли по величине оптической плотности раствора стандартного образца цикориевой кислоты.

А.В. Азнагуловой и В.А. Куркиным описана методика определения суммы полифенольных соединений в траве одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) с экстракцией спиртом этиловым 50% при нагревании на кипящей водяной бане в течение 2 ч. Согласно этой методике измеряют оптическую плотность извлечения при длине волны 330 нм и рассчитывают количественное содержание суммы полифенольных соединений в пересчете на хлорогеновую кислоту (7,0%) по величине удельного показателя поглощения $A_{1\text{см}}^{1\%}$ [13].

В работе Н.Ф. Гончарова [14] определена сумма ГKK в нефармакопейных видах рода боярышник (*Crataegus*) методом прямой спектрофотометрии после однократной экстракции на кипящей водяной бане спиртом этиловым 70% при соотношении «сырье (г) : экстрагент (мл)» 1:10. Содержание суммы ГKK в плодах в пересчете на хлорогеновую кислоту составило 0,17% для боярышника страшного (*Crataegus horrida* Medik), 0,18% для боярышника густоцветкового (*C. densiflora* Sarg), 0,20% для боярышника сочного (*C. succulenta* Schrad. ex Link), 0,15% для боярышника однопестичного (*C. monogyna* Jacq.) и 0,18% для боярышника волжского (*C. volgensis* Pojark.).

Приведенные примеры свидетельствуют о разных условиях извлечения (экстрагент, соотношение «сырье : экстрагент», кратность и время экстракции, температура) и выборе преобладающего соединения при расчете содержания суммы ГKK. В *таблице 2* приведены данные литературы по количественному определению суммы ГKK (или суммы фенольных соединений) в анализируемом растительном сырье методом прямой спектрофотометрии, условия их экстракции и содержание в пересчете на преобладающую ГKK.

В качестве растительного сырья наиболее часто используют траву (около 50%), значительно реже — листья (около 30%) (в случае *Hypericum perforatum* L. — свежие листья). Очень редко сырьем служат корни, кора, плоды, стебли (15%)

Таблица 1. Спектрофотометрические характеристики гидроксикоричных кислот

Table 1. Spectrophotometric characteristics of hydroxycinnamic acids

Гидроксикоричная кислота <i>Hydroxycinnamic acid</i>	Растворитель <i>Solvent</i>	Максимумы поглощения, нм <i>Absorption maxima, nm</i>			$A_{1\text{cm}}^{1\%}$ $A_{1\text{cm}}^{1\%}$	Источник литературы <i>Reference</i>
		1	2	3		
Коричная <i>Cinnamic acid</i>	Этанол 70% <i>Ethanol 70%</i>	216	270	–	–	[4]
	Этанол 96% <i>Ethanol 96%</i>	223	278	–	–	[5]
Кофейная <i>Caffeic acid</i>	Этанол 20% <i>Ethanol 20%</i>	–	–	325	–	[6]
	Этанол 95% <i>Ethanol 95%</i>	217	298 пл. (sh.)	328	782	[7]
Кафтаровая <i>Caftaric acid</i>	Этанол 95% <i>Ethanol 95%</i>	217	299 пл. (sh.)	330	–	[7]
Кумаровая <i>Coumaric acid</i>	Этанол 96% <i>Ethanol 96%</i>	228	293 пл. (sh.)	310	–	[5]
Розмариновая <i>Rosemarinic acid</i>	Этанол 95% <i>Ethanol 95%</i>	217	292	328	500	[8, 9]
Синаповая <i>Sinapic acid</i>	Метанол 70% <i>Methanol 70%</i>	235	–	320	–	[10]
Феруловая <i>Ferulic acid</i>	Этанол 70% <i>Ethanol 70%</i>	215	292 пл. (sh.)	318	910	[4]
Хлорогеновая <i>Chlorogenic acid</i>	Этанол 30% <i>Ethanol 30%</i>	–	–	330	507	[11]
Цикориевая <i>Chicoric acid</i>	0,1М HCl <i>0.1M HCl</i>	215	290 пл. (sh.)	328	782	ФС.2.5.0055.15*

Таблица составлена авторами по данным источников литературы / The table is prepared by the authors using data from the referenced sources

Примечание. «–» – данные отсутствуют; $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения в 3-м максимуме поглощения; пл. – плечо;

* ФС.2.5.0055.15 Эхинацеи пурпурной трава *Echinaceae purpureae herba*. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.

Note. –, no data; $A_{1\text{cm}}^{1\%}$, specific absorbance at absorption maximum 3; sh., shoulder peak.

* Monograph FS.2.5.0055.15 Purple coneflower herb (*Echinaceae purpureae herba*). State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XIV.

(табл. 2). Сравнительный анализ количественного содержания ГKK надземных (трава) и подземных органов (корни) в одном растении проведен только для *Eryngium planum* L. (1,69 и 0,42% соответственно) и *Eryngium caucasicum* Trautv. (1,72 и 0,07% соответственно). Эти данные наглядно показывают, что в траве содержится значительно большее количество ГKK по сравнению с корнями, за исключением ели обыкновенной, в корнях которой регистрируется высокое содержание ГKK [11].

Для получения извлечений из исследуемого растительного сырья в качестве экстрагента используют спирт этиловый в концентрации 30–96%. Наиболее часто применяется спирт этиловый 70%, что обусловлено лучшей растворимостью в нем полифенольных соединений, в том числе ГKK. В основном соотношение «сырье (г) : экстрагент (мл)» составляет 1:100 (55%), достаточно часто – 1:50 (28%),

реже – 1:10; 1:20; 1:30 и 1:40, очень редко – 1:200. Такой разброс в соотношении «сырье (г) : экстрагент (мл)» обусловлен различным содержанием ГKK в анализируемых образцах растительного сырья (табл. 2).

Как правило, проводится однократная экстракция при нагревании на кипящей водяной бане в течение фиксированного времени при определенной температуре. В редких случаях применяют многократную (2–4-кратную) экстракцию. Например, в случае *Helianthus annuus* L. (листья), *Lycopus europaeus* L. (трава), *Equisetum sylvaticum* L. (трава) экстракцию проводят при температуре 60 °C, а для *Sorbus aucuparia* L. (плоды) – при 80 °C. Наибольшая длительность экстракции описана в работе Ю.В. Загурской и соавт. [25] – при пробоподготовке образцов свежих листьев *Hypericum perforatum* L. экстракцию проводили при комнатной температуре в течение 24 ч (табл. 2).

Таблица 2. Определение суммы гидроксикоричных кислот (или суммы фенольных соединений) методом прямой спектрофотометрии**Table 2.** Determination of total hydroxycinnamic acids (or total phenolic compounds) by direct spectrophotometry

Название растения <i>Plant name</i>	Сырье <i>Herbal drug</i>	Соотношение сырье (г) : экстрагент (мл) <i>Herbal drug (g) : extraction solvent (mL)</i>	Крат- ность <i>Number of extrac- tions</i>	Температура проведения экстракции, °С <i>Extraction tem- perature, ° C</i>	Вре- мя, мин <i>Time, min</i>	Найдено, % * <i>Calculated value, % *</i>	Источник литера- туры <i>Reference</i>
Экстрагент — спирт этиловый 30% <i>Extraction solvent: ethanol 30%</i>							
<i>Inula salicina</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	45	7,3 хлрг. <i>(chl.)</i>	[15]
<i>Melampyrum argyrocomum</i> (Fisch. ex Ledeb.) Koso-Pol.	Трава <i>Herb</i>	–	–	100	–	0,48 хлрг. <i>(chl.)</i>	[16]
<i>Picea abies</i> (L.) H. Karst.	Корни <i>Root</i>	1:30	3	100	30	8,26 хлрг. <i>(chl.)</i>	[11]
Экстрагент — спирт этиловый 40% <i>Extraction solvent: ethanol 40%</i>							
<i>Acroptilon repens</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	30	1,9 хлрг. <i>(chl.)</i>	[17]
<i>Bupleurum scorzoneri</i> Willd.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	60	4,9 хлрг. <i>(chl.)</i>	[18]
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.	Корни <i>Root</i>	–	–	100	60	2,9 цик. <i>(chic.)</i>	¹
<i>Helianthus annuus</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	1:50	1	60	60	0,8 фер. <i>(fer.)</i>	[19]
<i>Lycopus europaeus</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	60	60	8,0 розм. <i>(ros.)</i>	[20]
<i>Scabiosa succisa</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	30	4,5 хлрг. <i>(chl.)</i>	[21]
<i>Solidago canadensis</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	0,73 цик. <i>(chic.)</i>	[22]
	Цветки <i>Flower</i>	–	–	–	–	0,76 цик. <i>(chic.)</i>	
<i>Taraxacum officinale</i> Wigg.	Корни <i>Root</i>	1:100	1	100	120	2,8 хлрг. <i>(chl.)</i>	[7]
<i>Vaccinium uliginosum</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	1:40 1:40 1:20	3	100	15	2,0 хлрг. <i>(chl.)</i>	[23]
	Плоды <i>Fruit</i>	1:40 1:40 1:20	3	100	15	7,4 хлрг. <i>(chl.)</i>	
Экстрагент — спирт этиловый 50% <i>Extraction solvent: ethanol 50%</i>							
<i>Chondrilla juncea</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	45	3,8 хлрг. <i>(chl.)</i>	[24]
<i>Dracocephalum moldavica</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	60	11,0 розм. <i>(ros.)</i>	[8]
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Свежие листья <i>Fresh leaf</i>	–	2	20	1440	2,4 хлрг. <i>(chl.)</i> 1,7 коф. <i>(caf.)</i>	[25]
<i>Ledum palustre</i> L.	Листья <i>Leaf</i> Стебли <i>Stem</i>	1:100	1	100	30	3,8 хлрг. <i>(chl.)</i> 3,64хлрг. <i>(chl.)</i>	[26]

¹ Вельямкина ЕИ. Фармакогностическое исследование эхинацеи пурпурной как источника иммуномодулирующих лекарственных средств: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Самара; 2013.

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Название растения <i>Plant name</i>	Сырье <i>Herbal drug</i>	Соотношение сырье (г) : экстрагент (мл) <i>Herbal drug (g) : extraction solvent (mL)</i>	Крат- ность <i>Number of extrac- tions</i>	Температура проведения экстракции, °С <i>Extraction tem- perature, ° C</i>	Вре- мя, мин <i>Time, min</i>	Найдено, % * <i>Calculated value, % *</i>	Источник литера- туры <i>Reference</i>
<i>Melilotus albus</i> Medik.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	45	5,2 хлрг. <i>(chl.)</i>	[27]
<i>Picris hieracioides</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	45	5,9 хлрг. <i>(chl.)</i>	[28]
<i>Salvia verticillata</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:50	2	100	30	4,6 хлрг. <i>(chl.)</i>	[29]
<i>Thalictrum flavum</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	30	3,0 хлрг. <i>(chl.)</i>	[30]
<i>Tilia cordata</i> Mill.	Кора <i>Bark</i>	5:50	2	100	60	2,0 хлрг. <i>(chl.)</i>	[31]
<i>Urtica cannabina</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	0,8 хлрг. <i>(chl.)</i>	[32]
	Цветки <i>Flower</i>	–	–	–	–	0,8 хлрг. <i>(chl.)</i>	
Экстрагент – спирт этиловый 70% <i>Extraction solvent: ethanol 70%</i>							
<i>Agastache rugosa</i> (Fisch. & C.A. Mey.) Kuntze	Листья <i>Leaf</i>	1:30	1	80	60	1,7 розм. <i>(ros.)</i>	[33]
	Плоды <i>Fruit</i>	1:30	1	80	60	1,0 розм. <i>(ros.)</i>	
	Трава <i>Herb</i>	1:30	1	80	60	0,5 розм. <i>(ros.)</i>	
	Цветки <i>Flower</i>	1:30	1	80	60	2,5 розм. <i>(ros.)</i>	
<i>Agrimonia eupatoria</i> Ldb.	Трава <i>Herb</i>	–	1	100	–	2,5 хлрг. <i>(chl.)</i>	[34]
<i>Allium ursinum</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:30	3	100	15	6,1 фер. <i>(fer.)</i>	[35]
<i>Cacalia hastata</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	1:200	2	100	60	13,0 хлрг. <i>(chl.)</i>	[36]
<i>Cichorium intybus</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	60	2,9 цик. <i>(chic.)</i>	[12]
	Листья <i>Leaf</i>	1:100	1	100	60	6,7 цик. <i>(chic.)</i>	
	Цветки <i>Flower</i>	1:100	1	100	60	4,9 цик. <i>(chic.)</i>	
<i>Comarum palustre</i> L.	Корни <i>Root</i>	1:10	1	100	60	1,8 хлрг. <i>(chl.)</i>	[4]
<i>Equisetum sylvaticum</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:10	1	60	–	0,6**	[37]
<i>Eryngium planum</i> L.	Трава <i>Herb</i>	–	–	–	–	1,69 розм. <i>(ros.)</i>	[38]
	Корни <i>Root</i>	–	–	–	–	0,42 розм. <i>(ros.)</i>	
<i>Eryngium caucasicum</i> Trautv.	Трава <i>Herb</i> Корни <i>Root</i>	–	–	–	–	1,72 розм. <i>(ros.)</i> 0,07 розм. <i>(ros.)</i>	[38]

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Название растения <i>Plant name</i>	Сырье <i>Herbal drug</i>	Соотношение сырье (г) : экстрагент (мл) <i>Herbal drug (g) : extraction solvent (mL)</i>	Крат- ность <i>Number of extrac- tions</i>	Температура проведения экстракции, °С <i>Extraction tem- perature, °C</i>	Вре- мя, мин <i>Time, min</i>	Найдено, % * <i>Calculated value, % *</i>	Источник литера- туры <i>Reference</i>
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Трава <i>Herb</i>	–	–	100	60	4,5 цик. (<i>chic.</i>)	²
<i>Galinsoga parviflora</i> Cav.	Трава <i>Herb</i>	1:100	1	100	30	2,0–6,9 хлрг. (<i>chl.</i>)	[39]
<i>Hemerion angustifolium</i> (L.) Holub.	Трава <i>Herb</i> Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	2,70 кор. (<i>cin.</i>) 1,59 кор. (<i>cin.</i>)	[40]
<i>Knautia arvensis</i> (L.) Coult.	Трава <i>Herb</i>	1:80	1	100	45	2,1 хлрг. (<i>chl.</i>)	[41]
<i>Onopordum acanthium</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:50	1	100	60	2,9 коф. (<i>caf.</i>)	[42]
<i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton	Трава <i>Herb</i>	1:50	1	100	60	4,7 розм. (<i>ros.</i>)	[43]
<i>Persicaria maculosa</i> S.F. Gray	Трава <i>Herb</i>	1:100	2	100	30	1,9 хлрг. (<i>chl.</i>)	[44]
<i>Phacelia tanacetifolia</i> Benth.	Трава <i>Herb</i>	1:30	3	100	30	3,3 хлрг. (<i>chl.</i>)	[45]
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:40	1	100	30	5,9 розм. (<i>ros.</i>)	[46]
	Листья <i>Leaf</i>	1:50	1	100	60	3,7 розм. (<i>ros.</i>)	
<i>Salvia splendens</i> Sellow ex Nees.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	1,23 хлрг. (<i>chl.</i>)	[47]
<i>Solidago canadensis</i> L.	Трава <i>Herb</i>	1:50 1:30 1:20	3	100	30	4,7 хлрг. (<i>chl.</i>)	[48]
<i>Solidago canadensis</i> L.	Стебли <i>Stem</i>	–	–	–	–	4,2 хлрг. (<i>chl.</i>)	[49]
<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni	Листья <i>Leaf</i>	1:100	1	100	45	10,5 хлрг. (<i>chl.</i>)	[50]
<i>Urtica angustifolia</i> Fisch. ex Hormen	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	1,2 коф. (<i>caf.</i>)	[51]
<i>Urtica dioica</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	1:50	2	100	30	2,0 хлрг. (<i>chl.</i>)	[52]
<i>Urtica dioica</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	1,5 хлрг. (<i>chl.</i>)	[32]
	Цветки <i>Flower</i>	–	–	–	–	1,5 хлрг. (<i>chl.</i>)	
<i>Ziziphora clinopodioides</i> Lam.	Трава <i>Herb</i>	1:100 1:70	2	100	20	4,9 хлрг. (<i>chl.</i>)	[53]
<i>Vaccinium uliginosum</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	1:50	1	100	30	1 хлрг. (<i>chl.</i>)	[54]
Экстрагент – спирт этиловый 90% <i>Extraction solvent: ethanol 90%</i>							
<i>Arctosaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Листья <i>Leaf</i>	1:30	3	100	30	3,5 хлрг. (<i>chl.</i>)	[55]
	Листья <i>Leaf</i>	1:30	3	100	30	2,7 хлрг. (<i>chl.</i>)	[56]

² Там же

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Название растения <i>Plant name</i>	Сырье <i>Herbal drug</i>	Соотношение сырье (г) : экстрагент (мл) <i>Herbal drug (g) : extraction solvent (mL)</i>	Крат- ность <i>Number of extrac- tions</i>	Температура проведения экстракции, °С <i>Extraction tem- perature, °C</i>	Вре- мя, мин <i>Time, min</i>	Найдено, % * <i>Calculated value, % *</i>	Источник литера- туры <i>Reference</i>
<i>Calluna vulgaris</i> (L.) Hull	Трава <i>Herb</i>	1:20	4	100	30	2,3–9,1 хлрг. (chl.)	[57]
Экстрагент – спирт этиловый 95% <i>Extraction solvent: ethanol 95%</i>							
<i>Sorbus aucuparia</i> L.	Плоды <i>Fruit</i>	1:30	1	80	60	0,99 хлрг. (chl.)	[58]
Экстрагент – спирт этиловый 96; 80; 70% <i>Extraction solvents: ethanol 96, 80, 70%</i>							
<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.	Трава <i>Herb</i>	–	3	100	–	7,3 кор. (cin.)	[59]
Экстрагент не указан <i>Extraction solvent: not specified</i>							
<i>Artemisia subviscosa</i> Turcz. ex Besser	Трава <i>Herb</i>	–	–	100	–	4,15 хлрг. (chl.)	³
<i>Artemisia santolinifolia</i> Turcz. ex Besser	Трава <i>Herb</i>	–	–	100	–	4,22 хлрг. (chl.)	⁴
<i>Cynara cardunculus</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	4,0 хлрг. (chl.)	[60]
<i>Chimaphilla umbellata</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	2,85 хлрг. (chl.)	[56]
<i>Lotus corniculatus</i> L.	Трава <i>Herb</i>	–	–	–	–	0,14 коф. (caf.)	[61]
<i>Malva sylvestris</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	2,84 хлрг. (chl.)	[62]
<i>Pyrola rotundifolia</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	2,46 хлрг. (chl.)	[56]
<i>Vaccinium arctostaphylos</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	11,2 хлрг. (chl.)	[63]
<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Листья <i>Leaf</i>	–	–	–	–	7,05 хлрг. (chl.)	[63]

Таблица составлена авторами по данным источников литературы / The table is prepared by the authors using data from the referenced sources

Примечание. «–» – данные отсутствуют;

* – найдено в пересчете на: кор. – коричную кислоту, коф. – кофейную кислоту, розм. – розмариновую кислоту, фер. – феруловую кислоту, хлрг. – хлорогеновую кислоту, цик. – цикориевую кислоту;

** – нет данных, на какую кислоту ведется пересчет.

Note. –, no data;

* The calculated values are expressed as cinnamic acid (cin.), caffeic acid (caf.), rosmarinic acid (ros.), ferulic acid (fer.), chlorogenic acid (chl.), and chicoric acid (chic.).

** The acid for calculations is not specified.

Следует отметить разные способы уточнения объема полученного извлечения. Так, при однократной экстракции травы одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) и сырья хондрилы ситниковидной (*Chondrilla juncea* L.) авторы восполняют потерю экстрагента в процессе извлечения, доводя массу экстрагентом

до исходного значения, взвешивая колбу до и после экстракции [13, 24]. Однако зачастую авторы предлагают доводить объем экстракта растворителем до метки после охлаждения полученного извлечения и фильтрования через бумажный фильтр в мерную колбу (см., например, [4, 6, 8, 35]).

³ Преловская СЗ. Фармакогностическая характеристика *Artemisia subviscosa* Turcz. ex Bess. и *Artemisia santolinifolia* Turcz. ex Bess. и разработка лекарственных средств на их основе: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Улан-Удэ; 2020.

⁴ Там же.

Количественное содержание суммы ГKK в анализируемом сырье рассчитывают в пересчете на преобладающую кислоту, которой наиболее часто является хлорогеновая кислота (около 44%) (табл. 2). Значительно реже в качестве маркера содержания суммы ГKK принимают розмариновую, феруловую, кофейную или цикориевую кислоты. При анализе травы и листьев *Hemerion angustifolium* (L.) Holub. сумму ГKK рассчитывали на транс-коричную кислоту. При использовании для анализа различных видов растительного сырья (листья и травы; листья и цветков; листья и плодов; листья и стеблей) содержание суммы ГKK в пересчете на преобладающую кислоту, как правило, было практически одинаковым [26, 32]. Исключением являются трава и корни *Eryngium planum* L. и *Erythronium caucasicum* Trautv. — установлено, что сумма ГKK в траве была выше, чем в корнях, в 3 и 16 раз соответственно [38].

В качестве экстрагента ГKK, как правило, используется спирт этиловый, однако некоторые авторы показали возможность экстракции ГKK водой. Из листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.) и яблони лесной (*Malus sylvestris* Mill.), травы астрагала вздутого (*Astragalus physodes* L.) и девясила британского (*Inula britannica* L.) ГKK двукратно экстрагировали водой при нагревании на кипящей водяной бане по 15 мин. Содержание суммы ГKK в сырье в пересчете на кофейную кислоту рассчитывали по величине $A_{1\text{см}}^{1\%}$ кофейной кислоты. Содержание ГKK составило в листьях *Malus sylvestris* Mill. 2,3% [64], листьях *Ginkgo biloba* L. — 0,29% [6], траве *Inula britannica* L. и *Astragalus physodes* L. — 5,16 и 0,57% соответственно [65, 66]. Р.И. Лукашов установил, что экстракция из травы эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) 60% ацетоном увеличивает извлечение суммы ГKK в 2–3 раза по сравнению с экстракцией спиртом этиловым [67].

Резюмируя данные по использованию метода прямой спектрофотометрии для количественного определения ГKK в растительном сырье, следует отметить, что этот метод характеризуется высокой чувствительностью, но неселективен. Основным недостатком описанных спектрофотометрических методик является невозможность отдельно определять количественное содержание каждого из веществ или сумму группы веществ одного класса соединений, в том числе

ГKK, кумаринов, флавоноидов и антрахинонов, при их совместном присутствии. Метод позволяет определять только общее содержание полифенольных соединений в пробе⁵.

В ряде работ авторы утверждают, что методом прямой спектрофотометрии можно определить не сумму ГKK, а сумму фенольных соединений в пересчете на конкретную ГKK (см., например, [18, 20, 25, 29, 38, 54]). Согласно ФС.2.5.0084.18 Мелиссы лекарственной трава (*Melissae officinalis herba*) ГФ РФ XIV изд. методом прямой спектрофотометрии определяют сумму фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту. В то же время другие авторы отмечают, что прямым спектрофотометрическим методом они находят сумму именно ГKK (см., например, [14, 17, 22, 28, 48, 57, 64, 65]). Также, согласно требованиям ФС.2.5.0019.15 Крапивы двудомной листья (*Urticae dioicae folia*) ГФ РФ XIV изд., методом прямой спектрофотометрии проводится определение суммы оксикоричных кислот. Можно согласиться с теми авторами, которые критично подходят к полученным результатам и отмечают, что метод дает завышенные результаты и может быть использован только для определения суммы фенольных соединений⁶.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для количественного определения полифенольных соединений, в том числе и ГKK, в растениях, произрастающих или культивируемых на территории Российской Федерации, широко используется метод прямой спектрофотометрии. Объектами исследования в основном является надземная часть растений (трава, листья, цветки, побеги, плоды и т.д.), значительно реже — корни и корневища с корнями.

Выбор условий извлечения ГKK из РС (экстрагент, соотношение «сырье : экстрагент», кратность и длительность экстракции, температура), как правило, обусловлен составом биологически активных соединений. Установлено, что ГKK из растительного сырья извлекают в основном спиртом этиловым различной концентрации при одно-трехкратной экстракции путем настаивания растительного сырья с экстрагентом при комнатной температуре или на кипящей водяной бане. Количественное содержание суммы ГKK пересчитывают на преобладающую кислоту по градуировочному графику, оптической

⁵ Старчак ЮА. Фармакогностическое изучение растений рода Тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: дис. ... д-ра фарм. наук. Самара; 2016.

Давитаян НА. Разработка технологии и нормирование качества жидкого и сухого экстрактов травы стальника полевого: автореферат дис. ... канд. фармацевт. наук. Пятигорск; 2007.

⁶ Старчак ЮА. Фармакогностическое изучение растений рода Тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: дис. ... д-ра фарм. наук. Самара; 2016.

плотности стандартного образца, а также используя удельный показатель поглощения.

Использование метода прямой спектрофотометрии обусловлено его достаточной простотой, высокой воспроизводимостью, отсутствием трудоемких операций и необходимости использования дополнительных реактивов. Однако, если растительное сырье содержит другие фенольные соединения, которые могут поглощать в аналитической области спектра поглощения преобладающих ГKK и суммируются с поглощением ГKK, метод дает завышенные результаты, не соответствующие истинному содержанию ГKK.

Таким образом, метод прямой спектрофотометрии можно рассматривать только как метод количественного определения суммы фенольных соединений (в том числе и суммы ГKK) в растительном сырье.

Проведенный анализ публикаций российских авторов по использованию метода прямой спектрофотометрии для количественного определения ГKK в растениях, произрастающих и культивируемых на территории Российской Федерации, может служить методологической основой разработки методик анализа в зависимости от химического состава БАС, содержащихся в растительном сырье и извлечениях из них.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каримов ОХ, Колчина ГЮ, Тептерева ГА, Четвертнева ИА, Каримов ЭХ, Бадретдинов АР. Исследование реакционной способности производных коричной кислоты — предшественников лигнина. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(4):7–13.
Karimov OKh, Kolchina GYu, Teptereva GA, Chetvertneva IA, Karimov EK, Badretdinov AR. The reactivity of cinnamic acid derivatives as lignin precursors. *Fine Chemical Technologies*. 2020;15(4):7–13 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-4-7-13>
2. Марахова АИ. Физико-химический анализ фенольных соединений лекарственного растительного сырья. *Фармация*. 2009;(3):52–5.
Marakhova AI. Physico-chemical analysis of phenol compounds from medicinal plant material. *Pharmacy*. 2009;(3):52–5 (In Russ.).
EDN: [KPYHWW](#)
3. Куркин ВА. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):127–41.
Kurkin VA. Relevant aspects of standardisation of plant raw materials and herbal medicinal products containing phenolic compounds. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):127–41 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-141>
4. Жукова ОЛ, Абрамов АА, Даргаева ТД, Маркарян АА. Изучение фенольного состава подземных органов сальника болотного. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2006;47(5):342–5.
Zhukova OL, Abramov AA, Dargaeva TD, Markarian AA. Study of the phenol composition of the *Comarum palustre* soil-covered organs. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2006;61(5):40–5.
EDN: [JVHDON](#)
5. Костикова ВА. Исследование фенольных соединений в растениях рода *Spiraea* L. Дальнего Востока России методами высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Вестник Тамбовского университета*. 2013;18(3):783–9.
Kostikova VA. Research of phenolic compounds in plants of genus *Spiraea* L. of Russian Far East by methods of high effective liquid chromatography. *Tambov University Review*. 2013;18(3):783–9 (In Russ.).
EDN: [PWMJKB](#)
6. Ажикова АК. Количественное определение гидроксикоричных кислот в листьях гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.). В кн.: Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства по направлению «Метаболомика и качество жизни». II Международная научная конференция. М.; 2019. С. 56–60.
Azhikova AK. Quantitative definition of hydroxycinnamyl acids in leaves of ginkgo biloba (*Ginkgo biloba* L.) In: *The role of metabolomics in the improvement of biotechnological means of production in the direction of "Metabolomics and quality of life". Proceedings of the II International Scientific Conference*. Moscow; 2019. P. 56–60 (In Russ.).
EDN: [CEYFTQ](#)
7. Куркин ВА, Азнагулова АВ. Фитохимическое исследование надземной части одуванчика лекарственного. *Химия растительного сырья*. 2017;(1):99–105.
Kurkin VA, Aznagulova AV. Phytochemical study of aerial parts of *Taraxacum officinale* Wigg. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2017;(1):99–105 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.2017011027>
8. Звездина ЕВ, Шейченко ОП. Исследования по стандартизации травы змеиноголовника молдавского (*Dracocephalum moldavica* L.). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;22(4):7–12.
Zvezdina EV, Sheichenko OP. Development of the method of quantitative analysis of phenolic compounds in herb Moldavian draconhead (*Dracocephalum moldavica* L.). *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2019;22(4):7–12 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25877313-2019-04-02>
9. Алексеева ЛИ, Болотник ЕВ. Розмариновая кислота и антиоксидантная активность *Prunella grandiflora* и *Prunella vulgaris* (Lamiaceae). *Растительный мир Азиатской России*. 2013;(1):121–5.
Alekseeva LI, Bolotnik EV. Rosmarinic acid and antioxidant activity of *Prunella grandiflora* and *Prunella vulgaris* (Lamiaceae). *Flora and Vegetation of Asian Russia*. 2013;(1):121–5 (In Russ.).
EDN: [QAXHML](#)
10. Музафаров ЕН, Эдвардс Д, Чепурнова МА. Состояние фенольного комплекса в растениях арабидопсиса при действии УФ-радиации. *Известия Тульского государственного университета. Естественные науки*. 2008;(2):216–25.
Muzafarov EN, Edwards D, Chepurnova MA. The state of the phenolic complex in arabidopsis plants under the action of UV radiation. *News of the Tula State University. Natural Sciences*. 2008;(2):216–25 (In Russ.).
EDN: [KAPNJH](#)
11. Гуляев ДК, Белоногова ВД, Машенко ПС. Разработка методики определения содержания гидроксикоричных кислот в корнях ели обыкновенной. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия*.

- Биология, Фармация. 2019;(2):80–6.
Gulyaev DK, Belonogova VD, Mashchenko PS. Elaboration of the method for content determination of hydroxycinnamic acids in spruce roots. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy*. 2019;(2):80–6 (In Russ.).
EDN: [BDOMQZ](#)
12. Сайбель ОЛ, Даргаева ТД, Цицилин АН, Дул ВН. Разработка методики количественного анализа биологически активных веществ и оценка динамики их накопления в зависимости от фазы вегетации цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016;(6):20–4.
Saybel OL, Dargaeva TD, Tsitsilin AN, Dul VN. Development of technique for quantitative determination of total phenolic compounds in the *Cichorium intybus* L. herbs. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2016;(6):20–4 (In Russ.).
EDN: [WHPTZV](#)
 13. Азнагулова АВ, Куркин ВА. Фармакогностическое изучение травы одуванчика лекарственного как перспективного вида лекарственного растительного сырья. *Семеновский вестник*. 2016;(S1):12–3.
Aznagulova AV, Kurkin VA. Pharmacognostic study of dandelion medicinal herb as a promising type of medicinal plant raw materials. *Sechenov Medical Journal*. 2016;(S1):12–3 (In Russ.).
EDN: [WZAIRH](#)
 14. Гончаров НФ. Гидроксикоричные кислоты нефармакопейных видов рода боярышник. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2014;(11–1):187–90.
Goncharov NF. Hydroxycinnamic acid non-pharmacopoeial species of hawthorn. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy*. 2014;(11–1):187–90 (In Russ.).
EDN: [SGSZGB](#)
 15. Бубенчикова ВН, Азарова АВ. Стандартизация сырья девясила иволистного (*Inula salicina* L.) по содержанию гидроксикоричных кислот. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(2):622–7.
Bubenchikova VN, Azarova AV. Standardization of the *Inula salicina* L. raw materials for hydroxycinnamic acids maintenance. *Modern Problems of Science and Education*. 2014;(2):622–7 (In Russ.).
EDN: [SBWLQJ](#)
 16. Бубенчиков РА, Апойцева АС. Исследование фенольных соединений марьянника серебристоприветникового и их антиоксидантная активность. В кн.: *Фенольные соединения: свойства, активность, инновации. Сборник научных статей по материалам X Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты»*. М.; 2018. С. 242–6.
Bubenchikov RA, Apoytseva AS. Investigation of phenolic compounds of cow-wheat and their antioxidant activity. In: *Phenolic compounds: properties, activity, innovations. Collection of scientific articles based on the materials of the X International Symposium "Phenolic compounds: fundamental and applied aspects"*. Moscow; 2018. P. 242–6 (In Russ.).
 17. Молдаванова АЮ, Малутина АЮ. Количественное определение гидроксикоричных кислот в траве горчака ползучего (*Acroptilon repens* L.). В кн.: *Актуальные проблемы химии и образования. Материалы III научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. Астрахань; 2018. С. 132–4.
Moldavanova AYU, Malutina AYU. Quantitative determination of hydroxycinnamic acids of *Acroptilon repens* L. herb. In: *Current problems of chemistry and education. Proceedings of the III scientific and practical conference of students and young scientists*. Astrakhan; 2018. P. 132–4 (In Russ.).
EDN: [JQWOXY](#)
 18. Мирович ВМ, Петухова СА, Дударева ЛВ. Накопление фенольных соединений в надземных органах володушки козелецелистной (*Bupleurum scorzonrifolium* Willd.), произрастающей в Прибайкалье. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):78–81.
Mirovich VM, Petukhova SA, Dudareva LV. Accumulation of phenolic compounds in the aerial organs of thoroughwax (*Bupleurum scorzonrifolium* Willd.), growing in the Baikal region. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(3):78–81 (In Russ.).
https://doi.org/10.12737/article_59f035ff433f6734385150
 19. Лукашов РИ, Жаж АВ, Жавридов АВ. Хроматографический анализ водных, водно-этанольных и этанольных извлечений из подсолнечника однолетнего. В кн.: *Инновационные технологии в фармации. Сборник научных трудов*. Иркутск; 2019. С. 246–51.
Lukashov RI, Zhakh AV, Zhavrid AV. Chromatographic analysis of the water, water-alcohol and alcohol extracts from *Helianthus annuus*. In: *Innovative technologies in pharmacy. Collection of scientific papers*. Irkutsk; 2019. P. 246–51 (In Russ.).
EDN: [KSRRDE](#)
 20. Лаптинская ПК, Сайбель ОЛ. Разработка и валидация методики количественного определения суммы фенольных соединений в зюзника европейского (*Lycopus eugoraeus* L.) траве. В кн.: *Основные проблемы в современной медицине. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции*. Волгоград; 2015. С. 247–51.
Laptinskaya PK, Saybel OL. Development and validation of a methodology for quantifying the amount of phenolic compounds in European lycopus (*Lycopus europaeus* L.) grass. In: *Basic problems in modern medicine. A collection of scientific papers on the results of the International Scientific and Practical Conference*. Volgograd; 2015. P. 247–51 (In Russ.).
EDN: [UMCHUN](#)
 21. Малутина АЮ, Васильченко АВ, Ефременко ЛА. Количественное определение гидроксикоричных кислот в траве сивца лугового (*Scabiosa succisa* L.). В кн.: *Наука и инновации в XXI веке: актуальные вопросы, открытия и достижения. Сборник статей победителей IV Международной научно-практической конференции*. Пенза; 2017. С. 279–81.
Malyutina AYU, Vasilchenko AV, Efremenko LA. Quantitative determination of hydroxycinnamic acids of *Scabiosa succisa* L. herb. In: *Science and innovation in the XXI century: current issues, discoveries and achievements. A collection of articles by the winners of the IV International Scientific and Practical Conference*. Penza; 2017. P. 279–81 (In Russ.).
EDN: [YQHXYD](#)
 22. Гильфанова НИ, Салтыкова ЛД, Щепетова ЕВ. Количественное содержание гидроксикоричных кислот в растительном сырье золотарника канадского. В кн.: *Актуальные проблемы химии и образования. Материалы III научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. Астрахань; 2018. С. 132–4.
Gilfanova NI, Saltykova LD, Shchepetova EV. Quantitative content of hydroxycinnamic acids in plant raw materials of Canadian goldenrod. In: *Current problems of chemistry and education. Proceedings of the III scientific and practical conference of students and young scientists*. Astrakhan; 2018. P. 132–4 (In Russ.).
EDN: [URITTM](#)
 23. Таланов АА, Корниевская ВГ, Фурса НС. Спектрофотометрическое определение гидроксикоричных кислот в плодах и листьях голубики болотной из различных мест произрастания. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2012. С. 122–3.
Talanov AA, Kornievskaya VG, Fursa NS. Spectrophotometric determination of hydroxycinnamic acids in the fruits and leaves of bog myrtle from different places of growth. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PGFA; 2012. P. 122–3.

- ric determination of hydroxycinnamic acids in fruits and leaves of marsh blueberry from various growing areas. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk; PGFA; 2012. P. 122–3 (In Russ.).
24. Бубенчикова ВН, Левченко ВН. Разработка и валидация методики количественного определения гидроксикоричных кислот в траве хондриллы ситниковидной. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2015;(16):168–73. Bubenichikova VN, Levchenko VN. Elaboration and validation of quantitative determination of the sum of hydroxycinnamic acids in a herb of *Chondrilla juncea* L. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy*. 2015;(16):168–73 (In Russ.). EDN: [UJCYIZ](#)
 25. Загурская ЮВ, Баяндина ИИ. Спектрофотометрический анализ фенольных соединений спиртовых настоев свежих листьев *Hypericum perforatum* L. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;(3):3–9. Zagurskaya SE, Bayandina II. Spectrophotometric analysis of phenolic compounds of alcoholic infusions of fresh leaves of *Hypericum perforatum* L. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2015;(3):3–9 (In Russ.). EDN: [ITGOZT](#)
 26. Мирович ВМ, Каракаш ЕФ. Содержание флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в надземных органах багульника болотного (*Ledum palustre* L. var. *angusicum* E. Busch), произрастающего в Прибайкалье. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Ижевск; 2017. С. 46–8. Mirovich VM, Karakash EF. Content of flavonoids and phenol-carboxylic acids in the aboveground organs of *Rhododendron tomentosum* (*Ledum palustre*, L. var. *angusicum* E. Busch), growing in the Baikal region. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products: a collection of scientific papers*. Izhevsk; 2017. P. 46–8 (In Russ.).
 27. Полухина ТС, Искандарова ГВ. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в траве донника белого (*Melilotus albus*). В кн.: *Наука и инновации в XXI веке: актуальные вопросы, открытия и достижения. Сборник статей VIII Международной научно-практической конференции*. Пенза; 2018. С. 212–5. Polukhina TS, Iskandarova GV. Quantitative determination of the amount of hydroxycinnamic acids in grass (*Melilotus albus*). In: *Science and innovation in the XXI century. Current issues, discoveries and achievements: collection of articles of the VIII International Scientific Conference*. Penza; 2018. P. 212–5 (In Russ.). EDN: [YVCIAE](#)
 28. Бубенчикова ВН, Степнова ИВ. Горляха ястребинковая — перспективный источник биологически активных веществ. *Фармация и фармакология*. 2018;6(1):33–46. Bubenichikova VN, Stepnova IV. Hawkweed (*Picris* L.) as a perspective source of biologically active substances. *Pharmacy and Pharmacology*. 2018;6(1):33–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-1-33-46>
 29. Жуков ИМ, Шапошникова ЕИ. Разработка методики количественного определения суммы фенольных соединений в сырье шалфея мутовчатого. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2010. С. 61–2. Zhukov IM, Shaposhnikova EI. Development of a methodology for quantitative determination of the amount of phenolic compounds in the raw materials of whorled sage. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PSPA; 2010. P. 61–2 (In Russ.).
 30. Полухина ТС, Мендеева ЗВ. Изучение количественного содержания суммы гидроксикоричных кислот в траве василистника желтого (*Thalictrum flavum* L.). В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2018. С. 113–7. Polukhina TS, Mendeeva ZV. The study of the quantitative content of the sum of hydroxycinnamic acids in the grass of the yellow cornflower (*Thalictrum flavum* L.). In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. A collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PSPA; 2018. P. 113–7 (In Russ.).
 31. Орловская ТВ, Гольбякова ХН, Гужва НН, Огурцов ЮА. Изучение коры липы сердцелистной с целью создания новых лекарственных средств. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(2):427. Orlovskaya TV, Gulbyakova KhN, Guzha NN, Ogurtsov YuA. Studying the *Tilia cordata* L. bark with the purpose of creation the new medicines. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;(2):427 (In Russ.). EDN: [RXUSKV](#)
 32. Губин КВ, Ханина МА. Сравнительный фармакогностический анализ крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) и крапивы коноплевидной (*Urtica cannabina* L.). В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2008. С. 26–9. Gubin KV, Hanina MA. Comparative pharmacognostic analysis of dioecious nettle (*Urtica dioica* L.) and hemp nettle (*Urtica cannabina* L.). In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PGFA; 2008. P. 26–9 (In Russ.).
 33. Коломиец НЭ, Шплис ОН. Биологически активные вещества *Agastache rugosa* (Lamiaceae), интродуцируемого в Западной Сибири. *Химия растительного сырья*. 2023;(2):133–41. Kolomiets NE, Shplis ON. Biologically active substances of *Agastache rugosa* (Lamiaceae) introduced in Western Siberia. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2023;(2):133–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230211640>
 34. Ханина МГ, Ханина МА, Родин АП. Фенольный комплекс травы *Agrimonia pilosa*. *Вестник Московского государственного областного гуманитарного института. Серия: Медико-биологические науки*. 2014;1(1):13. Khanina MG, Khanina MA, Rodin AP. Phenolic complex herb *Agrimonia pilosa*. *Bulletin of the Moscow State Regional Institute for the Humanities. Series: Medical and Biological Sciences*. 2014;1(1):13 (In Russ.). EDN: [VXDJWL](#)
 35. Зингирова ЗА, Айрапетова АЮ. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в листьях лука медвежьего *Allium ursinum* (L.), собранного в Республике Дагестан. В кн.: *Беликовские чтения. VI Всероссийская научно-практическая конференция*. Пятигорск; 2017. С. 24–7. Zingirova ZA, Ayrapetova AYU. Quantitative determination of the amount of hydroxycoric acids in the leaves of bear onion *Allium ursinum* (L.) collected in the Republic of Dagestan. In: *Belikov Readings. Proceedings of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference*. Pyatigorsk; 2017. P. 24–7 (In Russ.). EDN: [XZWEPR](#)
 36. Оленников ДН, Танхаева ЛМ. Фенольные соединения листьев *Cacalia hastata* L. и их количественный анализ. *Химия растительного сырья*. 2011;(3):143–8. Olennikov DN, Tankhaeva LM. Phenolic compounds of *Cacalia hastata* L. leaves and their quantitative analysis. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2011;(3):143–8 (In Russ.). EDN: [OHSUQT](#)
 37. Бондарчук РА, Коломиец НЭ. Исследование фенольных соединений хвоща лесного (*Equisetum sylvaticum* L.). *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(5):25–8.

- Bondarchuk RA, Kolomiets NE. Research of phenolic compound of a horsetail wood (*Equisetum sylvaticum* L.). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(5):25–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2011-5-25-28>
38. Щербачева ЕА, Коновалов ДА. Фенольные соединения корней и надземных частей синеголовника кавказского и синеголовника плосколистного. Роль метаболитики в совершенствовании биотехнологических средств производства. Сборник трудов II международной научной конференции. М.; 2019. С. 218–22. Shcherbakova EA, Kononov DA. Phenol compounds of roots and ultra-ground parts of the *Eryngium caucasicum* and *Eryngium planum*. The role of metabolomics in the improvement of biotechnological means of production. *Proceedings of the II International Scientific Conference*. Moscow; 2019. P. 218–22 (In Russ.). EDN: KZTEUP
 39. Бубенчикова ВН, Боева СА. Разработка и валидация методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в траве *Galinsoga parviflora*. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013;(25–1):80–5. Bubenichikova VN, Boeva SA. Development and validation of methods of quantitative determination of hydroxycinnamic acids in the grass *Galinsoga parviflora*. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy*. 2013;(25–1):80–5 (In Russ.). EDN: SGSWSH
 40. Валов РИ, Ханина МА. Некоторые результаты фармакогнозического исследования хамериона узколистного (*Chamerion angustifolium* (L.) Holib.). В кн.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорск: ПГФА; 2008. С. 8–10. Valov RI, Khanina MA. Some results of pharmacognostic research of narrow-leaved chamierion (*Chamerion angustifolium* (L.) Holib.). In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PGFA; 2008. P. 8–10 (In Russ.).
 41. Копытько ЯФ, Даргаева ТД, Рендюк ТД. Состав травы короставника полевого (*Knautia arvensis* L.). Химико-фармацевтический журнал. 2020;54(7):41–8. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-7-41-48> Kopyt'ko YaF, Dargaeva TD, Rendyuk TD. Composition of the field scabious (*Knautia arvensis* L.). *Pharm Chem J*. 2020;54(7):725–33. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02263-2>
 42. Гарсия ЕР, Поздняков ДИ, Шамилов АА, Логвиненко ЛА, Коновалов ДА. Стандартизация и оценка антиоксидантной активности травы татарника колючего. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(12):11–7. Garsiya ER, Pozdnyakov DI, Shamilov AA, Logvinenko LA, Kononov DA. Standardization and value of the antioxidant activity of *Onopordum acanthium* herb. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(12):11–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-12-02>
 43. Никитина АС, Никитина НВ, Гарсия ЕР, Шамилов АА. Изучение фенольных соединений периллы кустарниковой (*Perilla frutescens*). В кн.: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2018. С. 109–12. Nikitina AS, Nikitina NV, Garsiya ER, Shamilov AA. The study of phenolic compounds of perilla shrub (*Perilla frutescens*). In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk; 2018. P. 109–12 (In Russ.).
 44. Гудкова АА, Перова ИБ, Эллер КИ, Чистякова АС, Сливкин АИ, Сорокина АА. Фенольные соединения в траве горца почечуйного, произрастающего в Воронежской области. Химико-фармацевтический журнал. 2020;54(3):37–41. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-3-37-41> Gudkova AA, Perova IB, Eller KI, Chistyakova AS, Slivkin AI, Sorokina AA. Phenolic compounds in *Polygonum persicaria* herb growing in Voronezh region. *Pharm Chem J*. 2020;54(3):284–9. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02192-0>
 45. Шейхмагомедова ПА, Попова ОИ. Идентификация фенольных соединений и разработка методики количественного определения суммы фенолкарбоновых кислот в траве фацелии пижмолистной (*Phacelia tanacetifolia* Benth.). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(12):44–50. Sheykhmagomedova PA, Popova OI. Identification of phenolic compounds and development of a method for quantitative determination of the amount of phenolcarboxylic acids in the herb of *Phacelia tanacetifolia* Benth. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(12):44–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-12-07>
 46. Никитина АС, Фесков СА, Гарсия ЕР, Шамилов АА, Никитина НВ. Изучение фенольных соединений листьев розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.) из коллекции Никитского ботанического сада. В кн.: Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. 2018;146:201–4. Nikitina AS, Feskov SA, Garsiya ER, Shamilov AA, Nikitina NV. The study of phenolic compounds of the leaves of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) from the collection of Nikitsky Botanical Garden. *Collection of Scientific Papers of the State Nikitsky Botanical Garden*. 2018;146:201–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.25684/NBG.scbook.146.2018.32>
 47. Крымова АА, Ушакова ЛС, Попова ОИ. Определение некоторых групп биологически активных веществ в листьях *Salvia splendens*. В кн.: Современные достижения фармацевтической науки и практики. Материалы международной конференции. Витебск: ВГМУ; 2019. С. 81–3. Krymova AA, Ushakova LS, Popova OI. Determination of some groups of biologically active substances in *Salvia splendens* leaves. In: *Modern achievements of pharmaceutical science and practice. Materials of the International conference*. Vitebsk: VGMU; 2019. P. 81–3 (In Russ.). EDN: JAIYCG
 48. Сулейманова ФШ, Нестерова ОВ, Аверцева ИН, Решетняк ВЮ. Разработка и валидация методики количественного определения фенолкарбоновых (гидроксикоричных) кислот в траве золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.). Химическая технология. 2019;20(6):252–6. Suleymanova FSh, Nesterova OV, Avertseva IN, Reshetnyak VYu. Development and validation of methods for quantitative determination of phenolcarboxylic (hydroxycinnamic) acids in Canadian goldenrod herb (*Solidago canadensis* L.). *Chemical Technology*. 2019;20(6):252–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.31044/1684-5811-2019-20-6-252-256>
 49. Никитина ВФ. Определение количественного содержания оксикоричных кислот в стебле золотарника канадского. В кн.: Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения, инновации. Сборник статей X Международной научно-практической конференции. Пенза; 2020. С. 24–6. Nikitina VF. Determination of the quantitative content of oxycoric acids in the stem of Canadian goldenrod. In: *Modern scientific research: topical issues, achievements, innovations. Collection of articles of the X International Scientific and Practical Conference*. Penza; 2020. P. 24–6 (In Russ.). EDN: BUFEGB
 50. Курдюков ЕЕ, Водопьянова ОА, Митишев АВ, Моисеев ЯП, Семенова ЕФ. Методика количественного определения суммы фенилпропаноидов в сырье стевии. Химия растительного сырья. 2020;(3):115–21. Kurdyukov EE, Vodopyanova OA, Mitishev AV, Moiseev YaP, Semenova EF. Method for quantifying the amount of phe-

- nylpropanoids in stevia raw materials. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2020;(3):115–21 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.2020037141>
51. Матющенко НВ. Влияние условий сушки на содержание флавоноидов и гидроксикоричных кислот в листьях крапивы узколистной. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2012. С. 78–9. Matyushchenko NV. The influence of drying conditions on the content of flavonoids and hydroxycinnamic acids in the leaves of narrow-leaved nettle. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PGFA; 2012. P. 78–9 (In Russ.).
 52. Тринеева ОВ, Сафонова ЕФ, Сливкин АИ, Воропаева СВ. Способ спектрофотометрического количественного определения в листьях крапивы двудомной при совместном присутствии хлорофилла, каротиноидов и гидроксикоричных кислот. Патент Российской Федерации № 2531940; 2014. Trineeva OV, Safonova EF, Slivkin AI, Voropaeva SV. Method for spectrophotometric measurement of combination of chlorophyll, carotinoids and hydroxycinnamic acid in great nettle leaves. Patent of the Russian Federation No. 2531940; 2014 (In Russ.).
EDN: XZOETO
 53. Андреева ВЮ, Калинин ГИ, Ли ВВ. Разработка и валидация методики количественного определения суммы фенолокислот в надземной части зизифоры клиноподиевидной (*Ziziphora clinopodioides* Lam.). *Химия растительного сырья*. 2019;(3):161–8. Andreeva VYu, Kalinkina GI, Li VV. The development and validation of the method to quantify the amount of phenolic acids in aerial parts of *Ziziphora clinopodioides* Lam. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2019;(3):161–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.2019034683>
 54. Шамилов АА, Бубенчикова ВН, Гарсия ЕР, Ибаева ХА, Ларский МВ. Разработка и валидация методики количественного определения фенольных соединений и хлорогеновой кислоты в голубики болотной листьях. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022;25(2):14–23. Shamilov AA, Bubenchikova VN, Garsiya ER, Ibayeva KHA, Larsky MV. Investigation and validation of quantitative analysis of phenolic compounds and chlorogenic acid in *Vaccinium uliginosum* leaves. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;25(2):14–23 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25877313-2022-02-03>
 55. Мазепина ЛС, Таланов АА, Месхи НН, Савельева ЕЮ, Оплеснина ОВ, Фурса НС. Количественное определение некоторых групп фенольных соединений в листьях толокнянки обыкновенной. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2009. С. 79–81. Mazepina LS, Talanov AA, Meskhi NN, Savelieva EYu, Ople-snina OV, Fursa NS. Quantitative determination of some groups of phenolic compounds in the leaves of bearberry. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PGFA; 2009. P. 79–81 (In Russ.).
 56. Мазепина ЛС, Корниевский ЮИ, Иванов АП, Фурса НС. Сравнительный анализ фенольных соединений грушанки круглолистной, зимолубки зонтичной и толокнянки обыкновенной — основа их назначения в урологии. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2011. С. 150–1. Mazepina LS, Kornievsky Yul, Ivanov AP, Fursa NS. Comparative analysis of phenolic compounds of round-leaved wintergreen, umbellate wintergreen, and bearberry is the basis of their prescription in urology. *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PSPA; 2011. P. 150–1 (In Russ.).
 57. Онегин СВ, Фурса НС. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в траве вереска обыкновенного из различных мест произрастания. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2007;15(3):114–22. Onegin SV, Fursa NS. Quantitative determination of the sum of hydroxycinnamic acids in a grass heather dace of different regions. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2007;15(3):114–22 (In Russ.).
EDN: IAPYVV
 58. Исайкина НВ, Коломиец НЭ, Абрамец НЮ, Бондарчук РА. Исследование фенольных соединений экстрактов плодов рябины обыкновенной. *Химия растительного сырья*. 2017;(3):131–9. Isaykina NV, Kolomiets NE, Abramets NYu, Bondarchuk RA. Study of phenolic compounds in the extracts of berries of *Sorbus aucuparia*. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2017;(3):131–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.2017031777>
 59. Кудряшова МЮ, Ханина МА. Количественные показатели фенольного комплекса надземной части лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (Maxim.)). В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск: ПГФА; 2008. С. 55–7. Kudryashova MYu, Khanina MA. Quantitative indicators of the phenolic complex of the aboveground part of meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (Maxim.)). In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk: PGFA; 2008. P. 55–7 (In Russ.).
 60. Алмакаева НИ, Панкратова ГА, Семенова ЕВ, Тихонова ЕВ. Динамика накопления гидроксикоричных кислот в листьях артишока. В кн.: *Технологии и оборудование химической, биотехнологической и пищевой промышленности. Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием*. Барнаул; 2016. С. 204–6. Almakaeva NI, Pankratova GA, Semenova EV, Tikhonova EV. Time course of accumulation of hydroxycinnamic acids in artichoke leaves. In: *Technologies and equipment of chemical, biotechnological and food industry. Materials of the IX All-Russian Scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists with international participation*. Barnaul; 2016. P. 204–6 (In Russ.).
EDN: XGBIQP
 61. Шплис ОН, Коломиец НЭ, Абрамец НЮ, Каракчиева НИ, Дайбова ЕБ, Бондарчук РА, Жалнина ЛВ. Фенольные соединения лядвенца рогатого, культивируемого в Западной Сибири. В кн.: *Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства. Сборник трудов II международной научной конференции*. М.; 2019. С. 228–33. Shplis ON, Kolomiets NE, Abramets NYu, Karakchieva NI, Daybova EB, Bondarchuk RA, Zhalnina LV. Phenol compounds of *Lotus corniculatus* cultivated in Western Siberia. In: *Role of metabolomics in the improvement of biotechnological means of production. Proceedings of the II International Scientific Conference*. Moscow; 2019. P. 228–33 (In Russ.).
EDN: RXXWAA
 62. Тернинко ИИ, Немытых ОД, Сакипова ЗБ, Куддыркаева ЕВ, Онищенко УЕ. Фитохимические и фармакологические векторы применения *Malva sylvestris* L. в дерматологической практике. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(12):33–7.
<https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-12-33-37>

- tors from *Malva sylvestris* L. for application in dermatological practice. *Pharm Chem J.* 2016;50(12):805–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1536-0>
63. Мишанина АН, Таланов АА, Круглов ДС, Фурса НС. Определение элементного состава, гидроксикоричных кислот и арбутина в листьях черники кавказской и черники обыкновенной. В кн. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов*. Пятигорск; ПГФА; 2013. С. 73–5. Mishanina AN, Talanov AA, Kruglov DS, Fursa NS. Determination of the elemental composition, hydroxycinnamic acids and arbutin in the leaves of Caucasian blueberries and common blueberries. *Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific papers*. Pyatigorsk; PGFA; 2013. P. 73–5 (In Russ.).
 64. Нестерова НВ, Самылина ИА, Бобкова НВ, Кузьменко АН, Краснюк ИИ, Евграфов АА. Количественное определение гидроксикоричных кислот и анализ динамики их накопления в листьях яблони лесной. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2019;60(1):60–4. Nesterova NV, Samylyina IA, Bobkova NV, Kuzmenko AN, Krasnyuk II, Evgrafov AA. Quantitative determination of hydroxycoric acids and the analysis of the dynamics of their accumulation in the leaves of the *Malus sylvestris*. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2019;60(1):60–4 (In Russ.). EDN: [YTIALB](#)
 65. Митрофанова ИЮ, Яницкая АВ. Количественное определение гидроксикоричных кислот и динамика их накопления в траве девясила британского. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013;(1):24–6. Mitrofanova IYu, Yanitskaya AV. Quantification of cinnamic acid and its accumulation dynamics in *Inula bri-*
tannica L. herb. *Volgograd Scientific Medical Journal*. 2013;(1):24–6 (In Russ.). EDN: [THGURP](#)
 66. Сергалиев МУ, Самотруева МА, Ахадова ДА, Абдулкадыров ЭИ, Муканалиева АС, Кайырова ЖК. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в экстракте травы *Astragalus physodes* L. В кн.: *Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства. Сборник трудов II международной научной конференции*. М.; 2019. С. 450–3. Sergaliev MU, Samotrueva MA, Akhadova DA, Abdulkadyrov EI, Mukanalieva AS, Kayyirova ZhK. Quantitative determination of the amount of hydroxycoric acids in the extract of herbs *Astragalus physodes* L. In: *The role of metabolomics in the improvement of biotechnological means of production. Proceedings of the II International Scientific Conference*. Moscow; 2019. P. 450–3 (In Russ.). EDN: [YOFRVH](#)
 67. Лукашов РИ. Влияние природы и объемной доли растворителей на экстракцию гидроксикоричных кислот из травы эхинацеи пурпурной. В кн.: *Современные проблемы фармакогнозии. Сборник материалов III Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета*. Самара; 2018. С. 84–9. Lukashov RI. Influence of nature and volume part of solvents on the hydroxycinnamic acids extraction from purple coneflower herb. In: *Collection of materials of the III Interuniversity scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of Samara State Medical University*. Samara; 2018. P. 84–9 (In Russ.). EDN: [YSHEWH](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.В. Компанцева — существенный вклад в концепцию статьи; сбор, анализ научных публикаций; А.Ю. Айрапетова — сбор, анализ научных публикаций, редактирование текста рукописи; А.С. Саушкина — написание текста рукописи и критический пересмотр его содержания.

Authors' contributions. All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria. The most significant contributions were as follows. Evgenia V. Kompantseva made a substantial contribution to the concept of the article; collected and analysed research publications. Asya Yu. Ayrapetova collected and analysed research publications, edited the manuscript. Anna S. Saushkina drafted and critically revised the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Компанцева Евгения Владимировна, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0534-1651>

Айрапетова Ася Юрьевна, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4959-5677>

Саушкина Анна Степановна, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8238-5092>

Eugenia V. Kompantseva, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0534-1651>

Asya Yu. Ayrapetova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4959-5677>

Anna S. Saushkina, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8238-5092>

Поступила 23.08.2023

После доработки 20.11.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Received 23 August 2023

Revised 20 November 2023

Accepted 23 November 2023



Е.В. Компанцева¹
А.С. Саушкина²
А.Ю. Айрапетова¹

Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом. Часть 2. Определение гидроксикоричных кислот в присутствии полифенольных соединений (обзор)

¹ *Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация*

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация*

✉ Айрапетова Ася Юрьевна; asyapgf@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Определение суммы гидроксикоричных кислот в лекарственном растительном сырье в присутствии смеси полифенольных соединений методом прямой спектрофотометрии без предварительной пробоподготовки затруднено, поскольку полифенольные соединения разных классов имеют ярко выраженные налагающиеся полосы поглощения практически в одной и той же области ультрафиолетового спектра.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности определения количественного содержания гидроксикоричных кислот в присутствии других полифенольных соединений в лекарственном растительном сырье методом спектрофотометрии.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы данные литературы по методикам спектрофотометрического определения количественного содержания гидроксикоричных кислот, основанные на предварительном разделении или химической модификации полифенольных соединений (хромато-спектрофотометрический и экстракционно-спектрофотометрический методы, спектрофотометрический метод с использованием реактива Арнова и др.). Использование такой пробоподготовки позволяет достигнуть разрешения полос поглощения в спектрах полифенольных соединений. Результаты оценки характеристических параметров рассмотренных методик (селективность, чувствительность, трудоемкость и др.) могут служить основой поиска подходов к количественному определению гидроксикоричных кислот в растительных объектах.

ВЫВОДЫ. Для определения количественного содержания гидроксикоричных кислот в смесях полифенольных соединений возможно использовать специальную пробоподготовку (хромато-спектрофотометрический и экстракционно-спектрофотометрический методы) или химическую модификацию исходных соединений. Может быть рекомендовано применение специфической математической обработки полученных спектров (метод производной фотофотометрии и метод Фирордта). Тем не менее даже при использовании указанных подходов не всегда удается добиться повышения селективности метода, что требует дальнейшего совершенствования имеющихся и разработки новых методик количественного анализа гидроксикоричных кислот.

Ключевые слова: гидроксикоричные кислоты; фенолкарбоновые кислоты; кофейная кислота; коричная кислота; хлорогеновая кислота; цикориевая кислота; лекарственное растительное сырье; количественное определение; спектрофотометрия; хромато-спектрофотометрия; экстракционная спектрофотометрия; реактив Арнова; дифференциальная спектрофотометрия; полифенольные соединения

Для цитирования: Компанцева Е.В., Саушкина А.С., Айрапетова А.Ю. Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом Часть 2. Определение гидроксикоричных кислот в присутствии полифенольных соединений (обзор). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):196–206. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-196-206>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Eugenia V. Kompantseva¹ 
Anna S. Saushkina² 
Asya Yu. Ayrapetova¹  

Spectrophotometric Determination of Hydroxycinnamic Acids in Herbal Drugs. Part 2. Determination of Hydroxycinnamic Acids in the Presence of Polyphenolic Compounds (Review)

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute,
Branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave, Pyatigorsk 357532, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev St., St Petersburg 194044, Russian Federation

✉ Asya Yu. Ayrapetova; asyapgf@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Polyphenolic compounds of various classes have pronounced absorption bands overlapping in almost the same ultraviolet region. This superposition of bands complicates the quantification of total hydroxycinnamic acids in herbal drugs by direct spectrophotometry without additional sample preparation.

AIM. This study aimed to establish the possibility of quantifying hydroxycinnamic acids in herbal drugs by spectrophotometry in the presence of other polyphenolic compounds.

DISCUSSION. This review analyses publications on analytical procedures for the spectrophotometric quantification of hydroxycinnamic acids that are based on the preliminary separation or chemical modification of polyphenolic compounds (combining the use of spectrophotometry, chromatography, extraction, Arnow's reagent, etc.). The described sample preparation can help to resolve absorption bands in the spectra of polyphenolic compounds. The results of assessing the characteristic parameters of these analytical procedures (selectivity, sensitivity, labour intensity, etc.) can serve as a basis for searching novel approaches to the quantitative determination of hydroxycinnamic acids in plants.

CONCLUSIONS. To determine the content of hydroxycinnamic acids in mixtures of polyphenolic compounds, analysts may use special sample preparation (combining spectrophotometry with chromatography and extraction) or chemical modification of the initial compounds. The acquired spectra could benefit from specific mathematical processing (derivative photometry and Vierordt's method). However, even with the abovementioned approaches, it may not always be possible to increase the selectivity of an analytical procedure. Therefore, there is a need to further improve existing analytical procedures for the quantification of hydroxycinnamic acids and develop new ones.

Keywords: hydroxycinnamic acids; phenolcarboxylic acids; caffeic acid; cinnamic acid; chlorogenic acid; chicoric acid; herbal drugs; quantitative determination; spectrophotometry; chromatography–spectrometry; extraction spectrophotometry; Arnov's reagent; differential spectrophotometry; polyphenolic compounds

For citation: Kompantseva E.V., Saushkina A.S., Ayrapetova A.Yu. Spectrophotometric determination of hydroxycinnamic acids in herbal drugs. Part 2. Determination of hydroxycinnamic acids in the presence of polyphenolic compounds (review). *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):196–206. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-196-206>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Основной трудностью количественного определения гидроксикоричных кислот (ГКК) в растительных объектах является то, что полифенольные соединения разных классов имеют ярко выраженные полосы поглощения практически в одной и той же области ультрафиолетового спектра, что делает невозможным или затруднительным их определение в растительном сырье методом прямой спектрофотометрии (СФМ). Таким образом, прямую СФМ заменяют специфическими вариантами метода (хромато-СФМ, экстракционной СФМ), комбинируют дифференциальную СФМ и расчетные методы, проводят предварительную пробоподготовку путем химической модификации биологически активных соединений (БАС) [1]. В зарубежные фармакопеи введены методики с использованием реактива Арнова (водный раствор нитрита натрия и молибдата натрия). Так, согласно требованиям Европейской фармакопеи¹ молибдат аммония в смеси с нитритом натрия используется при определении суммы ГКК в растительном сырье подорожника ланцетолистного (*Plantago lanceolata* L.), белокудренника черного (*Ballota nigra* L.), ясеня обыкновенного (*Fraxinus excelsior* L.) и розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.). В Государственной фармакопее Республики Беларусь² (ГФ РБ) с помощью реактива Арнова определяется сумма производных фенолокислот или ГКК в корнях одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.), в листьях и траве мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis* L.), створках фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.). Кроме того, в ГФ РБ для определения суммы ГКК в траве эхинацеи пурпурной (*Echinaceae purpureae* (L.) Moench.) используется сочетание методов бумажной хроматографии (БХ) и СФМ³. По нашему мнению, представляет интерес систематизация данных по использо-

ванию различных вариантов СФМ при изучении ГКК в растительном сырье.

Материалом для написания настоящего обзора служили данные источников отечественной научной литературы (научные журналы и публикации научных конференций) за период 2007–2023 гг. Семантический поиск был проведен с использованием информационно-поисковых (PubMed, GoogleScholar), библиотечных баз данных (eLIBRARY.RU, КиберЛенинка) и приложения ResearchGate.

Цель работы – оценка возможности определения количественного содержания гидроксикоричных кислот в присутствии других полифенольных соединений в лекарственном растительном сырье методом спектрофотометрии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Метод хромато-спектрофотометрии

Одним из первых для определения ГКК в растительном сырье описан метод хромато-спектрофотометрии, согласно которому для отделения суммы ГКК используются различные варианты хроматографии. Наиболее простые и доступные способы разделения основаны на использовании БХ и тонкослойной (ТСХ) хроматографии с разными сорбентами.

Примером использования хромато-СФМ является методика определения ГКК в нескольких видах медуниц (*Pulmonaria officinalis* L., *P. mollissima* A. Kerner, *P. obscura* Dumort), синяке обыкновенном (*Echium vulgare* L.) и бруннере сибирской (*Brunnera sibirica* Steven) [2]. Растительное сырье подвергали экстракции спиртом этиловым 90% трижды при комнатной температуре, затем дважды при нагревании водяной бане. ГКК в объединенном извлечении разделяли на хроматографической бумаге «Ленинградская средняя» в системе

¹ European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2014.

² Государственная фармакопея Республики Беларусь. Изд. 2. Т. II. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. Молодечно: Победа; 2016.

³ Там же.

растворителей: кислота уксусная ледяная – вода (2:98 об.:об.). Аналитические длины волн (АДВ) для количественного определения ГКК выбраны сравнением УФ-спектров элюатов и растворов стандартных образцов (СО) ГКК. Для медуниц всех видов количественное определение ГКК проводили по АДВ поглощения хлорогеновой кислоты; для синяка обыкновенного – транс-коричной кислоты; для бруннеры сибирской – кофейной кислоты с помощью градуировочных графиков, построенных с использованием СО этих соединений. В траве *Brunnera sibirica* Steven содержание суммы ГКК составило 0,63%, в листьях *Pulmonaria mollissima* A. Kerner, *P. obscura* Dumort, *P. officinalis* L. – соответственно 1,53; 2,02; 1,33%, и в *Echium vulgare* L. – 1,13% [2].

Условия определения ГКК в ряде видов растительного сырья методом хромато-СФМ приведены в таблице 1. При использовании данного метода после детектирования хроматограммы с раствором СО отмечают участки на хроматограмме извлечения с зонами, соответствующими проявленным полосам СО, и вырезают их. Из вырезанных участков ГКК элюируют растворителем, элюаты объединяют и измеряют оптическую плотность в максимуме поглощения доминирующей кислоты.

ГКК из растительного сырья извлекают в основном спиртом этиловым различной концентрации при кратности экстракции от 1 до 3 раз и настаивании как при комнатной температуре, так и на кипящей водяной бане. При комнатной

Таблица 1. Условия определения гидроксикоричных кислот методом хромато-спектрофотометрии в растительном сырье

Table 1. Conditions for the determination of hydroxycinnamic acids in herbal drugs by direct spectrophotometry

Производящее растение <i>Source plant</i>	Сырье, г <i>Herbal drug, g</i>	Экстрагент, мл <i>Extraction solvent, mL</i>		Соотношение сырье (г) : экстрагент (мл) <i>Herbal drug (g) : extraction solvent (mL)</i>	Кратность экстракции <i>Number of extractions</i>	Температура, °С <i>Temperature, °C</i>	Время, мин <i>Time, min</i>	Содержание гидроксикоричных кислот, % * <i>Hydroxycinnamic acid content, % *</i>	Литература <i>References</i>
<i>Ledum palustre</i> L.	Побеги <i>Shoot</i>	–		–	–	–	–	1,7–3,2**	[3]
<i>Orthilia secunda</i> L. House	Трава <i>Herb</i>	–		–	–	–	–	2,3 хлрг. <i>(chl.)</i>	[4]
<i>Pyrola rotundifolia</i> L.	Трава <i>Herb</i>	–		–	–	–	–	0,9 хлрг. <i>(chl.)</i>	[4]
<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Листья, плоды <i>Leaf, fruit</i>	Последовательная экстракция <i>Sequential extraction</i>	Спирт этиловый 90% <i>Ethanol 90%</i>	1:30	1	20	1440	4,5 коф. (листья) <i>(caf., leaf)</i> 1,48 кор. (плоды) <i>(cor., fruit)</i>	[5]
			Спирт этиловый 80% <i>Ethanol 80%</i>	1:20	1	100	30		
			Спирт этиловый 70% <i>Ethanol 70%</i>	1:20	1	100	30		
<i>Scabiosa comosa</i> Fisch. ex Roem. & Schult.	Цветки <i>Flower</i>	Спирт этиловый 40% <i>Ethanol 40%</i>		0,5:50	2	100	45	0,9 хлрг. <i>(chl.)</i>	[6]
	Листья <i>Leaf</i>			0,5:25			15	0,4 хлрг. <i>(chl.)</i>	
<i>Scabiosa ochroleuca</i> L.	Трава <i>Herb</i>	Спирт этиловый 40% <i>Ethanol 40%</i>		0,5:50	2	100	55	0,2 хлрг. <i>(chl.)</i>	[6]
				0,5:25			15		

Таблица составлена авторами по данным источников литературы / The table is prepared by the authors using data from the referenced sources

Примечание: «–» – данные отсутствуют

* – в пересчете на кофейную кислоту (коф.), коричную кислоту (кор.), хлорогеновую кислоту (хлрг.).

** – отсутствуют данные, на какую кислоту ведут пересчет.

Note. –, no data.

* The calculated values are expressed as caffeic acid (caf.), cinnamic acid (cin.), and chlorogenic acid (chl.).

** The acid for calculations is not specified.

температуре извлечение проводят в течение суток, тогда как при нагревании время экстракции составляет 30–60 мин. Количественное содержание ГKK рассчитывают с использованием градуировочных графиков СО [2, 5] или значений удельного показателя поглощения ГKK [6].

Для разделения индивидуальных ГKK применяется также прием предварительной очистки суммы ГKK от других сопутствующих соединений. Так, согласно ФС.2.5.0055.15 «Эхинацеи пурпурной трава» (*Echinaceae purpureae herba*) Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. сумму ГKK экстрагируют из сухого сырья спиртом этиловым 95% в присутствии щавелевой кислоты при нагревании на магнитной мешалке в течение 45 мин. Для отделения ГKK от сопутствующих соединений применяют фильтровальную бумагу, хроматографируют восходящим методом в хлороформе. После окончания процесса хроматографирования участки бумаги на линии старта вырезают, помещают в колбу и экстрагируют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты. Содержание суммы фенилпропаноидов вычисляют, используя удельный показатель поглощения СО цикориевой кислоты при 328 нм, равный 782.

По аналогичной методике определена сумма ГKK в извлечении из травы синюхи голубой (*Polemonium caeruleum* L.) после очистки извлечения от сопутствующих соединений методом БХ и ТСХ. Содержание суммы ГKK в траве синюхи голубой составляет 1% в пересчете на цикориевую кислоту [7]. Таким же образом была определена сумма фенолкарбоновых кислот в траве гравилата городского (*Geum urbanum* L.), которая в пересчете на хлорогеновую кислоту составила 0,7% [8].

Метод хромато-СФМ является довольно трудоемким и времязатратным из-за многочисленных операций пробоподготовки, связанных с получением извлечений, и последующим хроматографированием.

В последние годы вместо метода хромато-СФМ используют сочетание ТСХ с видеоденситометрической регистрацией аналитического сигнала (метод планарной хроматографии). Так, этот метод использован для идентификации и количественного определения хлорогеновой кислоты в извлечении из корневищ с корнями любистока лекарственного (*Levisticum officinale* W.D.G. Koch.). Хроматографирование проведено

на пластинках Sorbfil с использованием подвижной фазы: *n*-бутанол — ледяная уксусная кислота — вода (5:4:1 об.:об.:об). Детектирующий реагент — пары аммиака. Хлорогеновая кислота проявляется в виде пятен темно-коричневого цвета с R_f^4 (0,54±0,02). Хроматограммы обработаны с помощью компьютерной программы «Видеоденситометр Sorbfil». Содержание хлорогеновой кислоты в корнях и корневищах любистока лекарственного составило 0,37% [9].

Метод экстракционной спектрофотометрии

Как было показано ранее, количественному определению суммы ГKK в извлечениях из растительного сырья методом прямой СФМ мешают другие производные фенола [10]. При этом наибольший вклад в поглощение полученных извлечений в УФ-области вносят флавоноиды. Для преодоления указанного недостатка в работе В.М. Косман с соавт. на примере модельной смеси рутина с кофейной кислотой предложена избирательная экстракция ГKK этилацетатом. Показано, что при pH 2 ГKK экстрагируются этилацетатом до 85%, а в водной фазе остается до 85% рутина [11].

Считая данные условия оптимальными для разделения ГKK и флавоноидов, М.С. Ларькина и соавт. при изучении динамики накопления фенолкарбоновых кислот в надземной части василька шероховатого (*Centaurea scabiosa* L.) получали суммарное водно-спиртовое извлечение, которое затем упаривали до водного остатка и при pH водной фазы, равном 2, извлекали ГKK этилацетатом. Проведенная сравнительная оценка результатов количественного определения суммы ГKK в пересчете на кофейную кислоту методами прямой и экстракционной СФМ (экстрагент — спирт этиловый 70%) показала, что содержание суммы ГKK в надземной части василька шероховатого составляет, соответственно, 4,9±0,5 и 1,6±0,5% [12]. Очевидно, что данный метод приемлем для анализа ГKK в присутствии гидрофильных флавоноидов, таких как рутин. Вполне возможно, что в предлагаемых условиях нерастворимые в воде флавоноиды будут также хорошо экстрагироваться этилацетатом.

Е.Г. Санниковой с соавт. подобная методика использована для определения суммы ГKK в побегах и коре ивы трехтычинковой (*Salix triandra* L.) и ивы белой (*Salix alba* L.), в коре ивы пурпурной (*Salix purpurea* L.). Содержание суммы ГKK

⁴ Отношение расстояния от стартовой линии до центра зоны вещества к расстоянию от стартовой линии до линии фронта.

пересчитывали на доминирующий компонент (табл. 2) [13, 14].

Методом экстракционной СФМ при 325 нм определена сумма ГKK в пересчете на кофейную кислоту в листьях 4 видов рода *Rhododendron* подсемейства *Rhodorastra*. Содержание ГKK составило 0,5–1,0% [15].

Описанный метод не получил широкого распространения, поскольку многостадийен, достаточно длителен, требует использования токсического растворителя и характеризуется значительной потерей определяемых веществ [15].

Расчетный метод спектрофотометрического определения

Расчетный метод (метод Фирордта) использован для определения суммарного содержания флавоноидов, ГKK и изофлавоноидов в одной навеске травы стальника посевного (*Ononis arvensis* L.). Для исключения влияния поглощения флавоноидов при определении суммы ГKK в растительном сырье А.М. Сампиев и соавт. исходили из принципа аддитивности суммы оптических плотностей БАС при АДВ. Разработанная методика включает использование методов дифференциальной спектрофотометрии для определения суммы флавоноидов по реакции комплексообразования с алюминия(III) хлоридом в пересчете на доминирующий флавоноид и прямой СФМ для суммы ГKK при длине волны 325 нм. С этой целью авторы рассчитывали предполагаемую оптическую плотность флавоноидов при длине волны 325 нм

по предварительно определенному содержанию суммы флавоноидов в сырье и удельному показателю поглощения СО флавоноида при 325 нм. Аналогичным образом расчетный метод использован и для определения содержания изофлавоноидов при длине волны 260 нм. Предварительно были рассчитаны значения удельных показателей поглощения соответствующих СО флавоноидов, ГKK и изофлавоноидов при всех АДВ [16].

Расчетным способом определено количественное содержание суммы ГKK столбиков с рыльцами кукурузы (*Zea mays* L.) и травы посконника конопляного (*Eupatorium cannabinum* L.). Сумма ГKK (хлорогеновая, феруловая, кофейная) в кукурузных рыльцах составила 1,96 [17] и 3,85% [18]; в траве посконника конопляного – 2,22%⁵.

На наш взгляд, описанный подход к анализу содержания ГKK в растительном сырье имеет недостатки. В частности, достоверный результат может быть получен только в том случае, если известно, что растительное сырье содержит только флавоноиды, способные вступать в реакцию комплексообразования с алюминия(III) хлоридом. Если в растительном сырье содержатся флавоноиды, которые не взаимодействуют с данным реактивом, рассчитанное содержание ГKK будет иметь некорректное значение. Кроме того, для выполнения анализа необходимо наличие СО флавоноида, на который ведется пересчет количественного содержания, или рассчитанное значение удельного показателя поглощения СО в максимуме поглощения ГKK.

Таблица 2. Результаты количественного определения суммы гидроксикоричных кислот методом экстракционной спектрофотометрии

Table 2. Results of the quantitative determination of total hydroxycinnamic acids by extraction spectrophotometry

Растительное сырье (производящее растение) <i>Herbal drug (source plant)</i>	Содержание суммы гидроксикоричных кислот, % <i>Total hydroxycinnamic acids, %</i>	Кислота, на которую производили пересчет <i>Acid for calculations</i>	Литература <i>References</i>
Кора ивы белой (<i>Salix álba</i> L.) <i>White willow bark</i>	0,27	Феруловая <i>Ferulic acid</i>	[13]
Побеги ивы белой (<i>Salix álba</i> L.) <i>White willow shoot</i>	0,76	Феруловая <i>Ferulic acid</i>	[13]
Кора ивы трехтычинковой (<i>Salix triandra</i> L.) <i>Almond willow bark</i>	0,29	Феруловая <i>Ferulic acid</i>	[14]
Побеги ивы трехтычинковой (<i>Salix triandra</i> L.) <i>Almond willow shoot</i>	0,43	Хлорогеновая <i>Chlorogenic acid</i>	[14]
Кора ивы пурпурной (<i>Salix purpurea</i> L.) <i>Purple willow bark</i>	0,53	Кофейная <i>Caffeic acid</i>	[13]

Таблица составлена авторами по данным источников литературы / The table is prepared by the authors using data from the referenced sources

⁵ Шевченко АИ. Разработка технологии и стандартизация лекарственных средств антимикробного действия из травы посконника конопляного: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск; 2009.

Метод спектрофотометрии
с использованием реактива Арнова

Для исключения влияния сопутствующих соединений на результаты количественного определения ГКК в извлечениях из растительного сырья некоторые авторы использовали СФМ определение после химической модификации извлечений [1]. Для определения ГКК в растительном сырье применяется метод, основанный на реакции фенольных соединений с реактивом Арнова (10,0 г молибдата натрия, 10,0 г нитрита натрия в 100,0 мл воды). Общее содержание ГКК устанавливают по продуктам их окисления в области 490–550 нм.

В Европейской фармакопее и ГФ РБ⁶, а также в некоторых научных работах [19–25] описано применение реактива Арнова для определения суммы фенолкарбоновых кислот. В исследованиях Ю.А. Старчак⁷ данный реактив использован при разработке методики дифференциальной СФМ для количественного определения ГКК в растениях рода тимьян (*Thymus*). С этой целью параллельно измеряют оптическую плотность продуктов реакции ГКК в извлечениях из растительного сырья и СО

розмариновой кислоты с реактивом Арнова при длине волны 505 нм (метод дифференциальной СФМ). Для расчетов количественного содержания ГКК используют величину удельного показателя поглощения продукта реакции СО розмариновой кислоты с указанными реактивами (равен 400). Выбор СО и АДВ обусловлен совпадением максимумов спектров поглощения продуктов взаимодействия ГКК спиртовых извлечений из травы растений рода тимьян и раствора СО розмариновой кислоты с реактивом Арнова при длине волны 505 нм [19]. Одновременно определена сумма ГКК в извлечении из растений рода тимьян методом прямой СФМ (табл. 3).

Содержание суммы ГКК, определенное методом прямой СФМ, составляет 3,27–10,83%. Метод дифференциальной СФМ по реакции с реактивом Арнова показывает значительно меньшее содержание суммы ГКК (1,04–6,34%) в тех же объектах. Авторы методики отмечают расхождение в результатах, что связано с низкой избирательностью методики прямой СФМ. Суммарное поглощение в этой области спектра объясняется содержанием в растениях не только ГКК,

Таблица 3. Содержание суммы гидроксикоричных кислот в сырье растений рода тимьян (*Thymus*) при определении различными методами спектрофотометрии

Table 3. Total hydroxycinnamic acids in *Thymus* genus species determined by spectrophotometric methods

Растение <i>Plant</i>	Содержание суммы гидроксикоричных кислот, % <i>Total hydroxycinnamic acids, %</i>	
	Метод прямой спектрофотометрии <i>Direct spectrophotometry</i>	Метод дифференциальной спектрофотометрии <i>Differential spectrophotometry</i>
Тимьян Палласа (<i>Thymus pallasianus</i> Heinr. Braun) <i>Pallas' thyme</i>	7,11±0,27	2,76±0,07
Тимьян меловой (<i>Thymus cretaceus</i> Klok. et Shost.) <i>Cretaceous thyme</i>	6,23±0,13	4,01±0,12
Тимьян ползучий (<i>Thymus serpyllum</i> L.) <i>Wild thyme</i>	4,86±0,19	2,26±0,09
Тимьян блошиный (<i>Thymus pulegioides</i> L.) <i>Broad-leaved thyme</i>	10,83±0,34	6,34±0,13
Тимьян Маршалла (<i>Thymus marchalianii</i> Willd.) <i>Marschall's thyme</i>	5,26±0,19	3,27±0,11
Тимьян двуликий (<i>Thymus dimorphus</i> Klok. et Shost.) <i>Dimorphous thyme</i>	3,27±0,01	1,04±0,04
Тимьян Черняева (<i>Thymus tschernjajevii</i> . Klok. et Shost.) <i>Czernajew's thyme</i>	4,97±0,16	3,26±0,12

Таблица составлена авторами по данным⁸ / The table is prepared by the authors using a doctoral thesis⁸

⁶ European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2014.
Государственная фармакопея Республики Беларусь. Изд. 2. Т. II. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. Молодечно: Победа; 2016.

⁷ Старчак ЮА. Фармакогностическое изучение растений рода Тимьян (*Thymus* L.) как перспективного источника получения фитопрепаратов: дис. ... д-ра фарм. наук. Самара; 2016.

⁸ Там же.

но и других фенольных соединений, в частности флавоноидов [19].

Эти исследования подтверждают рациональность включенного в Европейскую фармакопею⁹ количественного определения суммы ГKK в растениях СФМ с молибдатом натрия и нитритом натрия.

Согласно ГФ РБ¹⁰ одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) корни стандартизуют по сумме ГKK с пересчетом на кофейную кислоту методом СФМ по реакции с реактивом Арнова после экстракции ГKK водой. Для поиска более эффективных экстрагентов ГKK из данного сырья были использованы вода, органические растворители (этанол, пропанол-1, ацетон, диметилсульфоксид) и их водные растворы с объемными долями 20; 40; 60 и 80%. Содержание ГKK определяли в пересчете на хлорогеновую кислоту согласно изложенной в ГФ РБ СФМ-методике. Установлено, что водно-органические экстрагенты извлекают ГKK из этого сырья в 2–4 раза эффективнее, чем фармакопейный экстрагент — вода. Так, среднее содержание ГKK при экстракции 60% пропанолом-1 составило 0,796%; 60% диметилсульфоксидом — 0,553%; 60% ацетоном — 0,422%; 40% этанолом — 0,345% и водой — 0,204% [20].

Влияние предварительной ультразвуковой обработки сырья и ультразвуковой экстракции в течение различных промежутков времени на содержание ГKK в извлечениях из корней одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) изучалось также методом СФМ с использованием реакции с реактивом Арнова. Показано, что оптимальное время ультразвуковой экстракции составляет 15 мин. Увеличение продолжительности ультразвуковой обработки исходного сырья или экстракции снижает содержание ГKK в 1,7–2,5 и 1,1–2,2 раза соответственно [21].

Как отмечается в работе [22], применение дополнительных технологий при пробоподготовке позволяет получить серьезные преимущества: сократить время экстракции, увеличить выход экстрагируемых компонентов и снизить расход растворителя. Ультразвуковая экстракция — метод достаточно дешевый и требующий минимального аппаратного оформления — начинает все чаще использоваться для выделения БАС из растительного сырья.

При количественном определении методом СФМ по реакции с реактивом Арнова содержание сум-

мы ГKK в извлечениях из травы яснотки белой (*Lamium album* L.) и яснотки крапчатой (*Lamium maculatum* L.) составило от 2 до 4% в пересчете на хлорогеновую кислоту [23]. Реактив Арнова использован и для количественного определения ГKK в пересчете на хлорогеновую кислоту в траве четырех видов растений рода бодяк: бодяк болотный (*Cirsium palustre* (L.) Scop.), бодяк серый (*Cirsium canum* (L.) All.), бодяк огородный (*Cirsium oleraceum* (L.) Scop.) и бодяк обыкновенный (*Cirsium vulgare* (Savi) Ten.). Установлено, что наибольшее количество ГKK содержит бодяк огородный (*Cirsium oleraceum* (L.) Scop.) — 0,8% [24].

В.А. Костиковой и Т.Н. Веклич с помощью СФМ-метода с реактивом Арнова исследовано содержание фенолкарбоновых кислот в листьях и соцветиях спиреи иволистной (*Spiraea salicifolia* L.), произрастающей на территории Сибири и Дальнего Востока России. Выявлено, что концентрация фенолкарбоновых кислот в листьях (3,59–7,69%) выше, чем в соцветиях (2,24–5,52%) вне зависимости от территории произрастания растений [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для количественного определения ГKK и других полифенольных соединений в растениях, произрастающих или культивируемых на территории Российской Федерации, широко используются различные варианты СФМ. Объектом исследования в основном является надземная часть растений. Для исключения влияния других сопутствующих БАС, в том числе полифенолов, используются несколько методов. Метод хромато-СФМ позволяет получать более достоверные результаты количественного определения ГKK, чем прямая СФМ, однако он длителен и многостадийен и, возможно, вследствие этого не обладает высокой точностью. Другой альтернативой методу прямой СФМ может являться метод экстракционной СФМ, который позволяет отделять ГKK от сопутствующих ингредиентов фенольной структуры, в частности флавоноидов. Данный метод также длителен и многостадийен, требует использования токсического растворителя. Поэтому описанные методы в настоящее время не получили широкого распространения.

Для количественного определения ГKK в растительном сырье методом СФМ при наличии сопутствующих полифенольных соединений перспективно использование расчетных способов. Такие методики позволяют математическими

⁹ European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2014.

¹⁰ Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. II. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. Молодечно: Победа; 2016.

способами вычленив из суммарного поглощения БАС поглощение соответствующих групп действующих веществ и рассчитывать их количественное содержание в пересчете на СО соединений соответствующего класса. Это позволяет упростить процедуру количественного определения за счет исключения операций по разделению БАС.

Другой способ повысить селективность количественного определения ГКК методом СФМ при содержании в растительных объектах суммы фенольных соединений основан на их

способности окисляться реактивом Арнова, доступным и простым в изготовлении.

Таким образом, для анализа содержания ГКК могут быть использованы различные варианты СФМ, которые доступны и относительно просты в исполнении. В то же время не все эти методы имеют достаточную селективность для количественного определения ГКК в присутствии других полифенольных соединений, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования методик количественного определения ГКК в растительном сырье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Денисенко ТА, Вишник АБ, Цыганок ЛП. Спектрофотометрическое определение суммы фенольных соединений в растительных объектах с использованием хлорида алюминия, 18-молибдодифосфата и реактива Фолина-Чокальтеу. *Аналитика и контроль*. 2015;19(4):373–80.
Denisenko TA, Vishnikin AB, Tsyganok LP. Spectrophotometric determination of sum of phenolic compounds in plant using aluminum chloride, 18-molybdo-diphosphate and Folin–Ciocalteu reagents. *Analytics and Control*. 2015;19(4):373–80 (In Russ.).
<https://doi.org/10.15826/analitika.2015.19.4.012>
2. Круглов ДС, Агапкина АС, Свечникова ОП, Клочкова СА. Спектрофотометрическое определение суммы фенолкарбоновых кислот некоторых растений семейства *Boraginaceae*. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2007. Вып. 62. С. 73–5.
Kruglov DS, Agapkina AS, Svechnikova OP, Klochkova SA. Spectrophotometric determination of the amount of phenolic carboxylic acids of some plants of the *Boraginaceae* family. In.: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Collection of scientific papers. Pyatigorsk; 2007. V. 62. P. 73–5 (In Russ.).
3. Коротаева МС, Фурса НС. Сезонная динамика накопления фенольных соединений в побегах багульника болотного. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2007. Вып. 62. С. 71–3.
Korotaeva MS, Fursa NS. Seasonal dynamics of the accumulation of phenolic compounds in the shoots of the marsh beetle. In.: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Collection of scientific papers. Pyatigorsk; 2007. V. 62. P. 71–3 (In Russ.).
4. Ким НЕ, Ким НО, Ханина МА, Некрасова МФ. Изучение биологически активных веществ в растениях семейства грушанковых ортия однобокая (*Orthilia secunda* (L.) House) и грушанка круглолистная (*Pyrola rotundifolia* L.), собранных в различных регионах Сибири. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2007. Вып. 62. С. 65–7.
Kim NE, Kim NO, Khanina MA, Nekrasova MF. The study of biologically active substances in *Pyrola* family plants: one-sided wintergreen (*Orthilia secunda* (L.) House) and round-leaved wintergreen (*Pyrola rotundifolia* L.) collected in various regions of Siberia. In.: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Collection of scientific papers. Pyatigorsk; 2007. V. 62. P. 65–7 (In Russ.).
5. Круглов ДС, Ильиных АВ. Исследование некоторых соединений фенольной природы в вегетативных и генеративных органах черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.). В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2007. Вып. 62. С. 75–7.
Kruglov DS, Ilyinykh AV. Research of some compounds of phenolic nature in vegetative and generative organs of blueberries (*Vaccinium myrtillus* L.). In.: *Development, research and marketing of new pharmaceutical product*. Collection of scientific papers. Pyatigorsk; 2007. V. 62. P. 75–7 (In Russ.).
6. Крупенникова ВГ, Федосеева ГМ. Фенолкарбоновые кислоты скабиозы венечной и скабиозы бледно-желтой. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;71(4):90–2.
Krupennikova VG, Fedoseeva GM. Phenolcarbon acids of *Scabiosa comosa* and *Scabiosa ochroleuca*. *Siberian Medical Journal*. 2007;71(4):90–2 (In Russ.).
EDN: PFBJJF
7. Чистякова АС, Мальцева АА, Сливкин АИ. Определение содержания суммы оксикоричных кислот в траве синюхи голубой. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2011. Вып. 66. С. 216–7.
Chistyakova AS, Maltseva AA, Slivkin AI. Determination of the content of the sum of oxycoric acids in the grass of Jacob's ladder. In.: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Collection of scientific papers. Pyatigorsk; 2011. V. 66. P. 216–7 (In Russ.).
8. Вдовенко-Мартынова НН, Степанюк СН. Фенольные соединения гравилата городского (*Geum urbanum* L.) травы. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2007. Вып. 62. С. 27–8.
Vdovenko-Martynova NN, Stepanyuk SN. Phenolic compounds of urban gravilate (*Geum urbanum* L.) grass. In.: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Collection of scientific papers. Pyatigorsk; 2007. V. 62. P. 27–8 (In Russ.).
9. Овчинникова СЯ, Мезенова ТД, Орловская ТВ. Определение хлорогеновой кислоты методом планарной хроматографии. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(6):1022.
Ovchinnikova SYa, Mezenova TD, Orlovskaya TV. Determination method chlorogenic acid planar chromatography. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;(6):1022 (In Russ.).
EDN: RVDXCN
10. Компанцева ЕВ, Айрапетова АЮ, Саушкина АС. Использование спектрофотометрического метода для определения гидроксикоричных кислот в лекарственном растительном сырье. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*.

- 2024;14(2):181–95.
Kompantseva EV, Ayrapetova AYU, Saushkina AS. Spectrophotometric determination of hydroxycinnamic acids in herbal drugs. Part 1. Direct spectrophotometry. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):181–95 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-181-195>
11. Косман ВМ, Зенкевич ИГ. Количественное экстракционно-спектрофотометрическое определение суммарного содержания гидроксикоричных кислот в присутствии флавоноидов в экстрактивных веществах некоторых лекарственных растений. *Растительные ресурсы*. 2001;37(4):123–9.
Kosman VM, Zenkevich IG. Quantitative extraction-spectrophotometric determination of the total content of hydroxycinnamic acids in the presence of flavonoids in extractive substances of some medicinal plants. *Plant Resources*. 2001;37(4):123–9 (In Russ.).
EDN: [KBHJMK](#)
 12. Ларькина МС, Кадырова ТВ, Ермилова ЕВ. Изучение динамики накопления фенолкарбоновых кислот в надземной части василька шероховатого. *Химия растительного сырья*. 2008;(3):71–4.
Larkina MS, Kadyrova TV, Ermilova EV. Study of the dynamics of accumulation of phenol-carboxylic acids in the aboveground part of cornflower. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2008;(3):71–4 (In Russ.).
EDN: [IUVQWP](#)
 13. Санникова ЕГ, Попова ОИ, Компанцева ЕВ, Фролова ОО. Изучение фенолкарбоновых кислот побегов ивы трехтычинковой, произрастающей на Северном Кавказе. *Фармация и фармакология*. 2015;(2):13–7.
Sannikova EG, Popova OI, Kompantseva EV, Frolova OO. Study of phenolcarboxylic acids of *Salix triandra* L. tendrils growing in the North Caucasus. *Pharmacy and Pharmacology*. 2015;(2):13–7 (In Russ.).
EDN: [UBRBNR](#)
 14. Хитева ОО. Определение фенолокислот в сырье видов ивы, произрастающих на Северном Кавказе. В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Сборник научных трудов. Пятигорск; 2012. Вып. 67. С. 131–3.
Khiteva OO. Determination of phenolic acids in the raw materials of willow species growing in the North Caucasus. In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Collection of scientific papers. Pyatigorsk; 2012. V. 67. P. 131–3 (In Russ.).
 15. Карпова ЕА, Каракулов АВ. Фенольные соединения близкородственных видов рода *Rhododendron* L. (*Ericaceae*). *Turczaninowia*. 2011;14(3):145–9.
Karpova EA, Karakulov AV. Phenolic compounds of closely related species of the genus *Rhododendron* L. (*Ericaceae*). *Turczaninowia*. 2011;14(3):145–9 (In Russ.).
EDN: [OJSTZ](#)
 16. Сампиев АМ, Давитавян НА. Количественное определение флавоноидов, изофлавоноидов и фенолкарбоновых кислот в траве стальника полевого. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009;43(7):25–31.
EDN: [TMQVQP](#)
Sampiev AM, Davitavyan NA. Assay of flavonoids, isoflavonoids, and phenolcarboxylic acids in the field restharrow. *Pharm Chem J*. 2009;43(7):399–405.
<https://doi.org/10.1007/s11094-009-0314-z>
 17. Сампиев АМ, Никифорова ЕВ, Хочава МР. Кукурузные рыльца: от выявления действующих веществ до создания технологии малоотходной переработки сырья. Сообщение 1. Проблема нормирования качества и получения фитопрепаратов, ориентированных на содержание действующих веществ. Фитохимия кукурузных рылец как первый этап в установлении действующих веществ. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006;(12):106–10.
Sampiev AM, Nikiforova EV, Khochava MR. Corn silk: from revealing working substances before creation of technology economical processings of raw material. The message 1. A problem of normalization of quality and reception of preparations from vegetative raw material, working substances focused on the aintenance (contents). *Phytochemistry corn silk as the first stage in an establishment of working substances*. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2006;(12):106–10 (In Russ.).
EDN: [HVYUDJ](#)
 18. Дворникова ЛГ, Турецкова ВФ. Изучение состава фенольных соединений столбиков с рыльцами кукурузы, заготовленных на Алтае. *Химия растительного сырья*. 2013;(2):127–34.
Dvornikova LG, Turetskova VF. Study of phenolic compounds of corn silk, gathered in Altai Region. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2013;(2):127–34 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.1302127>
 19. Бубенчикова ВН, Старчак ЮА. Разработка и валидация методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в растениях рода тимьян. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;(5):14–8.
Bubenchikova VN, Starchak UA. Development and validation of methods for quantitative determination hydroxycinnamic acid's amount in the plant of *Thymus* L. genus. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2015;(5):14–8 (In Russ.).
EDN: [RULXHA](#)
 20. Лавшук ВВ. Водно-органическая экстракция гидроксикоричных кислот из одуванчика лекарственного корней. В кн. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации*. Сборник тезисов международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск; 2019. С. 1538.
Lavshuk VV. Water-organic extraction of hydroxycinnamic acids from dandelion medicinal roots. In: *Actual problems of modern medicine and pharmacy*. Collection of abstracts of the International Scientific and Practical Conference of students and young scientists. Minsk; 2019. P. 1538 (In Russ.).
 21. Лавшук ВВ, Лукашов РИ. Влияние ультразвука на эффективность экстракции гидроксикоричных кислот из одуванчика лекарственного корней. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2019;(4):199–203.
Lavshuk VV, Lukashov RI. Influence of ultrasound on the efficiency of extraction of hydroxycinnamic acids from a dandelion roots. *Bulletin of the Bashkir State Medical University*. 2019;(4):199–203 (In Russ.).
EDN: [HPLDKK](#)
 22. Матвеева ВИ, Ручкина АГ, Кобраков КИ, Шпигун ЛК, Шмакова НС. Сравнительная характеристика экстрактов некоторых растений семейства вересковых и эффективности методов их получения. *Химия растительного сырья*. 2022;(2):105–12.
Matveeva VI, Ruchkina AG, Kobrakov KI, Shpigun LC, Shmakova NS. Comparative characteristics of some plants family heather extracts and the effectiveness of methods for their production. *Chemistry of Plant Raw Materials*. 2022;(2):105–12 (In Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.20220210516>
 23. Терлецкая ВА, Лукашов РИ. Сравнительный анализ содержания биологически активных веществ в извлечениях из травы яснотки белой и яснотки крапчатой. В кн.: *Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения*. Сборник научных трудов X Международной научно-практической конференции. М.: ВИЛАР; 2022. С. 290–4.

- Terletskaya VA, Lukashov RI. Comparative analysis of the biologically active substances content in the herb extracts from white dead-nettle and spotted dead-nettle. In: *Modern trends in the development of health-saving technologies*. Collection of scientific papers of X International Scientific and Practical Conference. Moscow: VILAR; 2022. P. 290–5 (In Russ.).
https://doi.org/10.52101/9785870191058_290
24. Туровец АВ, Лукашов РИ. Количественное определение гидроксикоричных кислот и фенольных соединений в растениях рода бодяк. В кн.: *Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения*. Сборник научных трудов X Международной научно-практической конференции. М.: ВИЛАР; 2022. С. 264–8.
Turovets AV, Lukashov RI. Quantitative determination of hydroxycoric acids and phenolic compounds in plants of the thistle genus. In: *Modern trends in the development of health-saving technologies*. Collection of scientific papers of X International Scientific and Practical Conference. Moscow: VILAR; 2022. P. 264–8 (In Russ.).
https://doi.org/10.52101/9785870191058_264
25. Костикова ВА, Веклич ТН. Содержание фенолкарбоновых кислот и флавоноидов в листьях и соцветиях *Spiraea salicifolia* L. (Rosaceae). В кн.: *Проблемы изучения растительного покрова Сибири*. Труды VII Международной научной конференции, посвященной 135-летию Гербария им. П.Н. Крылова Томского государственного университета и 170-летию со дня рождения П.Н. Крылова. Томск: ТГУ; 2020. С. 64–6.
Kostikova VA, Veklich TN. Content of phenolcarboxylic acids and flavonoids inleaves and inflorescences of *Spiraea salicifolia* L. (Rosaceae). In: *Problems of studying the vegetation cover of Siberia*. Proceedings of the VII International Scientific Conference, dedicated to the 135th anniversary of P.N. Krylov Herbarium of Tomsk State University and the 170th anniversary of the birth of P.N. Krylov. Tomsk: TSU; 2020. P. 64–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17223/978-5-94621-927-3-2020-20>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.В. Компанцева – существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; сбор, анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.С. Саушкина – написание текста и критический пересмотр его содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.Ю. Айрапетова – сбор, анализ литературы, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Eugenia V. Kompantseva* made a significant contribution to the study concept and design, collected and analysed literature, approved the final version of the manuscript for publication. *Anna S. Saushkina* drafted the manuscript and critically revised its content, and approved the final version of the manuscript for publication. *Asya Yu. Ayrapetova* collected and analysed literature, edited the manuscript, approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Компанцева Евгения Владимировна, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0534-1651>

Саушкина Анна Степановна, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8238-5092>

Айрапетова Ася Юрьевна, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4959-5677>

Поступила 17.10.2023

После доработки 23.11.2023

Принята к публикации 23.11.2023

Eugenia V. Kompantseva, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0534-1651>

Anna S. Saushkina, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8238-5092>

Asya Yu. Ayrapetova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4959-5677>

Received 17 October 2023

Revised 23 November 2023

Accepted 23 November 2023



Р.И. Лукашов ,
Н.С. Гурина

Влияние обезжиривания эхинацеи пурпурной травы на экстракцию гидроксикоричных кислот

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
пр-т Дзержинского, д. 83, Минск, 220083, Республика Беларусь

✉ Лукашов Роман Игоревич; r_lukashov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Разработка новых ресурсосберегающих и экономически выгодных технологий экстракции с целью получения лекарственных средств растительного происхождения является одной из актуальных задач фармацевтической технологии. Особое место среди таких лекарственных средств занимают препараты на основе эхинацеи пурпурной, действие которых направлено на стимулирование неспецифической иммунной системы.

ЦЕЛЬ. Изучение влияния обезжиривания сырья эхинацеи пурпурной травы на экстракцию гидроксикоричных кислот (ГКК) и оценка возможности использования процедуры обезжиривания в технологии получения настоек эхинацеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве обезжиривающего агента по результатам предварительных экспериментов был выбран гептан. При получении настоек эхинацеи пурпурной травы дополнительно проводили термообработку сырья. Суммарное содержание ГКК определяли спектрофотометрическим методом, содержание индивидуальных кислот — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Остаточное количество обезжиривающего агента определяли методом газовой хроматографии. Эксперимент проводили с использованием стандартных образцов ГКК.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Предварительное обезжиривание сырья эхинацеи пурпурной травы (условия: обезжиривающий агент — гептан, продолжительность — 1 ч и кратность обезжиривания — однократное, соотношение сырье(г):гептан(мл) 1:5) повышает степень экстракционного выделения ГКК из лекарственного растительного сырья. Определены оптимальные технологические параметры получения настоек эхинацеи (объемная доля этанола — 60%, продолжительность мацерации — 7 сут. с последующим механическим перемешиванием в течение 60 мин, соотношение сырье (г) : 60% этанол (мл) — 1:10, степень измельчения сырья — частицы 500–2000 мкм, продолжительность отстаивания первичной вытяжки — 3 сут). Максимальное извлечение ГКК при получении настоек достигается при термической предобработке сырья.

ВЫВОДЫ. Разработана технология получения настойки эхинацеи пурпурной травы с предварительным обезжириванием растительного сырья, что позволило добиться увеличения извлечения ГКК в настойки. Данная технология может быть использована для промышленного получения настоек с повышенным содержанием ГКК.

Ключевые слова: лекарственные растения; обезжиривание; эхинацеи пурпурной трава; гидроксикоричные кислоты; хлорогеновая кислота; кофейная кислота; цикориевая кислота; каftarовая кислота; настойки; хроматографическое определение; технология; экстракционные препараты; фармацевтическое производство

Для цитирования: Лукашов Р.И., Гурина Н.С. Влияние обезжиривания эхинацеи пурпурной травы на экстракцию гидроксикоричных кислот. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(2):207–216. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-207-216>

Финансирование. Работа выполнена в рамках задания 2.2.3 «Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ» в рамках государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия» подпрограммы 2.2 «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)».

Потенциальный конфликт интересов. Авторами подана заявка на патент Республики Беларусь на изобретение «Способ предварительной обработки лекарственного растительного средства», планируется к подаче заявка на изобретение «Способ получения сухого экстракта из предварительно обработанного лекарственного растительного сырья». Н.С. Гурина является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2024 г.

Raman I. Lukashou ,
Natalia S. Gurina 

Effect of *Echinacea purpurea* Herb Defatting on the Extraction of Hydroxycinnamic Acids

Belarusian State Medical University,
83 Dzerzhinsky Ave, Minsk 220083, Republic of Belarus

✉ Raman I. Lukashou; r_lukashov@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently the development of novel resource- and cost-effective extraction techniques for herbal medicinal products is a priority for pharmaceutical technology. A unique position among these herbal medicinal products belongs to the medicinal products of *Echinacea purpurea*, which stimulate the innate immune system.

AIM. The study aimed to investigate the effect of *E. purpurea* herb defatting on the extraction of hydroxycinnamic acids (HCAs) from the herbal drug and to evaluate the suitability of this treatment for the production of *E. purpurea* tinctures.

MATERIALS AND METHODS. On the basis of previous experimental findings, heptane was chosen as the defatting solvent. The production of *E. purpurea* tinctures included an additional step of herbal drug heating. The content of total HCAs was determined using a pharmacopoeial method, while the content of individual HCAs was determined using high-performance liquid chromatography. The residual defatting solvent was quantified by gas chromatography. The experiment used reference standards for HCAs.

RESULTS. The study showed that a single one-hour defatting treatment of the herbal drug with heptane at a 1 g to 5 mL ratio increased the yield of HCAs extracted from *E. purpurea* herb. The optimal production process for *E. purpurea* tinctures involved grinding the herbal drug to 500–2000 µm, macerating the powder with 60% ethanol (v/v) at a 1 g to 10 mL ratio for 7 days, mechanically stirring the mixture for 60 min, and settling the crude extract for 3 days. Heating the herbal drug prior to extraction resulted in the highest yield of HCAs.

CONCLUSIONS. The newly developed production technology for *E. purpurea* tinctures with a preliminary defatting step increases the HCA content in the tinctures. This technology can be used for the industrial production of tinctures high in HCAs.

Keywords: medicinal plants; defatting; *Echinacea purpurea* herb; hydroxycinnamic acids; chlorogenic acid; caffeic acid; chicoric acid; caftaric acid; tinctures; chromatographic determination; technology; extracts; extractive medicinal products; pharmaceutical production

For citation: Lukashou R.I., Gurina N.S. Effect of *Echinacea purpurea* herb defatting on the extraction of hydroxycinnamic acids. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):207–216. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-207-216>

Funding. The work was carried out as part of task 2.2.3 Production and Standardisation Extracts with an Increased Content of Biologically Active Substances within the framework of state research programme 2 Chemical Processes, Reagents and Technologies, Bioregulators and Bioorganic Chemistry and sub-programme 2.2 Synthesis and Targeted Modification of Bioprocess Regulators (Bioregulators).

Disclosure. The authors have applied for an invention patent of the Republic of Belarus for their method of pretreatment for herbal medicines and are going to apply for an invention patent for their method of production of dry extracts from pretreated herbal drugs. N.S. Gurina has been a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2024.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства растительного происхождения широко представлены на фармацевтическом рынке, основной областью их применения является терапия заболеваний дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [1]. Особое место занимают лекарственные средства растительного происхождения, действие которых направлено на стимулирование неспецифической иммунной системы [2]. К таким лекарственным средствам относятся препараты на основе эхинацеи пурпурной [3], показаниями к применению которых являются кратковременная профилактика и лечение в составе комплексной терапии острых респираторных заболеваний при приеме внутрь и лечение небольших поверхностных раневых повреждений при наружном применении¹.

Основной группой действующих веществ эхинацеи пурпурной, по которым стандартизируют сырье, являются гидроксикоричные кислоты (ГКК) и их производные². Целесообразной представляется разработка способов повышения степени экстракции ГКК из эхинацеи пурпурной травы с целью получения в дальнейшем лекарственных форм с повышенным содержанием ГКК.

При производстве лекарственных форм, получаемых методом экстракции, рациональным способом повышения извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья (ЛРС) является предварительная обработка — физическое, химическое или микробиологическое воздействие непосредственно на воздушно-сухое или свежее ЛРС. К способам предварительной обработки относят обезжиривание, термическую, ультразвуковую обработку и их комбинации [4–6].

При обезжиривании эхинацеи пурпурной травы из сырья удаляются липофильные компоненты (каротиноиды, хлорофиллы, алкиламиды и др.) [7], что может увеличить степень экстракции ГКК.

Цель работы — изучение влияния обезжиривания эхинацеи пурпурной травы на экстракцию гидроксикоричных кислот и оценка возможности использования процедуры обезжиривания в технологии получения настоек эхинацеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили промышленные серии эхинацеи пурпурной травы производства ООО «НПК Биотест» и ООО «Падис'С» и высушенная воздушно-теневым способом трава, заготовленная от культивируемых форм в Ботаническом саду УО «БГМУ» в д. Новое поле в 2021 и 2022 гг. Для оценки возможности объединения результатов четырех серий исследований ($g=4$) применяли критерий Кохрена³, так как объединяемые дисперсии имели одинаковое количество степеней свободы $\nu=2$. По итогам расчета расчетное значение критерия Кохрена $G_{\text{эсп}}$ составило 0,5024 (табличное значение критерия Кохрена $G_{\text{табл}}=0,7679$). Так как $G_{\text{эсп}} < G_{\text{табл}}$, то результаты, полученные на разных образцах сырья, можно объединить и использовать для последующего анализа объединенные средние значения показателей.

Изучали влияние следующих параметров обезжиривания на экстракцию ГКК: природа обезжиривающего агента, соотношение сырье:обезжиривающий агент (г:мл) (1:5, 1:10, 1:25, 1:50 и 1:100), продолжительность обработки (1–4 ч) и кратность обезжиривания (одно-, двух- и трехкратное). Подбор факторов осуществляли последовательно, на каждой последующей стадии учитывали параметр, подобранный на предыдущей стадии.

Содержание суммы производных ГКК в пересчете на цикориевую кислоту определяли по фармакопейной методике⁴. Спектрофотометрические исследования проводили на спектрофотометре Solar серии PB2201 (ЗАО «Солар», Республика Беларусь).

Дополнительно исследование выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по методике⁵. В работе использовали стандартные образцы хлорогеновой (кат. № 1115545), кофейной (кат. № 1084995), цикориевой (кат. № 1105315) и кафтаровой кислот (кат. № 1086039) (все — квалификации EP CRS с содержанием действующего вещества не менее 98%, Sigma-Aldrich). В качестве компонентов подвижной фазы использовали ацетонитрил (квалификация «for HPLC», Sigma-Aldrich, кат. № 34851), кислоту фосфорную (квалификация «for HPLC», Sigma-Aldrich, кат. № 04102) и воду деионизированную.

¹ Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. https://rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv

² ФС 07/2016:1823. Эхинацеи пурпурной трава. Государственная фармакопея Республики Беларусь. 2 изд. Т. 2. Минск; 2016.

³ ФС 01/2013:PB50301 Статистический анализ результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея Республики Беларусь. 2 изд. Т. 1. Минск; 2012.

⁴ ФС 07/2016:1823 Эхинацеи пурпурной трава. Государственная фармакопея Республики Беларусь. 2 изд. Т. 2. Минск; 2016.

⁵ Там же.

Перед хроматографированием полученные извлечения центрифугировали на центрифуге CM-70M.07 (ELMI, Латвия) при 7000 об./мин в течение 5 мин и отбирали надосадочную жидкость. Деионизацию воды очищенной осуществляли на деионизаторе ДВ-1 (ООО «ЦветХром», Россия).

Анализ проводили на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 (Ultimate, Германия) с насосом на четыре растворителя и устройством для вакуумной дегазации элюента, автосэмплером с термостатом, термостатом для колонок с краном переключения, диодно-матричным и флуоресцентным детекторами. Обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью компьютерной программы Chromeleon 7. Относительное содержание ГКК в сырье рассчитывали методом внутренней нормализации.

В качестве обезжиривающих агентов использовали органические растворители (все – х.ч., ОДО «ХимХром»): гексан, гептан, петролейный эфир 40–70, диэтиловый эфир, бензол, о-ксилол, толуол, дихлорэтан, дихлорметан и хлороформ (табл. 1).

После проведения обезжиривания липофильную вытяжку отфильтровывали, сырье с фильтра отжимали и оставляли на несколько (до пяти) суток при комнатной температуре для естественного улетучивания обезжиривающего агента под вытяжкой.

Оценку содержания остаточных количеств органических растворителей после обезжиривания выполняли методом газовой хроматографии. Во флакон емкостью 20 мл помещали 1,0 мл тестовой смеси, которая включала 25 стандартных легколетучих веществ, и 8,0 мл воды, закрывали пробкой, закатывали металлическим колпачком и помещали в паровую приставку на 15 мин. Условия пробоподготовки в приставке: температура нагрева пробы – 90 °С; стабилизация бани – 1 мин; время нагрева образца 15 мин; миксер – 1 мин (мощность встряхивания – 1); вторая стабилизация образца – 1 мин; установка давления – 0,4 мин; давление – 15 psi; стабилизация давления – 0,4 мин; наполнение петли – 0,3 мин; стабилизация петли – 0,3 мин; время инъекции – 0,4 мин; температура петли – 100 °С; температура линии – 105 °С. Парогазовая фаза автоматически вводилась в газовый хроматограф.

Таблица 1. Физико-химические свойства обезжиривающих агентов

Table 1. Physicochemical properties of the studied defatting agents

Соединение <i>Compound</i>	Класс <i>Class</i>	Диэлектрическая постоянная <i>Dielectric constant</i>	Динамическая вязкость, мПа·с <i>Dynamic viscosity, mPa·s</i>	Относительная плотность, г/см ³ <i>Relative density, g/cm³</i>	Температура кипения, °С <i>Boiling point, °C</i>
Гексан <i>Hexane</i>	Алкан <i>Alkane</i>	1,86	0,294	0,6548	68,0
Гептан <i>Heptane</i>	Алкан <i>Alkane</i>	1,90	0,386	0,6795	98,4
Петролейный эфир <i>Petroleum ether</i>	Смесь алканов <i>A mixture of alkanes</i>	1,29–1,88	0,296–0,334	0,6500–0,6950	40–70
Диэтиловый эфир <i>Diethyl ether</i>	Алифатический простой эфир <i>Aliphatic ether</i>	4,30	0,242	0,7078	35,6
Дихлорэтан <i>Dichloroethane</i>	Хлорпроизводное алкана <i>Chlorinated alkane</i>	10,4	0,833	1,253	83,5
Дихлорметан <i>Dichloromethane</i>	Хлорпроизводное алкана <i>Chlorinated alkane</i>	9,08	0,393	1,3078	40
Хлороформ <i>Chloroform</i>	Хлорпроизводное алкана <i>Chlorinated alkane</i>	4,64	0,542	1,4830	61,2
Бензол <i>Benzene</i>	Ароматический углеводород <i>Aromatic hydrocarbon</i>	2,27	0,600	0,8786	80,1
Толуол <i>Toluene</i>	Ароматический углеводород <i>Aromatic hydrocarbon</i>	2,30	0,552	0,8667	110,6
о-Ксилол <i>o-Xylene</i>	Ароматический углеводород <i>Aromatic hydrocarbon</i>	2,57	0,757	0,8760	144,4

Таблица составлена авторами по данным: Равдель АА, Пономарева АМ. Краткий справочник физико-химических величин. СПб.; 2003 / The table is prepared by the authors using the data from Ravdel A.A., Ponomareva A.M. Quick reference of physicochemical values. St Petersburg; 2003

В аналогичных условиях выдерживали исследуемые пробы (1,0 г обезжиренного или нативного сырья или 1,0 мл настойки, полученной из нативного; обезжиренного; обезжиренного и термически обработанного; термически обработанного и обезжиренного сырья и 8,0 мл воды), после чего пробы охлаждали до комнатной температуры и вводили в хроматограф.

Использовали газовый хроматограф с масс-спектрометрическим детектором Agilent Technologies 7890В (США), колонку кварцевую капиллярную 30 м × 0,25 мм, $\Delta F=0,25$ мкм с неподвижной жидкой фазой 100% полидиметилсилоксаном (HP-1), детектор – масс-селективный MSD 5977В, тип – «квадруполь» (температура 280 °С), интервал сканируемых масс – 40–300 m/z; для идентификации веществ допускался временной интервал поиска $\pm 2\%$. Условия хроматографического анализа: температура термостата колонки (начальная температура 35–40 °С – 6 мин; программирование температуры от 10 °С/мин до 100 °С, выдержка 1 мин при 100 °С, подъем температуры 15 °С/мин до 180–200 °С, выдержка 7 мин при температуре 180–200 °С); температура инжектора 280 °С, Transfer Line 300 °С; объем вводимой газовой пробы 0,2–1,0 мл; газ-носитель – гелий со скоростью 1,0–2,0 мл/мин; деление потока в инжекторе 1:10 – 1:20.

Идентификацию остаточных органических растворителей проводили путем сопоставления времен удержания веществ исследуемых проб и веществ тестовой смеси. Допустимое отклонение времени удержания составляло $\pm 1\%$. Расчет содержания растворителей проведен методом одного стандарта.

Термическую обработку проводили при помощи стерилизатора воздушного «Витязь ГП 10-3» (ОАО «Витязь», Республика Беларусь) при следующих условиях: температура в упаковке – 60 °С;

продолжительность – 0,5–2 ч; толщина слоя обрабатываемого порошка сырья – 2–4 см. Ультразвуковая обработка проведена в экстракторе НО-455.00 ПС (ООО «Александра-Плюс», Российская Федерация) в следующих условиях: продолжительность – 45 мин; частота колебаний ультразвука – 21 кГц; толщина слоя обрабатываемого порошка сырья – до 1 см. Ультразвуковую экстракцию проводили на этом же приборе в течение 60 мин при указанной частоте ультразвуковых колебаний.

Механическое перемешивание при обезжиривании и получении настоек осуществляли при помощи орбитального шейкера KS 130 basic (IKA, Германия) при 240 об./мин. Продолжительность перемешивания при получении настоек составила 60 мин.

Настойки получали методом мацерации и ее модификациями (бисмацерация, ремацерация) путем настаивания ЛРС в широкогорлых сосудах из темного стекла с крышкой. Для интенсификации извлечения использовали ультразвуковую экстракцию в течение 60 мин и механическое перемешивание в течение 60 мин после проведения мацерации в течение 7 сут.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016 (пакет «Анализ данных»). Каждое испытание проводили три раза ($n=3$). Результаты представляли в виде $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$, где $\bar{X}$ – среднее значение выборки; $\Delta_{\bar{x}}$ – полуширина доверительного интервала средней величины. Для выявления статистически значимого влияния факторов обезжиривания проводили дисперсионный анализ. Значения статистически значимо различались при p -value (p) < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительное обезжиривание эхинацеи пурпурной травы петролевым эфиром и гептаном

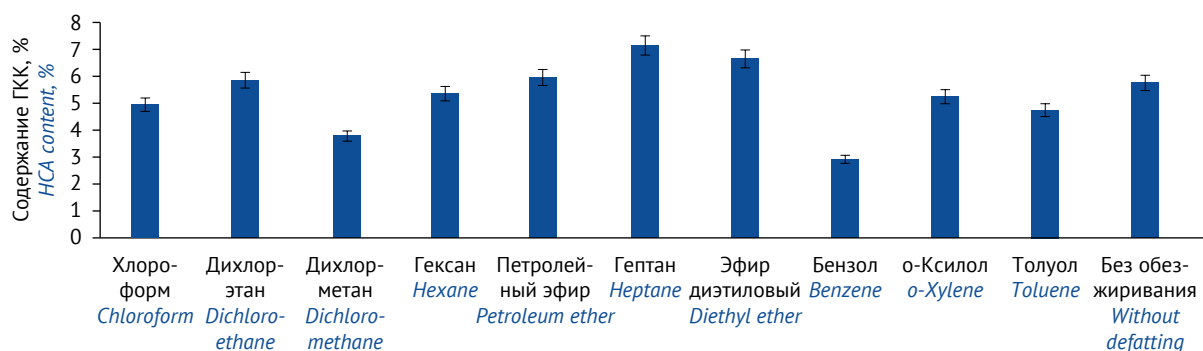


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Зависимость содержания гидроксикоричных кислот (ГКК) от природы обезжиривающего агента

Fig. 1. Hydroxycinnamic acid (HCA) yield as a function of the defatting solvents used

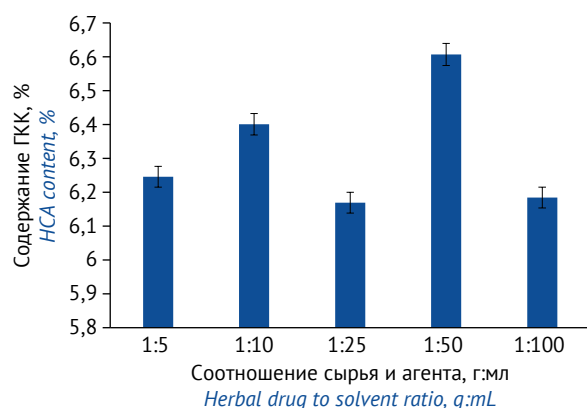


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Зависимость содержания гидроксикоричных кислот (ГКК) от соотношения сырья : гептан

Fig. 2. Hydroxycinnamic acid (HCA) yield as a function of the herbal drug to heptane ratio

приводило к статистически значимому повышению экстракции ГКК на 15,6% (отн.) ($p=0,018$) и 24,5% (отн.) ($p=0,010$) соответственно по сравнению с ЛРС, которое не подвергалось обезжириванию (рис. 1). При этом обезжиривание гептаном на 6,4% (отн.) ($p=0,068$) (относительное стандартное отклонение (RSD)=11,8%) увеличивало экстракцию ГКК по сравнению с петролевым эфиром (RSD =25,4%) и имело лучшую воспроизводимость, поэтому в дальнейших экспериментах для обезжиривания использовали гептан.

Содержание ГКК при обезжиривании в течение 1, 2 и 4 ч составило $6,80 \pm 0,27$; $5,10 \pm 0,34$ и $3,82 \pm 0,45\%$ соответственно. Увеличение длительности обезжиривания приводило к снижению содержания ГКК (коэффициент корреляции $r=-0,9046$). Максимум наблюдали при обработке в течение 1 ч, дальнейшее увеличение продолжительности обезжиривания

до 2 ч снижало содержание на 36,0% (отн.) ($p=0,013$).

Содержание ГКК практически не менялось при разных соотношениях сырья и экстрагента ($p=0,25$) (рис. 2), поэтому при выборе соотношения исходили из необходимости экономии растворителя и в дальнейшем применяли соотношение 1:5 (г:мл).

При одно-, двух- и трехкратном обезжиривании содержание ГКК составило $7,78 \pm 0,50$; $6,59 \pm 0,39$ и $3,61 \pm 0,29\%$ соответственно. С увеличением кратности обезжиривания содержание ГКК снижалось ($r=0,9568$), однократное обезжиривание на 17,9% эффективнее двукратного.

При проведении дисперсионного анализа влияния параметров обезжиривания на экстракцию ГКК установлено, что вязкость ($p=2,8 \times 10^{-3}$), относительная плотность ($p=2,1 \times 10^{-3}$), температура кипения ($p=4,8 \times 10^{-3}$) агента, продолжительность ($p=3,8 \times 10^{-3}$) и кратность обезжиривания ($p=5,8 \times 10^{-4}$) статистически значимо ($p<0,05$) влияли на экстракцию ГКК. Диэлектрическая постоянная обезжиривающего агента ($p=0,09$) и соотношение сырья и гептана ($p=0,24$) не влияли на процесс экстракции статистически значимо.

На основе экспериментально подобранных параметров предложена следующая методика обезжиривания эхинацеи пурпурной травы: 100 г воздушно-сухого ЛРС помещают в плотно закрывающуюся или укупоренную емкость, добавляют 500 мл гептана, плотно закрывают или укупорируют и помещают на механическую мешалку или перемешивают иным способом при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем проводят фильтрацию и отжим сырья, обезжиренное ЛРС после фильтрования и отжима оставляют до 5 сут для естественного удаления остатков обезжиривающего агента. Обезжиренное ЛРС используют для экстракции ГКК.

Таблица 2. Содержание индивидуальных гидроксикоричных кислот в образцах обезжиренной и нативной эхинацеи пурпурной травы

Table 2. Content of individual HCAs in samples of defatted and native *Echinacea purpurea* herb

Гидроксикоричная кислота HCA	Обезжиренное сырье, % Defatted herbal drug, %	Исходное сырье, % Native herbal drug, %	Значение p p -value
Кафтаровая кислота Caftaric acid	$23,1 \pm 1,9$	$23,8 \pm 1,2$	0,22
Хлорогеновая кислота Chlorogenic acid	$2,3 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,5$	0,36
Кофейная кислота Caffeic acid	$5,5 \pm 0,8$	$6,0 \pm 0,7$	0,41
Цикориевая кислота Chicoric acid	$70,0 \pm 2,8$	$67,5 \pm 2,0$	0,10

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

При использовании предложенного способа предобработки выход ГKK при экстракции обезжиренного сырья ($7,90 \pm 0,41\%$) возрастал на 34,1% (отн.) ($p=0,013$) по сравнению с ЛРС, которое не прошло предварительную обработку ($5,80 \pm 0,31\%$).

Относительное содержание индивидуальных ГKK в обезжиренной и нативной эхинацеи пурпурной траве практически одинаково (табл. 2), что указывает на то, что обезжиривание не влияет на качественный состав доминирующих ГKK.

При получении настоек методом мацерации наибольшая степень извлечения ГKK наблюдалась при экстракции 60% этанолом (рис. 3a). При мацерации от 1 до 7 сут содержание ГKK плавно возрастало ($r=0,9023$), затем с 7 по 14 сут снижалось ($r=0,9602$), максимум содержания фиксировался на 7 сут (рис. 3b). При соотношении сырья и экстрагента 1:10 (г:мл) содержание ГKK значительно больше (на 15,2% ($p=0,040$)), чем при 1:5 (г:мл) (рис. 3c). Степень измельчения сырья значительно не влияла ($p=0,072$) на содержание ГKK (рис. 3d). При отстаивании от 1 до 3 сут

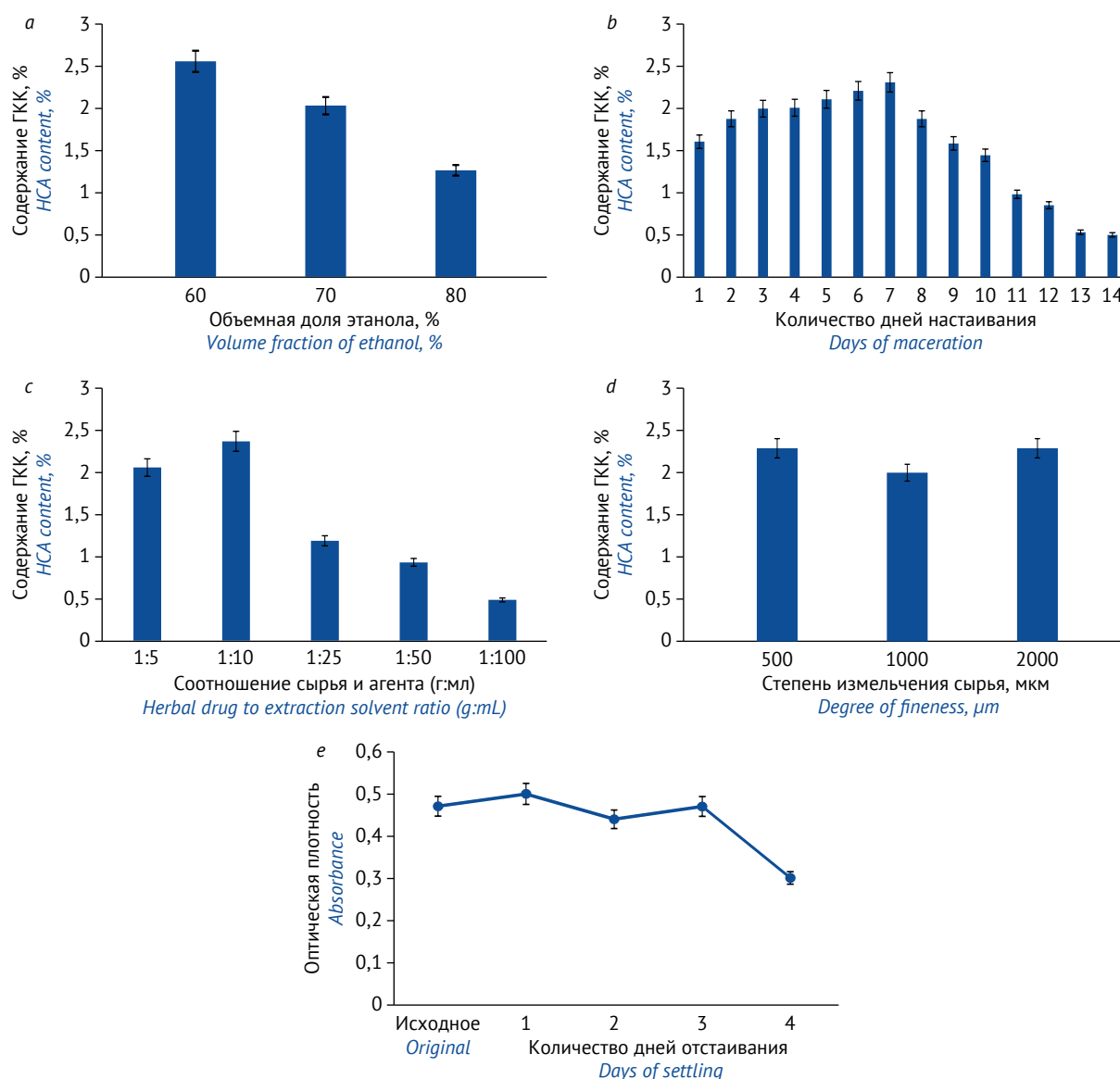


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Зависимость содержания гидроксикоричных кислот (ГKK) в настойках эхинацеи пурпурной от условий получения настоек: а – объемной доли этанола; б – длительности мацерации; в – соотношения сырье : экстрагент; д – степени измельчения сырья; е – зависимость оптической плотности первичной вытяжки при получении настоек от количества дней отстаивания

Fig. 3. Content of hydroxycinnamic acids (HCAs) in *E. purpurea* tinctures as a function of the process parameters: a, volume fraction of ethanol; b, time of maceration; c, herbal drug to extraction solvent ratio; d, degree of fineness of the herbal drug; e, crude extract absorbance vs settling time

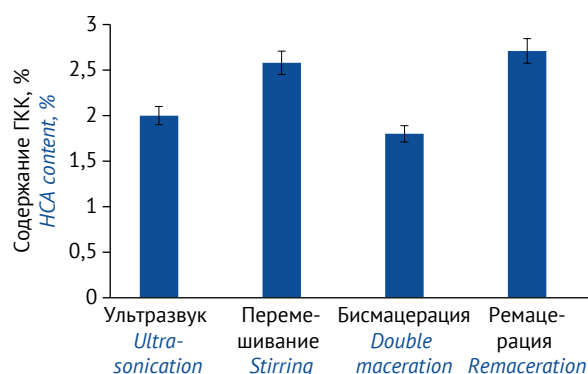


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 4. Зависимость содержания гидроксикоричных кислот (ГКК) от способа получения настойки

Fig 4. Hydroxycinnamic acid (HCA) yield as a function of the tincture extraction method

содержание ГКК практически не изменялось по сравнению с исходной вытяжкой ($p=0,26$). На 4 сут содержание ГКК значимо снижалось на 56,5% (отн.) ($p=1,9 \times 10^{-4}$) (рис. 3е).

Максимальное содержание ГКК отмечено в настойках, полученных с применением механического перемешивания или ремацераций (рис. 4), что больше на 29,1% (отн.) ($p=0,024$) и 35,6% (отн.) ($p=0,015$) соответственно, чем при использовании ультразвуковой обработки. При получении настоек из обработанного ультразвуком сырья содержание ГКК составило $1,99 \pm 0,14\%$, что значимо ($p=0,31$) не отличалось от настоек, полученных при комбинировании мацерации с последующей ультразвуковой экстракцией.

При проведении дисперсионного анализа влияния на экстракцию ГКК технологических параметров получения настоек эхинацеи установлено, что продолжительность мацерации ($p=1,8 \times 10^{-4}$), соотношение сырья и экстрагента ($p=2,2 \times 10^{-6}$), способ получения ($p=2,0 \times 10^{-4}$) и продолжительность отстаивания ($p=4,6 \times 10^{-4}$) влияли на состав полученного экстракта статистически значимо ($p < 0,05$).

С учетом подобранных технологических параметров можно предложить следующую технологию получения настойки эхинацеи. Сырье со степенью измельчения от 500 до 2000 мкм заливают рассчитанным объемом 60% этанола (с учетом коэффициента спиртопоглощения) при соотношении сырья и экстрагента 1(г):10(мл) и оставляют для настаивания в течение 7 сут. Затем в течение 60 мин механически перемешивают,

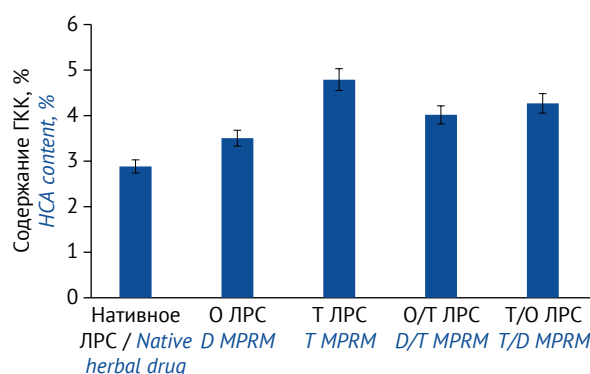


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 5. Влияние предварительной обработки ЛРС на содержание гидроксикоричных кислот (ГКК) в настойках: О – обезжиренное лекарственное растительное сырье (ЛРС); Т – термически обработанное ЛРС; О/Т – обезжиренное, затем термически обработанное ЛРС; Т/О – термически обработанное, затем обезжиренное ЛРС

Fig. 5. Content of hydroxycinnamic acids (HCA) in tinctures as a function of the herbal drug pre-treatment steps: D, defatting; T, heating; D/T, defatting followed by heating; T/D, heating followed by defatting

извлечение сливают, процеживают, отжимают сырье, вытяжку оставляют для отстаивания при температуре не выше 10 °C в течение не более 3 сут, после чего фильтруют.

Настойки, полученные из предварительно обработанного сырья, содержали больше ГКК (от 21,6% (отн.) ($p=0,0097$) до 48,1% (отн.) ($p=0,0019$)), чем полученные из нативного сырья. Наибольший выход ГКК в настойку наблюдали при термической обработке сырья (рис. 5).

Качественный состав смеси ГКК в настойках, полученных из нативного и обработанного сырья, одинаков (рис. 6. «Хроматограммы образцов настоек, полученных из лекарственного растительного сырья (ЛРС) нативной и предварительно обработанной эхинацеи пурпурной травы», опубликован на сайте журнала⁶). Спектральные характеристики идентифицированных ГКК также являлись практически идентичными (рис. 7. «Спектры поглощения гидроксикоричных кислот, идентифицированных в образцах настоек эхинацеи пурпурной травы», опубликован на сайте журнала⁷).

При получении настойки эхинацеи другими способами содержание ГКК составляло в два и более раз меньше ($p=0,0063$), чем при получении предложенным выше способом с дополнительной термической обработкой сырья. Так,

⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-207-216-fig6>

⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-207-216-fig7>

в работе⁸ при получении настойки ремацерацией 40% этанолом при соотношении 1(г):1(мл) по 24 ч содержание ГKK составило $2,120 \pm 0,135\%$; в работе [8] — мацерацией в течение 7 сут 55% этанолом — $0,560 \pm 0,021\%$; в исследовании [9] комбинацией ремацерации по 24 ч при соотношении 1(г):5(мл) 40% этанолом с последующей термической экстракцией при 70 °C 1(г):8(мл) 30 мин — $0,530 \pm 0,013\%$.

В результате газохроматографического анализа в образцах, полученных из сырья эхинацеи пурпурной травы, подвергавшегося обезжириванию, обнаружен остаточный экстрагент — гептан (класс 3: малоопасные растворители). Количество гептана составило: в обезжиренном сырье; образцах настоек, полученных из обезжиренного сырья; обезжиренном с последующей термообработкой сырья; термически обработанном с последующим обезжириванием сырья 0,017; 0,010; 0,0093 и 0,011% (предел содержания составляет 0,5%⁹). В образцах нативного сырья (эхинацеи пурпурной травы) и настойки, полученной из нативного сырья, обезжириванию не подвергавшихся, гептан не обнаружен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительное обезжиривание эхинацеи пурпурной травы обработкой малополярными растворителями увеличивает экстракцию ГKK, экстракция значимо и воспроизводимо возрастает при обезжиривании гептаном. Подобранные следующие параметры проведения обезжиривания эхинацеи пурпурной травы: обезжиривающий агент — гептан; соотношение обезжиривающий агент : сырье — 1(г):5(мл); продолжительность обезжиривания — 1 ч; кратность обезжиривания — од-

нократное. Следует отметить, что обезжиренное сырье и настойки, полученные из обезжиренного сырья при разных вариантах предварительной обработки, содержат гептан в количестве меньшем, чем фармакопейная норма содержания данного остаточного растворителя.

Применение предварительной обработки (обезжиривание, термическая обработка и их комбинации) приводило к повышению содержания ГKK в настойках, максимальный выход был зафиксирован при использовании термической обработки. Однако все изучаемые виды предобработки повышали экстракцию ГKK при получении настоек, в том числе обезжиривание, что позволяет рекомендовать их использование в зависимости от материально-технической базы. Выявлено, что разработанный способ с учетом предварительной обработки сырья повышает выход ГKK в два и более раз по сравнению с ранее описанными в литературе способами.

Экспериментально установлены технологические параметры получения настоек из эхинацеи пурпурной травы: объемная доля этанола — 60%; продолжительность мацерации — 7 сут с последующим механическим перемешиванием в течение 60 мин; соотношение сырья и 60% этанола — 1(г):10(мл); степень измельчения сырья — от 500 до 2000 мкм; продолжительность отстаивания вытяжки — не более 3 сут.

Рекомендуется использовать предварительную обработку (обезжиривание, термическую обработку и их комбинации) для разработки новых технологий получения настоек эхинацеи в промышленных условиях с целью обогащения конечной продукции ГKK.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курс ИЛ, Гурина НС. Анализ номенклатуры лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Беларусь. В кн.: *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики*. Т. 9. Минск; 2019. С. 347–53.
Kurs IL, Gurina NS. Analysis of the nomenclature of herbal medicines registered in the Republic of Belarus. In: *BSMU at the forefront of medical science and practice*. V. 9. Minsk; 2019. P. 347–53 (In Russ.).
EDN: [OQISVD](#)
2. Бизунок НА. Эхинацея: ботаника, история, химия, фармакология. *Медицинские новости*. 2006;(4):19–26.
Bizunok NA. Echinacea: botany, history, chemistry, pharmacology. *Medical News*. 2006;(4):19–26 (In Russ.).
3. Лукашов РИ, Веремчук ОА, Моисеева АМ. Обзор рынка фитопрепаратов на основе растений рода эхинацея в Республике Беларусь. *Вестник фармации*. 2015;(3):31–9.
Lukashou RI, Veremchuk OA, Moiseeva AM. Review of the market of phytopreparations on *Echinacea* genus plants basis in the Republic of Belarus. *Bulletin of Pharmacy*. 2015;(3):31–9 (In Russ.).
EDN: [VBTAGR](#)
4. Лукашов РИ. Обезжиривание календулы цветков как способ повышения экстракции флавоноидов. *Вестник фармации*. 2022;(1):48–56.
Lukashou RI. Calendula flowers defatting as a way to increase flavonoid extraction. *Vestnik farmacii*. 2022;(1):48–56 (In Russ.).
EDN: [LVPKJW](#)
5. Лукашов РИ, Гурина НС. Влияние ультразвука на экстракцию флавоноидов из календулы цветков. В кн.: *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики*. Т. 10. Минск; 2020. С. 440–5.
Lukashou RI, Gurina NS. Influence of ultrasonic treatment

⁸ Рогожникова ЕП. Совершенствование технологии получения настоек из разного вида лекарственного растительного сырья: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2021.

⁹ ФС 01/2013:50400. Остаточные количества органических растворителей. Государственная фармакопея Республики Беларусь. 2 изд. Т. 1. Минск; 2012.

- of calendula flowers on flavonoid extraction. In: *BSMU at the forefront of medical science and practice*. V. 10. Minsk; 2020. P. 440–5 (In Russ.).
EDN: [OAJEMG](#)
6. Лавшук ВВ. Влияние предварительной термической обработки на содержание гидроксикоричных кислот в одуванчика лекарственного корнях. В кн.: *Молодежь и медицинская наука*. Тверь; 2020. С. 367–70.
Lavshuk VV. The effect of preliminary heat treatment on the content of hydroxycinnamic acids in dandelion roots. *Youth and Medical Science*. Tver; 2020. P. 367–70 (In Russ.).
EDN: [NJJNNW](#)
7. Вайнштейн ВА, Каухова ИЕ, Амелина ПС, Колдашова ЮА, Минина СА, Иванова АВ. Полиэкстракция травы эхинацеи системами экстрагентов с возрастающей полярностью. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(3):54–63.
Vainshtein VA, Kaukhova IE, Amelina PS, Koldashova YuA, Minina SA, Ivanova AV. Polyextraction of herbs of *Echinacea* by systems of extracents with rising polarity. *Drug Development and Registration*. 2018;(3):54–63 (In Russ.).
EDN: [UYJXVL](#)
8. Bauer R, Wagner H. *Echinacea: Handbuch für Ärzte Apotheker und andere Naturwissenschaftler*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1990.
9. Куркин ВА, Косарев ВВ, Авдеева ОИ, Авдеева ЕВ, Мизина ПГ, Жестков АВ. Способ получения иммуномодулирующего препарата «Настойка эхинацеи пурпурной». Патент Российской Федерации № 2134584; 1999.
Kurkin VA, Kosarev VV, Avdeeva OI, Avdeeva EV, Mizina PG, Zhestkov AV. Method of preparing immunomodulating preparation “*Echinacea purpurea* tincture”. Patent of the Russian Federation No. 2134584; 1999 (In Russ.).
EDN: [ZRNPUJ](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Р.И. Лукашов — выполнение экспериментальных работ, оформление результатов, написание текста рукописи; Н.С. Гурина — постановка цели работы, методическое руководство выполнением экспериментальной работы, обсуждение результатов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Raman I. Lukashou* conducted the experiments, presented the results, and drafted the manuscript. *Natalia S. Gurina* set the aim for the study, provided methodological guidance for the experiments, and discussed the results.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Лукашов Роман Игоревич, канд. фарм. наук, доцент
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9547-5372>
Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, профессор
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9150-5728>

Поступила 29.12.2023

После доработки 19.02.2024

Принята к публикации 10.04.2024

Raman I. Lukashou, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9547-5372>
Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9150-5728>

Received 29 December 2023

Revised 19 February 2024

Accepted 10 April 2024



О.А. Матвеева 
Е.Л. Ковалева 
А.А. Пономаренко 

Оценка и контроль органических примесей в лекарственных средствах: обзор

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

✉ Матвеева Оксана Анатольевна; matveeva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Одним из основных требований к оценке качества лекарственных средств является определение примесей, поскольку их наличие может оказывать существенное влияние на качество, а также на терапевтическую эффективность лекарственных средств. Фармакопея является важнейшим научно-методическим руководством для производителей при разработке спецификаций на лекарственные средства и для экспертных органов при оценке этих спецификаций в составе регистрационного досье, в связи с чем актуальной является гармонизация национального и международного подходов.

ЦЕЛЬ. Анализ и обобщение фармакопейных требований и методических подходов к контролю органических примесей, способам их оценки и идентификации в лекарственных препаратах.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен сравнительный анализ требований отечественной и зарубежных фармакопей, руководств Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС) к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях, полученных синтетическим способом, и лекарственных препаратов из них. Отмечены различия существующих подходов, требующие дальнейшей гармонизации действующих нормативных документов. Для двухкомпонентных лекарственных препаратов проведен анализ частоты использования различных вариантов определения примесей (идентифицированных и (или) неидентифицированных примесей одного или каждого из действующих веществ), а также их преимуществ и недостатков. Показана необходимость контроля нитрозаминов и генотоксичных примесей, а также использования селективных и высокочувствительных хроматографических методов анализа.

ВЫВОДЫ. При подготовке новых фармакопейных статей на лекарственные препараты следует обратить внимание на общий подход, принятый в Фармакопее ЕАЭС, нормативных правовых актах ЕАЭС, руководстве ICH Q3B: в лекарственных препаратах не контролировать технологические примеси синтеза фармацевтических субстанций. В связи с чем в фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции необходимо указывать, какие примеси относятся к продуктам деградации, а какие — к технологическим. В комбинированных лекарственных препаратах для обеспечения их качества и безопасности применения следует по возможности определять примеси каждого действующего вещества. Основное направление совершенствования методического подхода к контролю органических примесей заключается в использовании стандартных образцов примесей и в необходимости количественной оценки их содержания.

Ключевые слова: органические примеси; фармацевтические субстанции; лекарственные препараты; зарубежные фармакопеи; генотоксичные примеси; высокоэффективная жидкостная хроматография; ВЭЖХ; тонкослойная хроматография; ТСХ; спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

Для цитирования: Матвеева О.А., Ковалева Е.Л., Пономаренко А.А. Оценка и контроль органических примесей в лекарственных средствах: обзор. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):217–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-217-227>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева — член редакционной коллегии журнала «Вестник НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 года. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oksana A. Matveeva ✉ 
Elena L. Kovaleva 
Anna A. Ponomarenko 

Assessment and Control of Organic Impurities in Medicinal Products: A Review

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

✉ Oksana A. Matveeva; matveeva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The determination of impurities is a key requirement for the quality assessment of medicines because impurities can significantly impact the quality and therapeutic effectiveness. Pharmacopoeias are the most important scientific and methodological guidelines for manufacturers developing medicinal product specifications and regulators assessing these specifications as part of registration dossiers. Therefore, it is essential to harmonise national and international approaches to impurities.

AIM. This study aimed to analyse and summarise pharmacopoeial requirements for and methodological approaches to the control, evaluation, and identification of organic impurities in medicines.

DISCUSSION. The authors compared requirements for the control of organic impurities in small-molecule medicines set forth in national and international pharmacopoeias and guidelines of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Medicinal Products for Medical Use (ICH) and the Eurasian Economic Union (EAEU). This comparison highlighted the differences in current approaches that require further harmonisation of the existing regulatory documentation. Additionally, this study analysed the popularity, advantages, and disadvantages of different options for determining impurities in two-component combination products (i.e. identified and/or unidentified impurities in one or each of the active substances). The analysis demonstrated the need to control nitrosamines and genotoxic impurities and to use selective and highly sensitive chromatographic methods.

CONCLUSIONS. When drafting pharmacopoeial monographs for medicinal products, experts should consider the general approach set forth in the EAEU pharmacopoeia and regulations and in the ICH Q3B guideline. This approach recommends that process-related impurities of active substances should not be controlled at the medicinal product level. Therefore, pharmacopoeial monographs for active substances should distinguish degradation products from process-related impurities. Impurities should be determined for each active substance to ensure the quality and safety of fixed combination medicinal products. Priorities for improving the methodological approach to the control of organic impurities include using reference standards for impurities and acknowledging the necessity of impurity quantification.

Keywords: organic impurities; active substances; medicinal products; foreign pharmacopoeias; genotoxic impurities; high-performance liquid chromatography; HPLC; thin-layer chromatography; TLC; ultraviolet and visible spectrophotometry

For citation: Matveeva O.A., Kovaleva E.L., Ponomarenko A.A. Assessment and control of organic impurities in medicinal products: a review. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):217–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-217-227>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D registration No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Контроль чистоты является одним из ключевых требований, предъявляемым к качеству лекарственных средств (ЛС), поскольку присутствие примесей в ЛС не только снижает их терапевтическую эффективность, но и может влиять на их безопасность. Профиль посторонних (химических) примесей в ЛС включает примеси органической природы, остаточных органических растворителей и неорганических соединений. В данной статье рассмотрены подходы к оценке органических (родственных) примесей, так как данный класс примесей характерен для подавляющего большинства ЛС. Уровень содержания органических примесей (технологических примесей и продуктов деструкции действующего вещества) в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах (ЛП) зависит от процесса производства (синтеза фармацевтических субстанций, включая стадии кристаллизации и очистки), качества исходного сырья, используемого в процессе производства, процессов деструкции действующего вещества (ДВ), возможности взаимодействия ДВ со вспомогательными веществами и материалом первичной упаковки и др. [1].

В Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ XIV¹, ГФ РФ XV²) включены фармакопейные статьи (ФС) на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты: 532 фармакопейных статьи (ГФ РФ XV) на фармацевтические субстанции синтетического происхождения и 164 ФС на ЛП (ГФ РФ XIV). Поскольку в настоящее время для следующих изданий ГФ РФ осуществляется разработка ФС для всей номенклатуры ЛС, включенных в Государственный реестр лекарственных средств, определение методологических подходов к контролю органических

примесей в ЛС, включая комбинированные ЛП, является актуальным.

Цель работы – анализ и обобщение фармакопейных требований и методических подходов к контролю органических примесей, способам их оценки и идентификации в лекарственных средствах.

Задачи исследования:

- провести сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей, руководств Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) и ГФ РФ к контролю родственных примесей в фармацевтических субстанциях;
- провести сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей, руководств ICH и ГФ РФ к контролю родственных примесей в ЛП;
- обобщить методические подходы к выбору методов анализа и способам оценки родственных примесей в ЛС, принятые в ведущих зарубежных фармакопеях и ГФ РФ.

Исследование было проведено информационно-аналитическим методом.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Согласно руководству ICH Q3A³, требованиям Европейской фармакопеи (Ph. Eur.)⁴, Фармакопеи США (USP)⁵, Британской фармакопеи (BP)⁶, а также ГФ РФ⁷ в фармацевтических субстанциях контролируют органические примеси: технологические примеси, обусловленные технологией производства, и продукты деструкции ДВ [2, 3]. Согласно Ph. Eur., USP и ГФ РФ⁸ контроль

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

² Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99.

⁴ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁵ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

⁶ British Pharmacopoeia. London; 2023.

⁷ ОФС.1.1.0006 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

примесей осуществляют в соответствии с требованиями монографий и ФС на фармацевтические субстанции, пределы содержания контролируемых примесей в фармацевтических субстанциях не должны превышать нормы, установленные в соответствующих частных монографиях и ФС.

При отсутствии монографии на фармацевтическую субстанцию или в случае обнаружения новой примеси в субстанции используют подход, предполагающий расчет допустимого количества органической примеси на основании максимальной суточной дозы и длительности применения пациентом ЛП⁹. Пороговые значения для регистрации (информирования), идентификации и квалификации (подтверждения безопасности) примесей установлены в руководстве ICH Q3A, в Ph. Eur. и ГФ РФ XV¹⁰, таким образом в Российской Федерации требования к идентификации, контролю и квалификации примесей в фармацевтических субстанциях гармонизированы с международными.

Проведенный нами анализ монографий Ph. Eur. и USP на 350 химических (синтетических) фармацевтических субстанций показал, что в USP определение примесей предусмотрено только в 75% монографий, тогда как в Ph. Eur. органические примеси подлежат контролю согласно требованиям 98% монографий. Только около 15% фармацевтических субстанций, описанных как в Ph. Eur., так и в USP, имеют схожий профиль органических примесей, и соответствующие монографии содержат схожие методики проведения испытаний. Кроме того, требования обеих фармакопей¹¹ различаются подходом к оценке примесей и выбору аналитических методов для их контроля в фармацевтических субстанциях различных солевых форм, например для бетаметазона, хлорамфеникола и др. (табл. 1). Указанные различия зачастую обусловлены тем, что разработчиками разных солевых форм ДВ являются различные производители ЛС. Сопоставление профиля примесей одного ДВ, описанного в нескольких фармакопеях, в некоторых случаях затруднительно, так как в Ph. Eur. и USP буквенные обозначения и химические названия одной

и той же идентифицированной примеси нередко различаются, а в монографиях USP не указаны структурные формулы примесей.

При разработке и подготовке ФС на фармацевтические субстанции для включения в ГФ РФ за основу были взяты подходы, принятые в Ph. Eur., поэтому в подавляющем большинстве отечественных ФС требования по контролю примесей соответствуют Ph. Eur.

Согласно руководству ICH Q3B¹² и USP¹³ в ЛП предусмотрено определение и нормирование только тех примесей, которые являются продуктами деструкции ДВ или продуктами взаимодействия ДВ со вспомогательными веществами или с материалом первичной упаковки и укупорочных средств. В руководстве ICH Q3B и ГФ РФ¹⁴ приведена таблица пороговых значений регистрации, идентификации и квалификации органических (родственных) примесей в ЛП с учетом максимальной суточной дозы ДВ. Следует отметить, что пороговые значения идентификации и квалификации устанавливают либо по содержанию примеси (%), либо по количеству ее суточного потребления в зависимости от того, какое из этих значений меньше. Например, при максимальной суточной дозе ДВ 50 мг предел квалификации указан как 0,5% или 200 мкг (что окажется меньше), в этом случае он будет составлять 0,4% (что соответствует содержанию примеси 200 мкг) вместо 0,5% (соответственно – 250 мкг), исходя из суточного потребления примеси.

В ВР¹⁵ принят иной подход к контролю органических примесей – помимо продуктов деструкции ДВ в ЛП необходимо контролировать и технологические примеси, обусловленные процессом производства фармацевтической субстанции. В руководстве Всемирной организации здравоохранения по надлежащей фармакопейной практике¹⁶ указано, что если технологические примеси в ЛП превышают уровень неспецифицируемых примесей, то их содержание следует контролировать.

Проведенный анализ показал, что определение органических примесей в однокомпонентных

⁹ ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99. European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁰ ОФС.1.1.0006 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹¹ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

¹² ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

¹³ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

¹⁴ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁵ British Pharmacopoeia. London; 2022.

¹⁶ Good pharmacopoeial practices. WHO Technical Report Series 996, Annex 1. World Health Organization; 2016.

Таблица 1. Профиль органических (родственных) примесей в субстанциях бетаметазона и хлорамфеникола различных солевых форм и методы их определения согласно требованиям Европейской фармакопеи¹⁷ и Фармакопеи США¹⁸

Table 1. Organic impurities (related substances) of betamethasone and chloramphenicol active substances in salt form and the applicable test methods according to the European Pharmacopoeia¹⁷ and the United States Pharmacopoeia¹⁸

Наименование монографии <i>Monograph title</i>	Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i>		Фармакопея США <i>United States Pharmacopoeia</i>	
	Метод анализа <i>Test method</i>	Профиль примесей <i>Impurity profile</i>	Метод анализа <i>Test method</i>	Профиль примесей <i>Impurity profile</i>
Бетаметазон <i>Betamethasone</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	10 идентифицированных примесей, сумма примесей <i>10 specified impurities, total impurities</i>	Определение примесей не предусмотрено <i>No test requirements for related substances</i>	
Бетаметазона ацетат <i>Betamethasone acetate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	4 идентифицированные примеси, сумма примесей <i>4 specified impurities, total impurities</i>	Определение примесей не предусмотрено <i>No test requirements for related substances</i>	
Бетаметазона бензоат <i>Betamethasone benzoate</i>	Монография отсутствует <i>No monograph</i>		ТСХ <i>TLC</i>	Неидентифицированные примеси <i>Unidentified impurities</i>
Бетаметазона дипропионат <i>Betamethasone dipropionate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	7 идентифицированных примесей, неспецифицируемые примеси, сумма примесей <i>7 specified impurities, unspecified impurities, total impurities</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Individual impurities, total impurities</i>
Бетаметазона натрия фосфат <i>Betamethasone sodium phosphate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Unidentified impurities, total impurities</i>	СФ <i>SP</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>
Бетаметазона валерат <i>Betamethasone valerate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	6 идентифицированных примесей, неспецифицируемые примеси, сумма примесей <i>6 specified impurities, unspecified impurities, total impurities</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Individual impurities, total impurities</i>
Хлорамфеникол <i>Chloramphenicol</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	1 идентифицированная примесь, неспецифицируемые примеси, сумма примесей <i>1 identified impurity, unspecified impurities, total impurities</i>	ТСХ <i>TLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Individual impurities, total impurities</i>
Хлорамфеникола пальмитат <i>Chloramphenicol palmitate</i>	СФ <i>SP</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>	СФ <i>SP</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>
	ТСХ <i>TLC</i>	2 идентифицированные примеси, неидентифицированные примеси <i>2 identified impurities, unidentified impurities</i>		
Хлорамфеникола натрия сукцинат <i>Chloramphenicol sodium succinate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	2 идентифицированные примеси <i>2 identified impurities</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов / The table is prepared by the authors using regulatory standards

Примечание. ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ — тонкослойная хроматография; СФ — спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography; SP, ultraviolet and visible spectrophotometry.

ЛП согласно USP¹⁹ предусмотрено менее чем в половине из 600 монографий. В ВР более 85% из 300 монографий на однокомпонентные ЛП содержат требования по проведению испытаний на родственные примеси.

До выхода ГФ РФ XIV в Российской Федерации отсутствовали нормативные документы, определяющие подходы к оценке органических примесей в ЛП. Так, ОФС.1.4.1.0001.15²⁰ содержала только указание, что в случае возможного

¹⁷ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁸ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

¹⁹ Там же.

²⁰ ОФС.1.4.1.0001.15 Лекарственные формы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. М.; 2015.

наличия примесей в составе ЛП необходимо контролировать их содержание по показателю «Родственные примеси». С целью гармонизации подходов к оценке примесей в ЛП в российской и международной практике в ГФ РФ XIV²¹ были включены требования к контролю, идентификации и квалификации органических примесей в ЛП аналогичные нормам, указанным в руководстве ICH Q3B. В ГФ РФ XV обновлена ОФС.1.1.0023²² без изменения подходов к оценке примесей в ЛС. Во всех ФС на синтетические ЛП ГФ РФ XIV предусмотрен контроль родственных примесей.

Следует отметить, что по требованиям ЕАЭС²³ при оценке примесей в фармацевтических субстанциях и ЛП используются подходы руководств ICH. Исключением является установление критериев приемлемости для неспецифицируемых (неидентифицированных) примесей в спецификации «существующей»²⁴ (воспроизведенной) активной фармацевтической субстанции не выше порога идентификации, даже если в фармакопеях указано более высокое значение нормы²⁵. Из этого следует, что в ЕАЭС положения национальных фармакопей государств-членов и ведущих зарубежных фармакопей не имеют силы в отношении требований к контролю неспецифицируемых примесей в фармацевтических субстанциях, что кажется парадоксальным.

В настоящее время в медицинской практике широко применяются комбинированные лекарственные препараты, содержащие два и более ДВ, и с каждым годом их количество увеличивается. Применение комбинированных ЛП позволяет снизить количество и частоту приема препарата, уменьшить риск развития побочных эффектов, что является неоспоримым преимуществом по сравнению с терапией монокомпонентными ЛП.

Ранее нами было проведено информационно-аналитическое исследование требований USP и BP к комбинированным ЛП, содержащим два ДВ [4]. Из 80 монографий BP для двухкомпонентных ЛП в 60% предусмотрено определение

примесей, тогда как в USP среди 250 таких монографий определение примесей описано только в одной трети из них. Можно выделить четыре основных методических подхода, предусмотренных в USP и BP, к оценке органических примесей в комбинированных ЛП (табл. 2).

Наиболее объективным способом оценки профиля примесей в двухкомпонентных препаратах является определение примесей каждого из ДВ. Однако данный способ оценки примесей предусмотрен не более чем в трети монографий USP и BP от общего числа монографий, содержащих требования по определению примесей. Это обусловлено техническими сложностями контроля и разделения неидентифицированных примесей разных действующих веществ. Наихудшими вариантами оценки примесей являются определение только идентифицированных примесей каждого ДВ и примесей только одного ДВ. В этих случаях возможны наибольшие риски, так как может не учитываться значительная часть примесей. При определении неидентифицированных примесей по одному ДВ возможна некорректная их оценка. Так, если все примеси отнесены к ДВ с наибольшим содержанием, то результат анализа для примесей от ДВ с наименьшей дозировкой окажется заниженным.

В BP²⁶ не включены указания о способах оценки органических примесей в комбинированных ЛП.

USP в рамках программы по модернизации монографий обновляет целую главу по оценке примесей в ЛС. В июле 2014 г. на Фармакопейном форуме (Pharmacopeial Forum, PF) USP была опубликована для обсуждения пересмотренная монография 1086 «Примеси в лекарственных субстанциях и лекарственных препаратах»²⁷ и впервые представлена монография 476 «Органические примеси в лекарственных субстанциях и лекарственных препаратах»²⁸. В пересмотренной монографии 1086 рекомендовалось в ЛП, содержащих два и более ДВ, в случае если отнесение неидентифицированных примесей к одному или другому ДВ затруднено, проводить их оценку относительно ДВ

²¹ ОФС.1.1.0023.18 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

²² ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

²⁴ Там же.

²⁵ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁶ Supplementary chapter 1A. Control of impurities. British Pharmacopoeia. London; 2022.

²⁷ (1086) Impurities in drug substances and drug products. United States Pharmacopeia. PF 45(1).

²⁸ (476) Control of organic impurities in drug substances and drug products. United States Pharmacopeia. PF 45(1).

Таблица 2. Подходы к оценке органических (родственных) примесей в двухкомпонентных лекарственных препаратах, используемые в Британской фармакопее²⁹ и Фармакопее США³⁰

Table 2. Approaches to the assessment of organic impurities (related substances) in two-component combination products according to the British Pharmacopoeia²⁹ and the United States Pharmacopoeia³⁰

Подходы к оценке примесей <i>Impurity assessment options</i>	Количество монографий в Британской фармакопее, %* <i>Percentage of monographs in the British Pharmacopoeia, %*</i>	Количество монографий в Фармакопее США, %** <i>Percentage of monographs in the United States Pharmacopoeia, %**</i>
Определение примесей каждого из действующих веществ (ДВ) <i>Determination of impurities in each active substance</i>	29,5	35
Определение идентифицированных примесей для каждого из ДВ и неидентифицированных — только по одному ДВ <i>Determination of identified impurities in each active substance and unidentified impurities in one active substance</i>	15,5	17,5
Определение только идентифицированных примесей каждого ДВ <i>Determination of identified impurities in each active substance</i>	6	4,5
Определение примесей только одного из ДВ <i>Determination of impurities in one active substance</i>	49	43

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

* От количества монографий Британской фармакопее на двухкомпонентные лекарственные препараты, в которых предусмотрено определение примесей, n = 51.

** От количества монографий Фармакопее США на двухкомпонентные лекарственные препараты, в которых предусмотрено определение примесей, n = 68.

* Of the British Pharmacopoeia monographs for two-component combination products that stipulate for the determination of impurities, n = 51.

** Of the United States Pharmacopoeia monographs for two-component combination products that stipulate for the determination of impurities, n = 68.

с наименьшим содержанием. Но в 2015 г. данный подход был пересмотрен и предложено оценивать неидентифицированные примеси уже относительно ДВ с наибольшим содержанием. Осенью 2017 г. на Фармакопейном форуме опубликованы пересмотренные монографии 1086 и 476, согласно последней продукты деструкции в ЛП, содержащих несколько ДВ, необходимо контролировать отдельно для каждого из ДВ. С 2021 г. в USP³¹ была включена монография 476 «Контроль органических примесей в лекарственных субстанциях и лекарственных препаратах», в которой для ЛП, содержащих несколько ДВ, указано, что следует контролировать продукты деструкции каждого ДВ.

Согласно ОФС.1.1.0023³² оценку неидентифицированных примесей в ЛП, содержащем несколько ДВ, рекомендуется проводить относительно ДВ с наименьшим содержанием. Однако контроль органических примесей в комбиниро-

ванных ЛП, содержащих три и более ДВ, является особенно проблематичным [4].

Применение современных методов анализа с высокой разрешающей способностью позволило выявить ранее не обнаруживаемые примеси даже в тех соединениях, которые были хорошо изучены, к таким примесям относятся генотоксичные (мутагенные) примеси [5]. Контроль и мониторинг генотоксичных примесей в ЛС является важнейшим вопросом при разработке и производстве ЛС, поскольку данные примеси могут инициировать генетические мутации, хромосомные разрывы, перестройку хромосом и способны провоцировать у человека возникновение онкологических заболеваний.

За рубежом основным документом, определяющим международные подходы к классификации, контролю и токсикологической оценке риска потенциальных генотоксичных примесей в ЛС, является руководство ICH M7³³ по оценке

²⁹ British Pharmacopoeia. London; 2022.

³⁰ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

³¹ Там же.

³² ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³³ ICH M7 (R2) Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. EMA/CHMP/ICH/83812/2013.

и контролю ДНК реактивных (мутагенных) примесей в ЛС для ограничения потенциального канцерогенного риска. Следует отметить, что руководство ICH M7 применимо не только для оценки примесей в ЛС, которые представляются с целью регистрации и проведения клинических исследований, но и для пересмотра требований к уже зарегистрированным ЛС, например при изменении процесса производства фармацевтических субстанций или ЛП. На основании руководства ICH M7 в рамках ЕАЭС подготовлено аналогичное Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска³⁴.

В июле 2018 г. стало известно о наличии в фармацевтической субстанции валсартана производства «Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко. Лтд» (Китай) потенциальной канцерогенной примеси – 5-нитрозодиметиламина (*N*-nitrosodimethylamine, NDMA)³⁵, и это привлекло внимание со стороны зарубежных регуляторных органов и производителей ЛС к необходимости контроля примеси NDMA в фармацевтических субстанциях и ЛП. В дальнейшем были проведены исследования по установлению механизмов возникновения примеси, что привело к обнаружению других примесей нитрозаминов в различных группах ЛС [6, 7]. Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)³⁶ и Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)³⁷ разработаны методики по определению нитрозаминов в ЛС, содержащих различные ДВ. Впервые в ГФ РФ включена ОФС.1.2.2.2.0031, в которой описаны методики контроля примесей нитрозаминов с использованием высокоэффективной

жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хроматографии (ГХ) с масс-спектрометрическим детектированием³⁸.

Ранее также было установлено, что при использовании спиртов (метанола, этанола, изопропанола) на стадии очистки фармацевтических субстанций, представляющих собой соли метансульфоновой, толуолсульфоновой и бензолсульфоновой кислот, образуются метиловый, этиловый и изопропиловый эфиры данных кислот, которые являются технологическими генотоксичными примесями. Для определения генотоксичных сложных эфиров метансульфоновой, толуолсульфоновой и бензолсульфоновой кислот согласно Ph. Eur.³⁹ и Фармакопее ЕАЭС⁴⁰ используют метод парофазной ГХ с квадрупольным масс-спектрометром в качестве детектора. В монографиях Ph. Eur. на указанные фармацевтические субстанции предусмотрена оценка генотоксичных примесей – сложных эфиров кислот со спиртами, образующихся в процессе получения фармацевтических субстанций, и даны ссылки на соответствующие методики определения (табл. 3).

В Фармакопее ЕАЭС включены общие фармакопейные статьи (ОФС) для определения метил-, этил- и изопропилсульфатов в активных фармацевтических субстанциях (ОФС 2.1.4.35), в метансульфоновой кислоте, являющейся исходным материалом для синтеза субстанций (ОФС 2.1.4.34) и метансульфонилхлорида в метансульфоновой кислоте (ОФС 2.1.4.36)⁴¹.

В соответствии с руководствами ICH Q3A⁴² и ICH Q3B⁴³ для оценки примесей в ЛС должны использоваться специфические и селективные методы, позволяющие определять профиль заявленных примесей. Согласно Техническому руководству по разработке монографий Европейской фармакопеи⁴⁴ предпочтительным методом контроля органических примесей в фармацевтических

³⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 23 «О Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска».

³⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>

³⁶ <https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-of-the-omcl-network?>

³⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

³⁸ ОФС.1.2.2.2.0031 Примеси N-нитрозаминов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³⁹ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁴⁰ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 № 100 (ред. от 25.10.2022) «О Фармакопее Евразийского экономического союза».

⁴¹ Там же.

⁴² ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99.

⁴³ ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

⁴⁴ Technical guide for the elaboration of monographs. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

Таблица 3. Перечень фармацевтических субстанций, для которых согласно требованиям Европейской фармакопеи⁴⁵ предусмотрено определение генотоксичных примесей

Table 3. List of active substances that should be tested for genotoxic impurities according to the European Pharmacopoeia⁴⁵

Генотоксичные (мутагенные) примеси <i>Genotoxic (mutagenic) impurities</i>	Наименования субстанций <i>Substance name</i>	Наименования монографий по анализу генотоксичных примесей <i>Monograph on testing for genotoxic impurities</i>
Метил-, этил- и изопропилметан сульфонаты <i>Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonates</i>	Бетагистина мезилат Бромокриптина мезилат Кодергокрин мезилат Дабигатрана этексилата мезилат Дефероксамина мезилат Дигидроэргокристина мезилат Дигидроэрготамина мезилат Доксазозина мезилат Иматиниба мезилат Пефлоксацина мезилата дигидрат Перголида мезилат Фентоламина мезилат Саквинавира мезилат Зипрасидона мезилата тригидрат <i>Betahistine mesylate</i> <i>Bromocriptine mesylate</i> <i>Co-dergocrine mesylate</i> <i>Dabigatran etexilate mesylate</i> <i>Deferoxamine mesylate</i> <i>Dihydroergocristine mesylate</i> <i>Dihydroergotamine mesylate</i> <i>Doxazosin mesylate</i> <i>Imatinib mesylate</i> <i>Pefloxacin mesylate dihydrate</i> <i>Pergolide mesylate</i> <i>Phentolamine mesylate</i> <i>Saquinavir mesylate</i> <i>Ziprasidone mesylate trihydrate</i>	2.5.38. Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in active substances
Метил-, этил- и изопропилбензолсульфонаты <i>Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonates</i>	Амлодипина безилат Атракурия безилат Цисатракурия безилат Клопидогрела безилат <i>Amlodipine besylate</i> <i>Atracurium besylate</i> <i>Cisatracurium besylate</i> <i>Clopidogrel besylate</i>	2.5.41. Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonate in active substances
Метил-, этил- и изопропилтолуолсульфонаты <i>Methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonates</i>	Сультамициллина тозилата дигидрат Сорафениба тозилат <i>Sultamicillin tosylate dihydrate</i> <i>Sorafenib tosylate</i>	2.5.40. Methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonate in active substances

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов / The table is prepared by the authors using regulatory documents

субстанциях является ВЭЖХ, в некоторых случаях — ГХ и капиллярный электрофорез. Применение менее точных методов анализа, например тонкослойной хроматографии (ТСХ), должно быть соответствующим образом обосновано. Перспективное использование метода ТСХ предполагается только для контроля специфицированных примесей, которые невозможно определить методами ВЭЖХ, капиллярного электрофореза и ГХ⁴⁶. Во всех остальных случаях метод ТСХ подлежит постепенной замене

на более чувствительные и селективные хроматографические методы. USP также планирует исключение метода ТСХ и других неспецифических методов (спектрофотометрических, качественных реакций и т.д.) из монографий на фармацевтические субстанции и ЛП.

Проведенный сравнительный анализ показал, что монографиями Ph. Eur.⁴⁷, USP⁴⁸ и BP⁴⁹ предусмотрены следующие способы идентификации органических примесей как в фармацевтических субстанциях, так и в ЛП:

⁴⁵ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 № 100 (ред. от 25.10.2022) «О Фармакопее Евразийского экономического союза».

⁴⁶ Technical guide for the elaboration of monographs. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

⁴⁷ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁴⁸ United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2023.

⁴⁹ British Pharmacopoeia. London; 2022.

- с использованием стандартных образцов каждой примеси или смеси, включающей несколько примесей;
- по относительным временам удерживания пиков примесей;
- с применением метода искусственного разложения стандартного образца ДВ (преимущественно в USP) или фармацевтической субстанции (преимущественно в Ph. Eur.) с целью получения примесей.

Самым достоверным и наиболее часто используемым способом идентификации примесей является применение соответствующих стандартных образцов примесей или смеси примесей. Идентификация примесей по относительным временам удерживания имеет ограничения — не используется при градиентном элюировании⁵⁰. Метод искусственного разложения как способ идентификации примесей позволяет избежать использования дорогостоящих стандартных образцов примесей, но зачастую пригоден только для идентификации продуктов деградации (образуются при разложении ДВ) и не подходит для определения технологических примесей. Данный способ встречается реже, чем остальные способы идентификации примесей.

Для количественной оценки родственных примесей методами ВЭЖХ и ГХ в фармацевтических субстанциях и ЛП используют метод внешнего стандарта или метод внутренней нормализации. В качестве внешнего стандарта могут применяться либо раствор стандартного образца примеси (предпочтительный вариант), либо раствор фармацевтической субстанции (или стандартного образца действующего вещества)⁵¹. В USP применяется метод внешнего стандарта и реже — метод внутренней нормализации. Оценка содержания органических примесей может быть проведена следующими способами:

- сравнение площадей пиков примесей (полуколичественный способ);
- расчет числового значения содержания примесей (количественный способ).

Установлено, что в ВР практически во всех монографиях на ЛП использован полуколичественный

способ для оценки примесей (методы ВЭЖХ и ГХ), тогда как в USP преимущественно применяется количественный способ. Ph. Eur. при пересмотре монографий осуществляет переход от полуколичественной оценки к количественной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подготовке фармакопейных статей на лекарственные препараты для ГФ РФ в части определения содержания органических примесей следует обратить внимание на общий подход, принятый в Фармакопее ЕАЭС, нормативно-правовых актах ЕАЭС, руководстве ICH Q3B — в лекарственных препаратах не контролировать технологические примеси синтеза фармацевтических субстанций. В связи с чем возникает необходимость указания в фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции на характер примесей — какие примеси относятся к продуктам деструкции, а какие — к технологическим.

В комбинированных лекарственных препаратах для обеспечения их качества и безопасности применения следует определять примеси каждого действующего вещества, однако такой подход имеет ограничения и не часто реализуется для лекарственных препаратов, включенных в ведущие зарубежные фармакопеи.

Установлена необходимость включения в ГФ РФ методик контроля генотоксичных примесей: сложных эфиров метансульфоновой, толуолсульфоновой и бензолсульфоновой кислот со спиртами, которые образуются при получении фармацевтических субстанций в виде соответствующих солей.

Основное направление совершенствования методического подхода к контролю органических примесей заключается в использовании стандартных образцов примесей и в необходимости количественной оценки их содержания. Поскольку фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции ГФ РФ гармонизируются с Ph. Eur., становятся актуальными вопросы подготовки стандартных образцов примесей, в том числе содержащих несколько примесей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Misra B, Thakur A, Mahata PP. Pharmaceutical impurities: a review. *Int J Pharm Chem*. 2015;5(7):232–9.
2. Олефир ЮВ, Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Сенченко СП, Зайцев СА, Бармин АВ. Стандартизация фармацевтиче-

ских субстанций по разделу «Чистота». *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(8):56–60.

<https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-8-56-60>

Olefir YuV, Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Senchenko SP,

⁵⁰ Technical guide for the Elaboration of monographs European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

⁵¹ ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

- Zaitsev SA, Barmin AV. Standardization of drug substances according to the Purity section. *Pharm Chem J*. 2018;52(8):744–8.
<https://doi.org/10.1007/s11094-018-1891-5>
3. Bhavyasri K, Vishnumurthy KM, Rambabu D, Sumakanth M. ICH guidelines – “Q” series (quality guidelines) – a review. *GSC Biol Pharm Sci*. 2019;6(3):89–106.
<https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.6.3.0034>
4. Матвеева ОА, Ковалева ЕЛ. Определение органических примесей в комбинированных лекарственных препаратах. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(2):30–3.
<https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-2-30-33>
Matveeva OA, Kovaleva EL. Determination of organic impurities in combination drugs. *Pharm Chem J*. 2017;51(2):126–9.
<https://doi.org/10.1007/s11094-017-1570-y>
5. Ковалева ЕЛ. Стандартизация фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «таблетки». М.: Гриф и К; 2012.
Kovaleva EL. *Standardisation of active substances and medicinal products in tablet form*. Moscow: Grif i K; 2012 (In Russ.). EDN: UVDXJD
6. Хорольский МД, Чапленко АА, Власов АМ, Масленникова НВ, Раменская ГВ. Примеси нитрозаминов в лекарственных препаратах: пути образования и механизмы токсического действия. *Медицина*. 2019;7(4):12–24.
Khorolskiy MD, Chaplenko AA, Vlasov AM, Maslennikova NV, Ramenskaya GV. Nitrosamine impurities in drugs: pathways of formation and mechanisms of toxic action. *Medicine*. 2019;7(4):12–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-4-12-24>
7. Snodin DJ. Mutagenic impurities in pharmaceuticals: a critical assessment of the cohort of concern with a focus on N-nitrosamines. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2023;141:105403.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105403>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.А. Матвеева – написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей рукописи; Е.Л. Ковалева – разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.А. Пономаренко – систематизация и анализ нормативных требований.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Oksana A. Matveeva drafted and edited the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work and its integrity. Elena L. Kovaleva conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Anna A. Ponomarenko collated and analysed the regulatory requirements.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеева Оксана Анатольевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Пonomаренко Анна Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3829-6225>

Поступила 02.10.2023

После доработки 05.02.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Oksana A. Matveeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Anna A. Ponomarenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3829-6225>

Received 2 October 2023

Revised 5 February 2024

Accepted 12 February 2024



А.И. Губенко 
О.Ю. Иванова  

Рекомендации по разработке лекарственных препаратов для неспецифической химиопрофилактики гриппа

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

✉ Иванова Ольга Юрьевна; ivanovaou@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Эволюционирование вируса гриппа влечет за собой постепенное снижение эффективности современных противовирусных лекарственных препаратов (ЛП), что обуславливает необходимость разработки новых методов профилактики, выявления, контроля и лечения гриппа, в том числе более эффективных вакцин и противовирусных ЛП. В Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе отсутствуют документы, регламентирующие проведение клинических исследований ЛП для профилактики гриппа, и необходима разработка соответствующих рекомендаций.

ЦЕЛЬ. Анализ основных регуляторных подходов, применяемых к доклинической и клинической разработке лекарственных средств для профилактики гриппа в Российской Федерации, Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), Европейском союзе и США.

ОБСУЖДЕНИЕ. Обоснована значимость неспецифической химиопрофилактики гриппа для снижения риска неблагоприятных исходов заболевания. Проанализированы основные этапы доклинической разработки ЛП для профилактики гриппа и возможный вклад этих исследований в планирование клинического этапа разработки. Показано, что при разработке программы доклинических и клинических исследований ЛП для профилактики гриппа необходимо прежде всего учитывать требования отечественных правил надлежащей клинической практики и руководства ЕАЭС по общим вопросам клинических исследований. Особое внимание уделено разработке дизайнов клинических исследований, используемых в мировой практике, возможным вариантам проведения исследований, особенностям популяций исследований и формированию групп исследований, а также выбору первичных и вторичных конечных точек исследований.

ВЫВОДЫ. Предложены подходы к клинической разработке и проведению клинических исследований ЛП для профилактики гриппа с учетом действующих в Российской Федерации юридических норм и принятой клинической практики. Данные рекомендации позволят обеспечить получение качественных данных об эффективности и безопасности разрабатываемых препаратов, их использование приведет к ускорению ввода в медицинскую практику новых препаратов для профилактики гриппа.

Ключевые слова: грипп; клинические исследования; доклинические исследования; клиническая разработка; химиопрофилактика гриппа; противовирусные препараты

Для цитирования: Губенко А.И., Иванова О.Ю. Рекомендации по разработке лекарственных препаратов для неспецифической химиопрофилактики гриппа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(2):228–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-228-240>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© А.И. Губенко, О.Ю. Иванова, 2024

Anna I. Gubenko 
Olga Yu. Ivanova  

Recommendations for the Clinical Development of Medicinal Products for Non-specific Influenza Chemoprophylaxis

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

✉ Olga Yu. Ivanova; ivanovaou@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The evolution of the influenza virus has led to a gradual decrease in the effectiveness of current antivirals. Better methods of prevention, detection, control, and treatment of influenza are needed, including more effective vaccines and antivirals. At the moment, the Russian Federation and the Eurasian Economic Union lack documents regulating the conduct of clinical trials of medicinal products for influenza prevention and require that guidelines should be developed for the matter.

AIM. The authors aimed to analyse the main regulatory approaches to preclinical and clinical development programmes for medicinal products for influenza prevention in the Russian Federation, the Eurasian Economic Union (EAEU), the European Union, and the United States of America.

DISCUSSION. This review substantiates the importance of non-specific influenza chemoprophylaxis in reducing the risk of adverse outcomes of the disease. The authors analysed the main stages of preclinical development of medicinal products for influenza prevention and the potential contribution of preclinical studies to the planning of clinical trials. When developing preclinical and clinical programmes for medicinal products for influenza prevention, it is necessary, first of all, to take into account the requirements of the national good clinical practice guidelines and the EAEU guidelines for clinical trials in general. This article pays particular attention to the clinical trial designs used internationally, the possible options for their implementation, the characteristics of study populations, the formation of study groups, and the selection of primary and secondary endpoints.

CONCLUSIONS. The article proposes approaches to planning and conducting clinical trials of medicinal products for the prevention of influenza, taking into account the specifics of legal norms and clinical traditions of Russian practice. These recommendations will ensure high-quality data on the effectiveness and safety of investigational medicinal products and accelerate the introduction of new effective medicinal products for influenza prevention into medical practice.

Keywords: influenza; clinical trials; preclinical studies; clinical development; influenza chemoprophylaxis; antiviral medicinal products

For citation: Gubenko A.I., Ivanova O.Yu. Recommendations for the clinical development of medicinal products for non-specific influenza chemoprophylaxis. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):228–240. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-228-240>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — острая высококонтагиозная респираторная инфекция, характеризующаяся массовым распространением, сопровождается лихорадкой, интоксикацией и поражением респираторного тракта¹. Заболевание гриппом представляет серьезную проблему для об-

щественного здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире с сезонным гриппом связано около 3–5 млн случаев тяжелых заболеваний и 290–650 тыс. случаев летального исхода от респираторных заболеваний².

¹ Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

² Influenza seasonal. WHO; 2023. <https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal>

Профилактические меры, предпринятые для борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020 г., привели к значительному снижению циркуляции вирусов сезонного гриппа человека, поскольку механизмы передачи вируса гриппа и вируса SARS-CoV-2 одинаковы. Однако по мере снятия антиковидных ограничений вирус гриппа возвращается в человеческую популяцию.

По данным исследований [1], грипп распространяется быстрее, чем COVID-19, что связано с более коротким инкубационным периодом и более коротким промежутком времени между последовательными случаями заболевания. Особое место вируса гриппа среди других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) обусловлено его высокой изменчивостью. Известно, что в основе эпидемических вспышек заболеваемости гриппом лежит антигенный дрейф вируса, а в основе пандемий — антигенный шифт [2].

Для улучшения контроля за заболеваемостью гриппом ВОЗ разработала Глобальную стратегию для борьбы с гриппом на 2019–2030 гг.³ Главные цели стратегии заключаются в разработке методов профилактики сезонного гриппа, минимизации рисков возникновения зоонозного гриппа, смягчении последствий пандемии гриппа. Также в стратегию борьбы с гриппом входит разработка новых препаратов для лечения и профилактики гриппа.

В последнее время в связи с ростом заболеваемости гриппом отмечается увеличение количества протоколов клинических исследований (КИ) препаратов для лечения и профилактики гриппа. При рассмотрении представленных протоколов зачастую не соблюдаются общие принципы составления программ КИ, не учитываются существующие рекомендации по разработке препаратов по профилактике и лечению гриппа⁴, что приводит к внесению значительных изменений в разрабатываемый протокол, дополнительным затратам разработчиков, изменениям дизайнов и даже заявляемых программ клинических исследований.

Цель работы — анализ основных регуляторных подходов, применяемых к доклинической и клинической разработке лекарственных средств для профилактики гриппа в Российской

Федерации, Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС), Европейском союзе и США.

На основании проведенного анализа будут предложены подходы к клинической разработке и проведению клинических исследований лекарственных препаратов (ЛП) для профилактики гриппа с учетом специфики нормативно-правового регулирования и особенностей проведения доклинических и клинических исследований в Российской Федерации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Неспецифическая химиопрофилактика гриппа

Профилактику гриппа можно разделить на специфическую и неспецифическую. Специфическая профилактика гриппа начинается в предэпидемический период и подразумевает проведение вакцинации, которая рекомендована всем лицам, не имеющим противопоказаний [3, 4]. По данным ВОЗ, вакцинация против вируса гриппа позволила значительно снизить ежегодную заболеваемость гриппом⁵ [5–8]. Эффективность вакцинации против гриппа, а также уменьшение рисков осложнений гриппа, таких как сердечно-сосудистые осложнения и сердечно-сосудистая смертность, подтверждены исследованиями [9–11]. Согласно рекомендациям⁶, для специфической профилактики гриппа используют противогриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства, зарегистрированные на территории Российской Федерации и приготовленные из эпидемически актуальных штаммов вируса, рекомендуемых ВОЗ.

Однако проведение вакцинации не всегда позволяет обеспечить должную защиту населения по нескольким причинам. Наиболее частыми из них могут быть неполный охват населения вакцинацией, антигенное несоответствие между циркулирующими вирусами и вакцинными штаммами⁷, возникновение неадекватной реакции на вакцинацию в группах высокого риска, включая пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом, также может наблюдаться низкая иммуногенность у лиц старшего возраста [2, 12–15].

Из-за низкой осведомленности о профилактике заболеваемости гриппом, особенно в группах высокого риска, проведения одной только

³ Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019.

⁴ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

⁵ Юшук НД, Венгеров ЮЯ, ред. Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.

⁶ Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

⁷ Influenza seasonal. WHO; 2023. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines effectiveness: how well the flu vaccines work? Questions and answers. <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm>

профилактической вакцинации против гриппа недостаточно [16, 17]. В дополнение к вакцинам в качестве неспецифической химиопрофилактики применяются ЛП, которые могут способствовать профилактике гриппа, а также использоваться для лечения больных гриппом. Своевременное применение противовирусных ЛП позволяет подавить репликацию и передачу вируса, уменьшить интенсивность и сократить длительность проявления симптомов, а также у лиц снизить вероятность летального исхода [18].

Применение противовирусных ЛП является важной мерой профилактики гриппа в период роста заболеваемости гриппом, при возникновении пандемий, выявлении новых штаммов вируса гриппа, в случае отсутствия своевременной вакцинопрофилактики, снижения иммунитета, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также пожилого и старческого возраста.

Неспецифическая химиопрофилактика возможна в двух вариантах: экстренная внутриочаговая и внеочаговая (плановая), рассчитанная на немедленное противовирусное действие химиопрепаратов, препаратов интерферона, индукторов интерферона, и сезонная, проводимая в предэпидемический период с целью повышения резистентности организма человека к респираторным вирусам во время максимальной вероятности заболевания.

Согласно рекомендациям⁸, внутриочаговую профилактику проводят среди лиц, находившихся в непосредственном контакте с больными, в семьях, квартирах, больничных палатах (эпидемических очагах). Химиопрофилактика лицам после контакта с больным гриппом проводится с целью немедленного противовирусного действия и с целью повышения резистентности организма [3, 4, 6]. Продолжительность внутриочаговой профилактики колеблется от 2 сут при прекращении контакта с источником инфекции до 5–7 сут, если контакт сохраняется. Внеочаговую профилактику проводят среди непривитых, а также среди групп пациентов с повышенным риском заражения гриппом и с высоким риском неблагоприятных исходов заболевания. При этом следует отметить, что химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа⁹.

В настоящее время Европейским агентством по лекарственным средствам (European

Medicines Agency, EMA) одобрено три класса противовирусных ЛП для лечения и профилактики гриппа: ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы ионных каналов М2 (адамантаны) и ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы балоксавир марбоксил [18].

В Российской Федерации согласно рекомендациям¹⁰ для неспецифической химиопрофилактики рекомендовано избирательное (у определенной категории лиц) применение ЛП прямого противовирусного действия (осельтамивир, занамивир, балоксавир марбоксил, умифеновир) после контакта с больным гриппом или в эпидемический сезон с целью экстренной и плановой химиопрофилактики [7, 19–23]. Также рекомендовано использование интерферонов [24–27] или иммуностимуляторов (кагоцел, тилорон, оксодигидроакридинилацетат натрия, меглюмина-акридонатацетат, азоксимера бромид)¹¹.

Следует отметить, что стремительное эволюционирование вируса гриппа приводит к постепенному снижению эффективности современных противовирусных ЛП. Сформировавшаяся резистентность вирусов гриппа к ЛП требует создания новых противовирусных средств. Решение проблемы резистентности стало важной задачей при разработке профилактических и терапевтических средств против вируса гриппа следующего поколения. Были обнаружены вирусы, устойчивые ко всем одобренным противовирусным ЛП против гриппа, что может привести к негативным клиническим последствиям применения этих препаратов у пациентов [28, 29]. Также отмечается распространение штаммов вируса гриппа, устойчивых к определенным классам противовирусных препаратов, при этом данная устойчивость прослеживается и в странах, где данные классы ЛП применялись редко или не применялись [30]. Такие результаты вызывают особую обеспокоенность, так как позволяют предположить распространение устойчивых вирусов за пределами географической области применения этих препаратов.

Вышеперечисленные факты побуждают мировое научное сообщество к разработке новых лекарственных средств для профилактики гриппозной инфекции, которые не только позволят преодолеть резистентность, но и смогут повысить эффективность лечения инфекции гриппа на более поздних сроках заболевания [18].

⁸ Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

¹¹ Там же.

В настоящий момент сохраняется актуальность разработки и поиск ЛП с новым механизмом действия, что позволит расширить круг потенциальных способов профилактики гриппа и, возможно, снизить вероятность возникновения резистентности в результате их применения.

При разработке программы доклинических и клинических исследований препаратов для профилактики гриппа, а также протоколов КИ необходимо учитывать прежде всего требования Правил надлежащей клинической практики¹² и Руководства по общим вопросам клинических исследований¹³.

Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) было разработано руководство по проведению доклинических и клинических исследований новых ЛП для лечения и профилактики гриппа¹⁴, которое уже более 10 лет применяется во всем мире при изучении и составлении протоколов КИ для данных препаратов. В настоящее время руководство сохраняет свою актуальность, так как учитывает основные механизмы патогенеза заболевания гриппом, условия его распространения, актуальные требования к доклинической и клинической разработке ЛП и ее основным параметрам, дизайнам исследования, выбору групп пациентов, конечным точкам и другим критичным характеристикам протоколов КИ.

Доклиническая разработка: общие подходы

Разработчики потенциального ЛП для профилактики гриппа должны изучить механизм действия препарата и его противовирусную активность с использованием нескольких типов, подтипов и штаммов вируса гриппа, полученных от человека с клиническими симптомами заболевания, или животных, которые могут служить источниками новых клинически значимых штаммов¹⁵.

В Российской Федерации рекомендации по изучению специфической противовирусной активности в отношении вирусов гриппа содер-

жатся в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств¹⁶. В Руководстве изложена информация по основным методам изучения специфической противовирусной активности *in vitro* и *in vivo*.

В Руководстве FDA¹⁷ представлена информация по особенностям доклинической разработки ЛП для лечения и профилактики гриппа.

Например, следует учесть, что для ЛП с механизмом действия, отличным от прямого противовирусного действия, следует проводить исследования на культуре клеток, а также биохимические и генетические исследования в дополнение к исследованиям токсичности на животных (например, использование нокаутных мышей, исследования связывания с рецептором и анализ гомологичности аминокислотной последовательности). Различные механизмы действия ЛП могут влиять на выбор видов исследований, необходимых для изучения соотношения «польза–риск» (например, возможное влияние иммуномодулирующих ЛП на течение заболевания у пациентов с ранее существовавшими нарушениями иммунного статуса)¹⁸.

Длительность курса профилактического применения препарата и возможность назначения нескольких курсов профилактики в период регистрации заболеваемости гриппом должны учитываться при определении характера и длительности доклинических исследований по изучению безопасности. Если препарат показан для профилактики гриппа, целесообразно провести исследования канцерогенности на крысах и мышах, как для ЛП, применяемых повторяющимися курсами¹⁹.

Результаты исследований на животных могут дать дополнительную информацию для последующей разработки КИ. Необходимо принимать во внимание, что в целом экспериментальные модели с использованием животных не в полной мере охарактеризованы или не позволяют сделать надежный прогноз в отношении эффективности изучаемого препарата для профилактики гриппа.

¹² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

¹³ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

¹⁴ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.

¹⁷ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

¹⁸ Там же.

¹⁹ Там же.

При прогнозировании результатов КИ в сезон циркуляции новых штаммов вируса гриппа ценность результатов предыдущих КИ, полученных в сезон циркуляции других штаммов вируса, сомнительна. Также неясно, будут ли данные, полученные в исследованиях на животных с новым преобладающим штаммом вируса, полезнее, чем данные КИ, полученные в сезон циркуляции других штаммов вируса. Кроме того, штамм вируса гриппа, используемый в исследованиях на животных, может существенно отличаться от штамма, который в дальнейшем вызовет эпидемию или пандемию у человека. Таким образом, исследования на животных, зараженных вирусом, не заменяют КИ²⁰.

Изучение противовирусной активности *in vitro*

В настоящее время многие препараты претендуют на роль противовирусных, таковыми не являясь. Поэтому установление механизма действия и выявление его мишени принципиально важно для любого противовирусного препарата и лежит в основе его доказательной базы [31]. Например, согласно требованиям FDA для получения разрешения на КИ препарата как противовирусного средства необходимым условием является предоставление данных о вирус-специфической мишени и механизме действия²¹.

Сначала оценивают противовирусную активность исследуемого ЛП в тестах на культуре клеток, а затем, на основании результатов этих тестов, оценивают активность ЛП *in vivo* в моделях гриппа на животных. Разработчикам ЛП может потребоваться оценка способности исследуемого препарата усиливать репликацию других патогенов, включая другие респираторные вирусы и бактерии, которые вызывают заболевание, схожее по клинической симптоматике с гриппом, или вызывают его осложнения²².

Исследования с использованием клеточных культур и животных не являются заменой КИ, однако они позволяют внести ценный вклад в разработку дизайна КИ, включая определение режима дозирования и мониторинга резистентности, могут быть полезными при обобщении результатов КИ и могут быть использованы для:

- изучения активности исследуемого ЛП в отношении различных штаммов вируса гриппа, включая новые штаммы;

- оценки влияния количества вирусного инокулята на экспозицию вируса гриппа;
- сравнения режимов дозирования и путей введения ЛП;
- определения концентрации действующего вещества исследуемого ЛП в соответствующих органах и тканях;
- исследования зависимости «доза–эффект»;
- изучения активности ЛП в организме хозяина со сниженным иммунитетом;
- оценки резистентности и трансмиссивности вируса;
- оценки длительности лечения по отношению ко времени появления клинических симптомов заболевания²³.

Изучение противовирусной активности *in vivo*

План исследований на животных должен включать дополнительную информацию о выборе, обосновании и характеристике экспериментальной модели, а также подробную информацию о естественном развитии заболевания на выбранной модели и предлагаемом дизайне исследования. При планировании исследований на животных разработчики ЛП должны учитывать такие факторы, как релевантность штамма вируса и необходимость адаптации вируса к организму хозяина, особенности естественного развития заболевания у экспериментального животного, влияние дозы ЛП и времени приема, а также доступную информацию, позволяющую связать данные, полученные на животных, с информацией о зависимости «доза–эффект» у человека и о возможных исходах заболевания²⁴.

Вирусологическая оценка и мониторинг резистентности являются неотъемлемой частью разработки ЛП для лечения гриппа. Разработчики ЛП должны запланировать вирусологическую оценку во время проведения доклинических исследований и КИ в течение всего процесса разработки.

Существует достаточное количество моделей животных, имеющих свои преимущества и недостатки для изучения потенциальных препаратов против вируса гриппа. При этом выбор модели будет зависеть как от предполагаемого механизма действия препарата, его фармакологических свойств, так и от требований к результатам исследований и возможности конкретной модели продемонстрировать этот результат [32, 33].

²⁰ Там же.

²¹ FDA-2005-D-0282 Guidance for industry. Antiviral product development, conducting and submitting virology studies to the agency. FDA; 2006.

²² FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

²³ Там же.

²⁴ Там же.

Таким образом, при планировании программы доклинического изучения специфической активности и механизма действия ЛП необходимо провести критический анализ всей доступной литературы с учетом особенностей разрабатываемого ЛП. Следует учесть, что в досье ЛП для экспертизы с целью получения разрешения на проведение КИ должны быть, в том числе, представлены научное обоснование программы доклинических исследований ЛП, обоснование выбора экспериментальной модели исследования и (или) тест-систем с учетом проведенного анализа литературы, а также интерпретация полученных результатов доклинических исследований²⁵.

Клиническая разработка препаратов для профилактики гриппа

В большинстве случаев необходимо проведение полной программы клинической разработки препарата, включающей исследования I–III фаз, изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата, исследования по подбору доз, подтверждению безопасности и эффективности препарата.

Следует помнить о влиянии типа препарата (например, оригинальный, биологический, комбинированный, гибридный) на требуемый объем КИ. Так, для комбинированных ЛП существуют отдельные рекомендации по разработке²⁶ в зависимости от имеющихся данных по отдельным компонентам ЛП.

Программа КИ ЛП для профилактики гриппа включает исследования в общей популяции после регистрации и определения циркулирующих штаммов вируса гриппа, а также у совместно проживающих лиц при документально подтвержденном контакте с пациентом в случае лабораторно подтвержденного или клинически предполагаемого заболевания²⁷.

Предполагаемая интенсивность воздействия (длительность контакта с индексным случаем и вирулентность возбудителя) может повлиять как на размер выборки, так и на оценку риска и пользы таких исследований. Например, лица,

контактировавшие с заболевшими при совместном проживании, могут подвергаться большему риску заражения, чем случайно выбранные лица из общей популяции²⁸.

Дизайн клинических исследований

В популяциях, в которых профилактика гриппа не считается обязательной, можно рассмотреть проведение стандартных плацебо-контролируемых исследований.

Частота выявления гриппа с клиническими симптомами в группах плацебо может сильно различаться в зависимости от времени года и популяции КИ, при этом количество регистрируемых случаев заболевания в любой группе может быть небольшим. Наличие предшествующей вакцинации и изменения циркулирующих штаммов вируса также могут влиять на количество наблюдаемых случаев гриппа с клинической симптоматикой. Небольшое количество регистрируемых случаев заболевания гриппом и, как следствие, большие доверительные интервалы при сравнении результатов в различных группах могут затруднить оценку эффективности нового ЛП²⁹. Например, если сравниваются два активных ЛП и наблюдается небольшое количество случаев заболевания гриппом или их отсутствие, этот результат может указывать на схожие эффекты двух препаратов или на отсутствие роста заболеваемости гриппом, из-за чего будет трудно сделать вывод о наличии не меньшей эффективности у изучаемого препарата.

Наиболее предпочтительным дизайном КИ по профилактике гриппа у лиц при совместном проживании является следующий:

- 1) все первичные пациенты (индексные пациенты) с наличием клинической симптоматики получают одинаковую терапию (т.е. ни один из них не принимает какой-либо активный ЛП, или все принимают один и тот же ЛП, или все получают терапию определенным альтернативным способом);
- 2) затем совместно проживающих лиц рандомизируют в группу исследуемого препарата или группу контроля (например, плацебо),

²⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.08.2017 № 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов».

²⁶ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 02.09.2019 № 25 «О Руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов».

²⁷ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

²⁸ Там же.

²⁹ Там же.

таким образом, все вышеуказанные лица получают либо один и тот же ЛП, либо препарат сравнения³⁰.

Однако этот дизайн не позволяет получить информацию о том, может ли терапия первичного пациента (индексный случай) сама по себе уменьшить вторичную передачу вируса, а также о возможной взаимосвязи между снижением профилактического эффекта вследствие мутации вируса или возникновением резистентного штамма у индексного пациента.

Чтобы ответить на вопросы, касающиеся передачи вируса гриппа, можно использовать исследование с четырехфакторным дизайном, в котором как первичные (индексные) случаи, так и случаи контакта совместно проживающих лиц рандомизируются в группы либо для получения терапии, либо плацебо. В качестве альтернативы спонсоры могут рассмотреть возможность проведения двух или более отдельных исследований с различным дизайном в зависимости от значимости каждого из этих факторов для конкретного исследуемого препарата³¹.

Так, существуют три возможных варианта дизайна:

- 1) индексные пациенты получают противогриппозную терапию, при этом все случаи контакта совместно проживающих лиц рандомизируются для получения одного и того же варианта терапии: либо плацебо, либо исследуемого препарата;
 - 2) индексные пациенты получают противогриппозную терапию, при этом все контактные случаи рандомизируются для различных видов лечения, которые могут быть плацебо или исследуемым препаратом;
 - 3) проводятся исследования с факторным дизайном с участием четырех групп пациентов, заболевания которых представляют собой все четыре комбинации случаев — исходных (леченых или нелеченых) и контактных (леченых или нелеченых):
- индексные пациенты получают противогриппозную терапию, все контактные лица получают профилактическую терапию (с исследуемым препаратом);
 - индексные пациенты получают противогриппозную терапию, все контактные лица получают плацебо;
 - индексные пациенты не получают противогриппозную терапию, все контактные лица

получают профилактическую терапию (с исследуемым препаратом);

- индексные пациенты не получают противогриппозную терапию, все контактные лица получают плацебо.

Второй вариант дизайна является менее предпочтительным (статистически менее мощным для подтверждения профилактического эффекта ЛП), чем первый, если лечение индексного пациента снижает риск заражения вирусом гриппа контактных лиц.

Третий дизайн рекомендуется использовать, если требуется оценить пользу от лечения индексного пациента и влияние на риски заражения контактного лица; и (или) профилактики для контактного лица.

При исследованиях в популяции совместно проживающих лиц вся популяция является как рандомизированной единицей, так и единицей для анализа. При первичном анализе эффективности ЛП следует сравнить в группах количество (%) совместно проживающих лиц, среди которых по крайней мере у одного из рандомизированных контактных лиц развилось лабораторно подтвержденное заболевание гриппом с клинической симптоматикой. Таким образом, если одно контактное лицо в популяции становится инфицированным с симптомами, популяция считается инфицированной. Если ни одно из контактных лиц не инфицируется, популяция считается неинфицированной. Вторичные параметры эффективности (конечные точки) также позволяют сравнить процент контактных случаев с лабораторно подтвержденным гриппом с клинической симптоматикой в группах активного лечения и плацебо.

Так, согласно метаанализу четырех КИ, проведенных у группы совместно проживающих лиц, была продемонстрирована возможность дать в подобных исследованиях оценку профилактической эффективности изучаемых препаратов [34].

Популяция исследования

Выбор популяции для проведения КИ необходимо проводить в соответствии с требованиями Руководства по общим вопросам клинических исследований³², согласно которому в КИ I фазы следует включать здоровых добровольцев, дальнейшие фазы исследования должны быть продолжены с участием целевой популяции.

³⁰ Там же.

³¹ Там же.

³² Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

Примеры популяций в КИ ЛП для профилактики гриппа, каждое из которых имеет свой собственный дизайн и особенности анализа, включают популяцию совместно проживающих лиц и популяцию здоровых взрослых³³.

В исследованиях при участии здоровых взрослых субъекты должны проходить скрининг в начале сезона гриппа и рандомизироваться в контрольные или основные профилактические группы при появлении эпидемиологического сигнала (заранее определенного в протоколе) о начале эпидемии гриппа в целевой популяции или в более крупном сообществе.

При выборе в качестве исследуемой популяции группы совместно проживающих лиц соответствующих возрастных категорий следует заблаговременно определить ее характеристики, например по возрасту, локации, и провести клинико-лабораторное обследование, также позволяющее охарактеризовать данную группу. Когда в обследованной популяции сообщается об индексном случае, эту популяцию следует рандомизировать в одну из групп лечения³⁴.

Также следует помнить о необходимости проведения КИ у особых групп пациентов. Так, в программе клинических исследований КИ зарегистрированных препаратов для профилактики гриппа имеются отдельные исследования у детей и пожилых пациентов [35]. В ряде исследований отдельно изучался профилактический прием ЛП против гриппа у пациентов детского возраста с бронхиальной астмой, у которых были выявлены существенные отличия в эффективности этой группы препаратов по сравнению с основной популяцией [35, 36].

Для возможности экстраполяции показаний по профилактике от взрослой популяции на педиатрическую необходимо проводить адекватные и хорошо контролируемые исследования с конечными точками, отражающими клиническую эффективность, а также полную оценку безопасности применения ЛП. Исследования только фармакокинетики и безопасности будет недостаточно для расширения показаний к применению ЛП у детей, особенно в возрасте до 12 лет. Эффективность противовирусных ЛП у детей не может быть экстраполирована на основе данных, полученных в ходе исследований у взрослых, поскольку:

- предшествующий контакт с инфекцией и состояние иммунной системы у взрослых могут

иначе, чем у детей, влиять на течение заболевания гриппом и реакцию организма на лечение;

- выделение вируса может различаться в детской и взрослой возрастных группах³⁵.

Критерии включения

Критерии включения в КИ препаратов для профилактики гриппа должны полностью отражать популяцию, в которой в дальнейшем планируется применение ЛП. Большинство КИ должны проводиться на здоровых взрослых добровольцах. Также отдельная программа КИ может быть разработана для совместно проживающих лиц, учащихся³⁶.

Конечные точки эффективности

Общие вопросы. Следует учитывать, что вирусологическое обследование также может служить методом подтверждения достижения конечных точек в КИ ЛП для профилактики гриппа. Для более детального анализа может потребоваться идентификация конкретных подтипов и штаммов вируса.

Разработчики должны валидировать методики количественного посева и количественного анализа методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (ОТ-ПЦР), применяемым в лабораториях исследовательских центров для оценки взаимосвязи между вирусной нагрузкой (включая бессимптомное выделение) и фактом вторичной передачи инфекции. Разработчики также должны предоставить данные в отношении циркулирующих в настоящее время штаммов, чтобы подтвердить возможность применения выбранной методики в своих исследованиях³⁷.

Профилактика. Первичной конечной точкой в КИ ЛП для профилактики гриппа должно быть число лабораторно подтвержденных случаев заболевания гриппом с клинической симптоматикой. Для выявления таких случаев заболевания должны использоваться дневники пациентов (для регистрации клинических симптомов) совместно с лабораторными данными, полученными серологическими и культуральными методами исследования или методом амплификации нуклеиновых кислот. Актуальность данной конечной точки подтверждается результатами многих проведенных клинических исследований [23, 34, 37, 38].

³³ FDA-2009-D-0044 Guidance for industry. Influenza: developing drugs for treatment and/or prophylaxis. FDA; 2011.

³⁴ Там же.

³⁵ Там же.

³⁶ Там же.

³⁷ Там же.

Значимой вторичной конечной точкой является число случаев заболевания с гриппоподобными симптомами (с лабораторным подтверждением или без него). В ряде исследований в качестве вторичных конечных точек использовались оценка клинических симптомов в случае заболевания гриппом, их интенсивность, случаи возникновения нежелательных реакций после приема исследуемого ЛП [34–36].

Однако использование в качестве вторичной конечной точки числа пациентов с симптомами гриппа без его лабораторного подтверждения может привести к учету других заболеваний из группы ОРВИ с симптомами, сходными с гриппом, которые не чувствительны к ЛП против вируса гриппа, что предположительно уменьшит эффективность терапии.

Рекомендуется также проведение анализа вторичных параметров эффективности, посредством которого сравнивают профилактический эффект у всех пациентов (как с симптомами, так и без симптомов) при лабораторном подтверждении наличия вируса гриппа. Однако клиническая польза от приема ЛП для предотвращения бессимптомной инфекции неясна, поскольку целью профилактики гриппа является предотвращение заболевания с клинической симптоматикой, а не только бессимптомная сероконверсия, выявленная лабораторно.

С одной стороны, инфицированные лица при отсутствии клинической симптоматики могут выделять и передавать вирус, несмотря на прием ЛП для профилактики, что может привести к заражению других лиц. С другой стороны, бессимптомная инфекция может обеспечить защиту от заболевания, если новое инфицирование происходит после того, как субъекты прекратили профилактический прием ЛП.

В дополнение к основной цели профилактики заболевания гриппом с клинической симптоматикой важно установить, протекает ли заболевание в более легкой форме у лиц, у которых оно развивается во время профилактического лечения, по сравнению с лицами, не получающими его. Этот результат затруднительно оценить в большинстве исследований по профилактике из-за относительно небольшого числа случаев регистрации заболевания гриппом среди лиц, получающих активные противовирусные ЛП. Тем не менее, если при планировании протокола КИ предусмотреть сбор данных о симптомах, такое сравнение степени тяжести заболевания

позволит получить дополнительную информацию об эффективности ЛП³⁸.

Процедуры и сроки оценки результатов

Исследования ЛП для профилактики гриппа должны включать достаточно длительный период наблюдения за пациентами для выявления рецидива заболевания или отдельных симптомов после временного улучшения, поздних побочных эффектов или возникновения резистентности. Протоколы КИ должны включать частую самооценку состояния самим пациентом (например, с использованием дневника пациента), наряду с исследовательскими оценками, проводимыми с меньшей частотой или по результатам самооценки. Самооценка состояния пациентом должна продолжаться до разрешения всех клинических признаков и симптомов. Для выявления сероконверсии (увеличения титра антител к вирусу гриппа в 4 или более раз по сравнению с исходным) следует использовать стандартизированные методы и оценить степень влияния исследуемого ЛП для профилактики гриппа на титр антител.

Определение подтипа и генотипа вируса может быть важно для изучения взаимосвязи между типом вируса и эффективностью терапии, а также для выявления источников передачи вируса в исследованиях ЛП для профилактики гриппа³⁹.

Особенности статистической обработки результатов исследований

Статистическая мощность в профилактических исследованиях зависит от ожидаемой и фактической частоты случаев лабораторно подтвержденного заболевания гриппом с клинической симптоматикой, а не от количества включенных субъектов. Поскольку заболеваемость гриппом непредсказуемо варьируется от года к году, количество субъектов, участвующих в исследованиях по профилактике гриппа в течение одного сезона гриппа, может привести к меньшему, чем ожидаемое, количеству заболеваний гриппом. Рекомендуется отслеживать общее число случаев гриппа, чтобы определить, меньше ли оно, чем ожидалось. Целесообразно продолжить исследование при повторной регистрации заболеваемости гриппом, если показатели заболеваемости гриппом низкие, даже если такое продолжение изначально не было указано в протоколе. Не следует проводить раскрытие результатов в конце первого сезона, если общее число случаев заболевания гриппом на тот момент все еще недостаточно.

³⁸ Там же.

³⁹ Там же.

Для исследований по профилактике основной анализ и расчеты мощности могут основываться на отношении шансов или относительном риске, сравнивая «неудачи профилактики» (т.е. случаи лабораторно подтвержденного заболевания гриппом с клинической симптоматикой) между группами лечения. Поскольку случаи «неудач профилактики», как правило, немногочисленны в группах активной профилактики, для выводов следует использовать точные статистические тесты вместо аппроксимационных.

В исследованиях по профилактике представляется важным сведение к минимуму отсутствующих данных. Исследователи должны тщательно собирать данные всех субъектов, получающих или не получающих назначенное лечение, независимо от того, завершили они исследование или были исключены из него. Если субъект недоступен для оценки после того, как исследователь исчерпал все возможные средства, необходимо собрать и задокументировать следующую информацию: статус субъекта (например, жив он или нет), описание субъекта, характер симптомов и нежелательных явлений, а также данные об общем самочувствии.

Субъекты, у которых в течение нескольких дней отсутствуют данные в дневнике самонаблюдения (т.е. менее 1 недели), и субъекты с отрицательными данными лабораторного обследования на вирус гриппа, которые пропускают последующую серологическую оценку, должны быть определены как «отсутствующие данные».

Субъекты с отсутствующими данными, проживающие совместно, при первичном анализе учитываются как не имеющие лабораторно подтвержденного гриппа с клинической симптоматикой. Популяцию совместно проживающих лиц без подтвержденных случаев гриппа, в котором хотя бы один контактный случай был исключен из исследования, следует определять как популяцию с отсутствующими данными.

Популяцию совместно проживающих лиц с отсутствующими данными и не выявленными случаями гриппа считают в первичном анализе как не имеющую лабораторно подтвержденного заболевания гриппом с клиническими проявлениями.

Поскольку результаты КИ по профилактике гриппа определяются на основании симптомов гриппа и лабораторного подтверждения вируса гриппа, регистрация и оценка этих симптомов, а также результаты лабораторной диагностики будут влиять на анализ результатов КИ и их мощность. Значимое влияние имеет специфичность анализа, а именно способность используемого метода классифицировать результат как отрицательный, когда он действительно отрицательный. Использование высокоспецифичных и высокочувствительных методов, таких как ОТ-ПЦР, имеет большое значение для повышения мощности исследования. Разработчики должны предоставить подробное описание используемого метода анализа и подтвердить его чувствительность и специфичность использованием изолятов вируса гриппа⁴⁰.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ требований Европейского агентства по лекарственным средствам и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств к разработке препаратов для профилактики гриппа показал необходимость разработки отечественных рекомендаций по исследованию препаратов данной группы на основе существующих подходов международной практики к доклинической и клинической разработке таких ЛП. Эти рекомендации позволят обеспечить получение качественных данных об эффективности и безопасности разрабатываемых препаратов, их использование приведет к ускорению ввода в медицинскую практику новых эффективных препаратов для профилактики гриппа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bai Y, Tao X. Comparison of COVID-19 and influenza characteristics. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021;22(2):87–98. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000479>
2. Ларина АН, Чуланов ВП. Новые возможности в лечении пациентов с гриппом: препарат балоксавир марбоксил. *Лечебное дело*. 2020;(4):38–47. Larina AN, Chulanov VP. New opportunities for the treatment of patients with influenza: baloxavir marboxil. *Lečebnoe delo*. 2020;(4):38–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12269>
3. Киселев ОИ, Цыбалова ЛМ, Покровский ВИ. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М.; 2012.
4. Kiselev OI, Tsybalova LM, Pokrovsky VI. *Influenza: epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. Moscow; 2012 (In Russ.). EDN: SZOVVZ
5. Малышев НА, Эсауленко ЕВ, Яковлев АА, Колобухина ЛВ, Киселев ОИ, Сологуб ТВ и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых пациентов (с моделями пациентов). *Современная медицина. Избранные вопросы*. 2015;(5):2–56.
6. Malyshev NA, Esaulenko EV, Yakovlev AA, Kolobukhina LV, Kiselev OI, Sologub TV, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of influenza in adult patients (with

⁴⁰ Там же.

- patient models). *Modern Medicine. Selected Problems*. 2015;(5):2–56 (In Russ.).
EDN: [UUKWJN](#)
5. Яцышина СБ, Миненко АН, Кушакова ТЕ, Прадед МН, Кудрявцева АВ, Шипулин ГА и др. Пандемичный грипп А/Н1N1(SW2009) в России: эпидемиология, диагностика, клиническая картина и лечение. *Терапевтический архив*. 2010;82(11):10–4.
Yatsyshina SB, Minenko AN, Kushakova TE, Praded MN, Kudryavtseva AV, Shipulin GA, et al. Pandemic influenza A/H1N1(SW2009) in Russia: epidemiology, diagnosis, clinical picture, and treatment. *Therapeutic Archive*. 2010;82(11):10–4 (In Russ.).
EDN: [NBRFRL](#)
 6. Лыткина ИН, Малышев НА. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач*. 2010;(10):65–9.
Lytkina IN, Malyshev NA. Prevention and treatment of influenza and acute respiratory viral infections in epidemiologically significant population groups. *Lechaschi Vrach Journal*. 2010;(10):65–9 (In Russ.).
EDN: [SGGGTT](#)
 7. Позднякова МГ, Ерофеева МК, Максакова ВЛ. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний. *РМЖ*. 2011;19(2):84–8.
Pozdnyakova MG, Erofeeva MK, Maksakova VL. Nonspecific prevention of influenza and other acute respiratory viral diseases. *RMJ*. 2011;19(2):84–8 (In Russ.).
EDN: [OZIYUV](#)
 8. Романцов МГ, Зарубаев ВВ, Коваленко АЛ, Сологуб ТВ, Малый ВП. Грипп А/Н1N1 – типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009;(2):168–72.
Romantsov MG, Zarubaev VV, Kovalenko AL, Sologub TV, Malyy VP. Grippe A/H1N1 is a typical emergent infection. Problems of therapy and urgent prevention. *Herald of the Mechnikov Saint-Petersburg State Medical Academy*. 2009;(2):168–72 (In Russ.).
EDN: [NSJYDH](#)
 9. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):CD005050.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd005050.pub3>
 10. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughan F, Phrommintikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2013;310(16):1711–20.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.279206>
 11. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(10):601–10.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6)
 12. Львов ДК, Колобухина ЛВ, Бурцева ЕИ, Кружкова ИС, Малышев НА, Федякина ИТ и др. Эпидемический сезон 2015–2016 гг. в России и мире: особенности циркуляции вирусов гриппа, динамика заболеваемости, клинические аспекты и алгоритм лечения. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):112–20.
Lvov DK, Kolobukhina LV, Burtseva EI, Kruzhkova IS, Malyshev NA, Fedyakina IT, et al. The 2015–2016 epidemic season in Russia and the world: circulation of influenza viruses, trends in incidence, clinical aspects, and treatment algorithm. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):112–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/terarkh20168811112-120>
 13. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153.
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-153>
 14. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159–69.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105>
 15. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(6):1311–22.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1445446>
 16. Koszalka P, Tilmanis D, Hurt AC. Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(3):240–6.
<https://doi.org/10.1111/irv.12446>
 17. Flannery B, Clippard J, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, Jackson LA, et al. Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(1):10–5.
PMID: 25590680
 18. Duwe SC, Schmidt B, Gartner BC, Timm J, Adams O, Fickschneider H, Schmidtke M. Prophylaxis and treatment of influenza: options, antiviral susceptibility, and existing recommendations. *GMS Infect Dis*. 2021;9:Doc02.
<https://doi.org/10.3205/id000071>
 19. Деева ЭГ, Мельникова ТИ. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;(4):38–43.
Deeva EG, Melnikova TI. Antiviral preparations for prophylaxis and treatment of influenza. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;(4):38–43 (In Russ.).
EDN: [KVGZJD](#)
 20. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2547.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g2547>
 21. Васильев Ю. Ингибиторы нейраминидазы для специфической профилактики и терапии гриппозной инфекции. *Врач*. 2014;(2):17–9.
Vasilyev Yu. Neuraminidase inhibitors for the specific prevention and therapy of influenza infection. *Vrach*. 2014;(2):17–9 (In Russ.).
EDN: [RWTUPB](#)
 22. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1336–43.
<https://doi.org/10.1056/nejm199910283411802>
 23. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schattermann E, Hassman M, Hedrick J, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(6):748–54.
<https://doi.org/10.1001/jama.285.6.748>
 24. Малеев ВВ, Киселев ОИ, Сологуб ТВ, Шмелев ВВ, Бронштейн М, Апананский Л и др. Использование препаратов «Ингарон» и «Альфарона» в лечении и профилактике гриппа, в том числе птичьего происхождения (медицинская технология). *Врач*. 2006;(6):49–53.
Maleev VV, Kiselev OI, Sologub TV, Shmelev VV, Bronshtein M, Apanansky L, et al. The use of Ingaron and Alfarona in the treatment and prevention of influenza, including influenza of avian origin (medical technology). *Vrach*. 2006;(6):49–53 (In Russ.).
EDN: [KXFKEL](#)
 25. Сологуб ТВ, Голобоков ГС, Цветков ВВ, Токин ИИ. Интерферон-гамма в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2015;(7):54–8.
Sologub TV, Golobokov GS, Tsvetkov VV, Tokin II. Interferon-gamma in the treatment of influenza and other

- respiratory viral infections. *Medical Council*. 2015;(7):54–8 (In Russ.).
EDN: [UHNGWB](#)
26. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Малышев НА. Применение местной интерферонотерапии в комплексном лечении гриппа, осложненного ангиной. В кн.: Ершов ФИ, Наровлянский АН, ред. *Интерферон-2011*. М.; 2012. С. 174–8. Kolobukhina LV, Merkulova LN, Malyshev NA. The use of local interferon therapy in the complex treatment of influenza complicated by sore throat. In: Ershov FI, Narovlyansky AN, eds. *Interferon-2011*. Moscow; 2012. P. 174–8 (In Russ.).
 27. Сологуб ТВ, Эсауленко ЕВ, Деева ЭГ, Йолла И. Гамма-интерферон: обоснование и перспективы применения в инфекционной практике. *Медлайн-экспресс*. 2006;(2–3):21–3. Sologub TV, Esaulenko EV, Deeva EG, Yolla I. Gamma-interferon: rationale and prospects for use in infectious diseases practice. *Medline Express*. 2006;(2–3):21–3 (In Russ.). EDN: [XXCEWP](#)
 28. Matsuzaki Y, Mizuta K, Aoki Y, Suto A, Abiko C, Sanjoh K, et al. A two-year survey of the oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in Yamagata, Japan and the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir. *Virology*. 2010;7:53. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-7-53>
 29. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, De Jong MD, et al. Treatment-emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza. *J Infect Dis*. 2020;221(3):346–55. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz244>
 30. Oh DY, Hurt AC. A review of the antiviral susceptibility of human and avian influenza viruses over the last decade. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:430629. <https://doi.org/10.1155/2014/430629>
 31. Ленева ИА. Вирусспецифическая терапия гриппа история и современное развитие. *Медицинский совет*. 2017;(18):116–9. Leneva I.A. Virus-specific therapy of influenza, history and modern state. *Medical Council*. 2017;(18):116–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-116-119>
 32. Mifsud EJ, Tai CM, Hurt AC. Animal models used to assess influenza antivirals. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;13(12):1131–9. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1540586>
 33. Nguyen TQ, Rollon R, Choi YK. Animal models for influenza research: strengths and weaknesses. *Viruses*. 2021;13(6):1011. <https://doi.org/10.3390/v13061011>
 34. Halloran ME, Hayden FG, Yang Y, Longini IM, Monto AS. Antiviral effects on influenza viral transmission and pathogenicity: observations from household-based trials. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):212–21. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj362>
 35. Alves Galvão MG, Santos MA, Alves da Cunha AJ. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD002745. <https://doi.org/10.1002/2F14651858.CD002745.pub4>
 36. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008965.pub4>
 37. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1282–9. <https://doi.org/10.1056/nejm200011023431801>
 38. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004;189(3):440–9. <https://doi.org/10.1086/381128>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.И. Губенко – идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.Ю. Иванова – сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna I. Gubenko elaborated the study idea, collected and collated data, analysed and summarised literature data, approved the final version of the manuscript for publication. Olga Yu. Ivanova collected and collated data, analysed and summarised literature data, revised and edited the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Губенко Анна Игоревна, канд. мед. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
Иванова Ольга Юрьевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2670>

Anna I. Gubenko, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5596-0848>
Olga Yu. Ivanova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1698-2670>

Поступила 03.10.2023

После доработки 02.02.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Received 3 October 2023

Revised 2 February 2024

Accepted 12 February 2024

Ведомости Научного центра экспертизы
средств медицинского применения

**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

