Том 15, № 6
Vol. 15, No. 6
2025

ISSN 3034-3062 (Print)
ISSN 3034-3453 (Online)

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Regulatory research and medicine evaluation

www.vedomostincesmp.ru

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Регулирование обращения лекарственных средств в ЕАЭС: регистрация и контроль качества

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Нормативные правовые акты, касающиеся регулирования обращения лекарственных средств в ЕАЭС

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

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза»

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата»

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза»

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»

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 26 «О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций»

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.12.2022 № 49 «О Руководстве по составлению документации по химическому и фармацевтическому качеству для исследуемых лекарственных средств, применяемых в клинических исследованиях»

Рекомендация Коллегии ЕЭК от 11.11.2025 № 30 «О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств»

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 коллеги!

Перед вами очередной выпуск журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», главная тема которого посвящена окончанию перехода к регулированию обращения лекарственных средств по правилам ЕАЭС. В открывающем номер интервью начальника контрольно-организационного управления ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Е.М. Рычихиной не только излагается официальная позиция, но и обсуждаются скрытые риски, даются практические рекомендации для выстраивания эффективной стратегии в новой правовой реальности. В номере также рассматриваются перспективы внедрения в законодательство ЕАЭС Руководства ICH Q12, трансформирующего управление изменениями качества из административного барьера в механизм инноваций.

В контексте цифровых технологий в медицине анализируются возможности использования искусственного интеллекта для подготовки регистрационных досье, что может на 60% сократить сроки обработки документов. В области разработки лекарственных средств представлена инновационная методология построения этиопатогенетической архитектуры заболеваний, которая может стать связующей основой всех этапов создания новых лекарств — от drug-дизайна до клинических исследований.

Не менее значимы статьи, посвященные контролю качества лекарственных средств. Рассматриваются вопросы гармонизации фармакопейных стандартов качества на примере валацикловира, определения пирогенных примесей на примере бета-глюканов и пептидогликанов. Освещаются традиционно важные для отрасли темы, связанные с лекарственными препаратами растительного происхождения и аптечным изготовлением.

Уверена, что этот номер журнала будет полезен широкому кругу специалистов: руководителям и экспертам регуляторных органов, сотрудникам фармацевтических компаний, занимающимся регистрацией, разработкой и обеспечением качества, ученым, практикующим провизорам и технологам аптечного производства — всем, чья профессиональная деятельность регулируется общим нормативным полем ЕАЭС.

В этом выпуске также размещен перечень опубликованных в 2025 году статей, рекомендованных редакционной коллегией для дальнейшего продвижения. И, конечно, слова признательности уважаемым рецензентам, которые оказывают неоценимую помощь при подготовке нашего журнала.

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.

Научный редактор:

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Агафонычева Тамара Владимировна

Менеджер по развитию:

Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя, издателя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-42, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 1999 году.

Предыдущее название журнала:
Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств (до мая 2024 г.)

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, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ — 0,533.

Входит в Единый государственный перечень научных изданий (ЕГПНИ) — «Белый список», а также 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 в сфере 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, 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:	12.12.2025
Дата выхода в свет	30.12.2025
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» — 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» — 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2025

Редакционная коллегия

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Петров Владимир Иванович, акад. 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, акад. 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)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. акад. 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, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Кошевенко Анастасия Сергеевна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (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)

Чжао Вэньлун, канд. мед. наук, «Синофарм» (Пекин, Китайская Народная Республика)

Шимановский Николай Львович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова (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	100 экз. Цена свободная

Regulatory Research and Medicine Evaluation

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.

Science Editor:

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.)

Editor:

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

Translation Editor:

Tamara V. Agafonycheva

Development Manager:

Alexander A. Mzhelsky

Postal address of the founder, publisher, and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18
(ext. 63-42, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

The journal was founded in 1999.

The journal was titled *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* until May 2024.

The journal is 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, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 0.533.

The journal is included in the Unified State List of Scientific Publications ("White List") and the List of peer-reviewed scientific publications that the State Commission for Academic Degrees and Titles recommends for publishing the main scientific results of theses for Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

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 the assessment of medicines 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, 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.

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:	12.12.2025
Date of publication:	30.12.2025
Subscription codes	Pressa Rossii catalogue: 57942
	Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2025

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)

Natalya 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)

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

Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Prof., 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, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan Medical University (Kazan, 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., National Medical Research Radiological Centre (Moscow, Russia)

Anastasia S. Koshevenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (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.), Prof., 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)

Wenlong Zhao, Ph.D., Sinopharm (Beijing, People's Republic of China)

Nikolay L. Shimanovskiy, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (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 a mass medium 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	100 copies. Free price

Содержание

Том 15, №6 2025

ГЛАВНАЯ ТЕМА: **РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС: РЕГИСТРАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Е.М. Рычихина **612** **Переход к регулированию обращения лекарственных средств по правилам ЕАЭС: финальный период**

Ж.И. Аладышева, А.П. Мешковский, Н.В. Пятигорская **616** **Руководство ICH Q12: перспективы внедрения в законодательство ЕАЭС**

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ

М.А. Ярошинский, М.В. Андреева, Е.И. Балакин, А.Ю. Савченко, А.С. Павлов, В.И. Пустовойт **630** **Нейросетевые технологии в регистрации лекарственных средств: методология машинного анализа документов и интеллектуальных систем реального времени**

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Е.В. Авдеева, Н.Р. Варина, Т.К. Рязанова, В.А. Куркин, Н.В. Исакова, Л.Т. Волова, Д.А. Полторецкий **642** **Этиопатогенетическая архитектура разработки лекарственных средств (на примере этиопатогенеза подагры)**

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

А.И. Петраков, С.В. Кривощеков, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов **655** **Получение и аттестация первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина**

Л.Д. Игнатова, В.В. Тихонова, О.Ю. Стрелова **664** **Разработка ВЭЖХ-методики идентификации и количественного определения субстанции генистеина**

О.В. Шаповалова, Н.П. Неугодова **672** **Определение бета-глюканов и пептидогликанов в лекарственных препаратах**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

М.С. Галенко, Е.О. Бахрушина, И.В. Гравель **682** **Элементный состав настоек пустырника, изготовленных различными методами экстракции**

Н.П. Антонова, С.Д. Кахраманова, С.Д. Алиджанова, С.С. Прохватилова, Е.П. Шефер **692** **Алкалоиды термопсиса: обзор методов количественного определения**

В.В. Величко, Д.Н. Оленников, Е.Д. Олешко, К.И. Ершов, Д.С. Круглов, К.А. Кошлич **701** **Пирролизидиновые алкалоиды растений семейства *Boraginaceae* и оценка безопасности их применения по критерию острой токсичности**

АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ

Т.Д. Синева, Н.А. Криштанова, А.С. Сутайкина, А.В. Караваева **712** **Многокомпонентный поливитаминный сироп для детей младшего возраста: подбор состава, оптимизация технологии, увеличение срока годности**

Contents

Volume 15, No. 6 2025

MAIN TOPIC: CIVIL COMMERCE REGULATION IN THE EAEU: MARKETING AUTHORISATION AND QUALITY CONTROL

E.M. Rychikhina 612 **Proceeding to Civil Commerce by EAEU Rules: The Final Stage**

Zh.I. Aladysheva, A.P. Meshkovskiy, N.V. Pyatigorskaya 616 **ICH Q12 Guideline: Prospects for Implementation in the EAEU Legislation**

DIGITAL TECHNOLOGIES AND PHARMACY

M.A. Yaroshinsky, M.V. Andreeva, E.I. Balakin, A.Yu. Savchenko, A.S. Pavlov, V.I. Pustovoit 630 **Neural Network Technologies in Drug Registration: Computerised Analysis of Documents and Real-Time Systems**

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

E.V. Avdeeva, N.R. Varina, T.K. Ryazanova, V.A. Kurkin, N.V. Isakova, L.T. Volova, D.A. Poltoretskii 642 **Aetiopathogenetic Architecture for Pharmaceutical Development (Using Gout as a Case Study)**

QUALITY CONTROL

A.I. Petrakov, S.V. Krivoshchekov, A.M. Guriev, M.V. Belousov 655 **Obtaining and Certifying Primary Reference Standard of 6,8-Dimethyl-2-Piperidinomethyl-2,3-Dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine**

L.D. Ignatova, V.V. Tihonova, O.Yu. Strelova 664 **Development of HPLC Method for Identification and Quantification of Genistein Substance**

O.V. Shapovalova, N.P. Neugodova 672 **Identifying Beta-glucans and Peptidoglycans in Medicinal Products**

HERBAL DRUGS

M.S. Galenko, E.O. Bakhrushina, I.V. Gravel 682 **Elemental Composition of Motherwort Tinctures Prepared by Various Extraction Methods**

N.P. Antonova, S.D. Kakhramanova, S.D. Alidzhanova, S.S. Prokhvatilova, E.P. Shefer 692 **Quantitation Methods of Thermopsis Alkaloids: A Review**

V.V. Velichko, D.N. Olennikov, E.D. Oleshko, K.I. Yershov, D.S. Kruglov, K.A. Koshlich 701 **Pyrrolizidine Alkaloids of *Boraginaceae* Family and Safety Assessment of Acute Toxicity**

PHARMACEUTICAL COMPOUNDING

T.D. Sineva, N.A. Krishtanova, A.S. Sutaykina, A.V. Karavaeva 712 **Multi-Component Multivitamin Syrup for Young Children: Selecting Composition, Optimising Technology, Increasing Shelf Life**

УДК 615.1:614.272
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-612-615
Интервью | Interview

Check for updates
CC BY 4.0

Екатерина РЫЧИХИНА: «Приведение в соответствие с требованиями ЕАЭС — не точка, а маршрут с переменными условиями»

Ekaterina RYCHIKHINA: “Harmonisation with the EAEU standards is not an endpoint, but a route with the variable conditions”

Е.М. Рычихина

Переход к регулированию обращения лекарственных средств по правилам ЕАЭС: финальный период

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

31.12.2025 заканчивается переход к регулированию обращения лекарственных средств по правилам Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Как подчеркивает начальник контрольно-организационного управления ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Екатерина Михайловна Рычихина, завершение переходного периода — это не финишная черта, а скорее новый виток развития.

В эксклюзивном интервью эксперт с уникальным опытом практической работы выявляет скрытые риски, которые могут возникнуть даже после успешного приведения досье в соответствие, подчеркивает критические аспекты гармонизации, требующие особого внимания регуляторных органов и производителей. Особое внимание в беседе уделяется последним изменениям в правилах обращения лекарственных средств на территории ЕАЭС, которые уже сегодня формируют новую правовую реальность. В интервью не только раскрывается официальная позиция учреждения, но и даются практические рекомендации, которые помогут компаниям избежать ошибок и выстроить эффективную стратегию взаимодействия с экспертной организацией.

Ключевые слова: обращение лекарственных средств; приведение в соответствие; ЕАЭС; регистрационное досье

Для цитирования: Рычихина Е.М. Переход к регулированию обращения лекарственных средств по правилам ЕАЭС: финальный период. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):612–615. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-612-615

© Е.М. Рычихина, 2025

Ekaterina M. Rychikhina

Proceeding to Civil Commerce by EAEU Rules: The Final Stage

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

✉ ***Ekaterina M. Rychikhina**; richikhina@expmed.ru*

ABSTRACT

31 December 2025 is the deadline for proceeding to the rules of civil commerce accepted within the Eurasian Economic Union (EAEU). According to Ekaterina M. Rychikhina, Head of Department for evaluation management and control, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, the end of the transitory period is not the finishing line, but rather a new stage of development. In her exclusive interview, the expert with an unrivalled practical experience highlights the hidden risks that can emerge even if the dossier was successfully aligned, and emphasizes critical aspects that warrant particular attention from the regulatory bodies and the manufacturers. Special attention is placed on the latest amendments to the pharmaceutical civil commerce rules in the EAEU that already shape the new legal reality. The interview both announces the official position of the Centre and gives practical considerations that will help manufacturing companies avoid the mistakes and effectively interact with an expert body.

Keywords: civil commerce; harmonisation; Eurasian Economic Union; EAEU; registration dossier

For citation: Rychikhina E.M. Proceeding to civil commerce by EAEU rules: The final stage. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):612–615. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-612-615

Одна из важнейших задач фармацевтической отрасли — переход на работу по правилам ЕАЭС до 2026 года. Национальные регистрационные процедуры, которые установлены правом ЕАЭС, должны завершиться до 31.12.2025, за исключением тех, которые отнесены на уровень национального законодательства. Кроме того, будет продлено действие национальных регистрационных удостоверений для отдельных категорий лекарственных препаратов на 3 или 2 года. Поэтому вопросы, связанные с приведением регистрационных досье в соответствие с правилами ЕАЭС, остаются в фокусе внимания заявителей и экспертов. В интервью начальник контрольно-организационного управления ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Екатерина Михайловна Рычихина рассказывает о ключевых этапах перехода, рисках последнего месяца и актуальных изменениях в требованиях ЕАЭС.

– Екатерина Михайловна, переход к правилам регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза подходит к концу. На каком этапе мы сейчас находимся?

Мы на финишной прямой десятилетнего переходного периода. Срок подачи заявлений на приведение в соответствие заканчивается 31 декабря 2025 года. С момента прекращения регистрации лекарственных средств по национальным правилам прошло почти пять лет, и сегодня мы видим финальный всплеск активности держателей регистрационных заявлений. В России уже приведены в соответствие и поданы заявления в отношении более чем 10000 регистрационных досье, и это число растет. Вместе с тем нужно понимать: для некоторых заявителей процесс только начинается, а значит, продолжается и наша работа как экспертов.

– Дата 31 декабря 2025 года — это абсолютная граница?

Да. Это зафиксированная еще в 2014 году дата окончания переходного периода. С 1 января 2026 года национальные регистрационные удостоверения, включая бессрочные, утрачивают силу во всех государствах — членах ЕАЭС. Но ввиду жесткости норм и реальных условий в последней редакции Правил регистрации и экспертизы, согласно Решению Совета ЕЭК от 22.05.2025 № 34, было закреплено положение, которое призвано смягчить окончательный переход к праву ЕАЭС. В отличие от исходной редакции Правил от 2016 года теперь нужно не получить регистрационное удостоверение (РУ) образца ЕАЭС до 31 декабря, а подать заявление о приведении в соответствие. Такое смягчение позволит в спокойном режиме завершить работы в 2026 году.

– Что вы можете сказать о рисках «декабрьских подач» заявлений на приведение в соответствие?

Главный риск — не успеть фактически привести регистрационное досье в соответствие. Само по себе заявление, поданное до 31 декабря, это еще не приведение в соответствие и не гарантия получения РУ ЕАЭС. Отказ все равно нельзя исключить, хоть процедура и не является сложной. В декабре будет наблюдаться эффект «агонии» — в попытках «запрыгнуть в последний вагон уходящего поезда» заявители часто пытаются «сдать хоть что-то, чтобы потом поправить на запросе». Но такая тактика ущербна сама по себе, поскольку некоторые моменты нельзя скорректировать в рамках ответа на запрос.

Самый простой пример — оформление самого заявления. Если в поле «иные государства для подачи заявления» не указаны страны, в которых планируется признание, то информация об этом не будет передана в государства признания и национальные РУ в них продлены не будут. И обратная ситуация: в этом же поле указаны страны, где ЛП не зарегистрирован, но заявитель не учел, что в этом случае будет проведена переоценка соотношения «польза — риск», и в запросе эксперты потребуют результаты клинических исследований, которых у заявителя нет. Передумать и добавить/убрать страны из заявления нельзя, от этого зависят сроки оказания госуслуги и другие нюансы. Точнее, добавить/убрать заявитель может, но это не будет принято во внимание в процессе экспертизы.

Таким образом, самое важное для декабрьских подач — не гонка, а внимательная и качественная подготовка досье во избежание пустой траты ресурсов как заявителя, так и экспертов.

– А как быть компаниям, которые не планируют приводить часть досье в соответствие?

Закон позволяет реализовывать остатки таких препаратов на территории Российской Федерации до окончания срока их годности. Но изменения в досье, продления или признания уже будут невозможны. По сути, эти досье «замораживаются» в статусе, и дальнейшая судьба таких препаратов — только реализация товарных остатков.

– Какие ошибки заявителей сегодня наиболее критичны?

Самая распространенная — некорректное указание «иных» государств признания. Если страна не указана в заявлении, продления РУ в ней не будет, даже если РУ бессрочное. И повторно внести страну после 31 декабря 2025 года уже нельзя. Также случается, что коллеги забывают о том, что не все изменения можно внести одновременно с приведением в соответствие. Можно внести все изменения из Дополнения VI Приложения № 19 к Правилам, а также любые изменения из Дополнения V, но только строго с соблюдением определенных ограничений, главное из которых — это изменение из Дополнения V, если оно уже реализовано, по меньшей мере, в одном из заявленных государств признания.

Вообще отказы сейчас в основном получают те заявители, которые не имеют опыта подач и до последнего тянули с его наработкой.

– Как происходит обмен сведениями между государствами по продлению национальных РУ?

Ввиду невозможности осуществить такую работу с использованием информационной системы ЕЭК, работа осуществляется практически полностью в ручном режиме. Основную работу выполняют экспертные организации: сверяют заявления, собирают сведения, формируют так называемые «потоки» данных, обмениваются ими по согласованной схеме. Заявителю при этом не нужно направлять дополнительные письма или списки — вся информация берется из досье.

– Что произойдет с национальной регистрацией после получения регистрационного удостоверения ЕАЭС?

Начнется новый этап. Национальные РУ после получения РУ ЕАЭС сохраняются на срок 180 дней для производства и до окончания срока годности — для реализации. Но юридически они считаются утратившими силу с момента выдачи РУ ЕАЭС. Вносить изменения в них уже нельзя. Это важно учитывать при планировании логистики и производства.

– Можно ли после отказа в приведении досье в соответствие подать заявление повторно?

Если отказ будет в 2026 году, то уже нет. Если отказ получен в референтном государстве — это автоматически означает аннулирование РУ и в других странах, указанных в заявлении. Повторная подача невозможна. Поэтому мы называем это «последним шансом» — финальные досье должны быть особенно тщательно проработаны.

– Какие практические шаги вы бы посоветовали сделать заявителям прямо сейчас?

Провести инвентаризацию портфеля: какие регистрационные досье подлежат приведению

в соответствие, какие — нет. Выбрать референтное государство с учетом языка и степени готовности досье. Проверить соответствие изменений Дополнению VI и допустимости процедур типа IB. Внимательно проверить заявление, которое лежит внутри досье, — именно внутри, особенно на корректность заполнения поля «иные…» — фатальной может быть любая ошибка в этом поле. И, главное, не ждать последнего дня. Те, кто решит «успеть в последний вагон», рискуют значительно больше, чем кажется.

– Екатерина Михайловна, а какова роль ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в той огромной работе, которую провела отрасль в рамках реализации процедуры приведения в соответствие?

Скажу без ложной скромности: роль нашего учреждения была и остается ведущей, незаменимой и основной. Отвечать на этот вопрос можно очень долго и подробно, но на самом деле все знают, что именно мы сделали:

- первыми на территории ЕАЭС начали развивать электронные сервисы по валидации и загрузке досье в электронном формате посредством личных кабинетов пользователей;
- перевели процедуру от начала до конца в электронный формат — только в России на сегодняшний день утверждаемые документы по итогам процедур выдаются в электронном виде;
- обеспечили обмен сведениями электронных досье и согласовали механизмы временных схем со всеми государствами — членами ЕАЭС, поскольку информационная система ЕЭК все еще не позволяет обеспечить работу в рамках заявления нескольких стран;
- поделились нашим электронным сервисом со всеми экспертными организациями государств — членов ЕАЭС и тем самым в какой-то мере автоматизировали и их работу тоже;
- предложили, разработали и согласовали поправку по смягчению переходного периода;
- регулярно проводим активную просветительскую работу.

Все это и еще очень многое мы сделали для того, чтобы исполнить все обязательства России в рамках Договора о ЕАЭС, касающиеся перехода в установленные сроки к общему рынку лекарственных средств.

– Екатерина Михайловна, есть ли ощущение, что путь завершен?

Наоборот. Мы в России уверенно и даже, пожалуй, гордо выходим на новый этап — с новым правом, новым форматом работы и новыми задачами. К вопросам перехода к общему рынку лекарственных средств российские заявители подошли со всей ответственностью. Настолько слаженной работы всех субъектов регулирования в момент глобальных законодательных изменений я не могу припомнить за последние 20 лет.

Приведение в соответствие — не точка. Это маршрут. И в итоге мы рассчитываем уже в 2026 году прийти к гораздо более прозрачному и эффективному регулированию обращения лекарственных средств на всем пространстве Евразийского экономического союза.

УДК 615.1:338.24
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-616-629
Обзор | Review

Check for updates
CC BY 4.0

Ж.И. Аладышева ✉, **А.П. Мешковский**, **Н.В. Пятигорская**

Руководство ICH Q12: перспективы внедрения в законодательство ЕАЭС

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

✉ ***Аладышева Жанна Игоревна***; *aladysheva_zh_i@staff.sechenov.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В 2019 г. Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам (ICH) принял Руководство ICH Q12 по управлению жизненным циклом фармацевтического продукта. Оно охватывает все категории изменений в Модуле 3 «Качество» регистрационного досье на лекарственный препарат и в мастер-файлах на фармацевтическую субстанцию и другие продукты. Ожидается, что его применение поможет оптимизировать управление изменениями, уменьшить время их согласования и реализации, снизить риски для пациентов. По состоянию на 01.08.2025 документ внедрен в трех странах — участницах ICH: США, Японии и КНР.

ЦЕЛЬ. Оценка перспективы внедрения Руководства ICH Q12 в законодательство ЕАЭС.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрены 8 инструментов и механизмов, рекомендуемых к использованию при управлении пострегистрационными изменениями в области качества, оценена степень их новизны по отношению к общепринятым принципам и подходам к регулированию качества лекарственных средств. Проведен анализ опыта стран — участниц ICH, внедривших или внедряющих данное руководство, проведенных пилотных проектов и сопутствующих внедрению изменений законодательства и внутренних процедур. На данный момент полноценное внедрение документа было осуществлено только в США. Проанализирован опыт фармацевтических компаний, вносивших изменения согласно ICH Q12. Проведен анализ действующего законодательства ЕАЭС в части регулирования лекарственных средств и установлено, что для эффективного использования регуляторных инструментов и механизмов Руководства ICH Q12 необходимо внести ряд принципиальных изменений в Решения Совета ЕЭК № 77, 78, 84, 91, издать адаптированное к законодательству ЕАЭС Руководство ICH Q12, провести перестройку внутренних процедур регуляторных органов и их подведомственных экспертных учреждений и запустить пилотный проект по тестированию новых административных процедур.

ВЫВОДЫ. Внедрение Руководства ICH Q12 позволит трансформировать внесение изменений в области качества в зарегистрированные лекарственные препараты из сложного административного барьера в механизм инноваций, будет содействовать научно-техническому прогрессу и постоянному улучшению продукции. Для более широкого внедрения руководства потребуется изменение законодательства, а также изменение внутренних процедур регуляторных органов и фармацевтических компаний. Из предложенных механизмов Q12 наиболее успешно проходит внедрение протоколов управления изменениями. В ЕАЭС имеются все основные условия для внедрения Q12; однако при этом требуется решение ряда принципиальных и технических вопросов, которые затрагивают национальные системы регулирования лекарственных средств государств — участников ЕАЭС, изменение имеющихся документов и разработка новых.

© Ж.И. Аладышева, А.П. Мешковский, Н.В. Пятигорская, 2025

Ключевые слова: Руководство ICH Q12; управление жизненным циклом лекарственного препарата; пострегистрационные изменения; обращение лекарственных средств; Евразийский экономический союз; ЕАЭС; лекарственное средство; менеджмент качества; регулирование; внесение изменений

Для цитирования: Аладышева Ж.И., Мешковский А.П., Пятигорская Н.В. Руководство ICH Q12: перспективы внедрения в законодательство ЕАЭС. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):616–629. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-616-629

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Zhanna I. Aladysheva ✉, **Andrei P. Meshkovskiy**, **Nathalia V. Pyatigorskaya**

ICH Q12 Guideline: Prospects for Implementation in the EAEU Legislation

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

✉ ***Zhanna I. Aladysheva***; *aladysheva_zh_i@staff.sechenov.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. In 2019, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopted the new ICH Q12 guideline on pharmaceutical product lifecycle management. It covers all change categories listed in Module 3 (Quality) of drug Registration dossiers and Master files for the pharmaceutical substance and other products. Its application is expected to help optimise change management, reduce approval and implementation time, and mitigate the risks for patients. As of August 1, 2025, the document is considered implemented in three ICH member countries: USA, Japan, and China.

AIM. This study aimed to discuss implementation prospects of ICH Q12 guideline in the Eurasian Economic Union (EAEU) legislation.

DISCUSSION. Eight tools and mechanisms recommended for post-approval change management regarding quality were assessed for their novelty in relation to existing commonly accepted principles and approaches to drug quality regulation. The analysis included experience of ICH member countries that have implemented or are implementing the guidance; pilot projects conducted; and changes related to legislation and internal procedures. So far, only the USA managed a full-fledged implementation of the document. The authors have considered the experience of pharmaceutical companies that made changes according to ICH Q12. Analysed current EAEU legislation regarding regulation of pharmaceutical products has shown that, in order to effectively apply the regulatory tools and mechanisms of the ICH Q12 Guideline, a number of fundamental amendments to Eurasian Economic Council documents (Decisions No. 77, 78, 84, and 91) is warranted, as well as an EAEU-adapted version of the ICH Q12 Guideline, the restructured internal procedures of regulatory authorities and their subordinate expert institutions, and a pilot project to test the new administrative procedures.

CONCLUSIONS. The ICH Q12 guidance will help transform quality change management for approved pharmaceuticals, currently a bureaucratic hurdle, into a mechanism for innovation, scientific and technological progress, and continuous product improvement. Implementing the guidance will require both legislative modifications and improved internal procedures of regulatory bodies and pharmaceutical companies. Among the proposed Q12 mechanisms, change management protocols have been the most successful experience. EAEU provides all the basic prerequisites for Q12 implementation; however, a number of fundamental and technical issues remains unresolved, including national drug regulation systems of the EAEU member states, changes to existing documents, and the development of new ones.

Keywords: ICH Q12 Guideline; drug lifecycle management; post-approval CMC changes; drug regulation; Eurasian Economic Union; EAEU; pharmaceutical product; quality management; regulation; change management implementation

For citation: Aladysheva Zh.I. Meshkovskiy A.P., Pyatigorskaya N.V. ICH Q12 Guideline: Prospects for implementation in the EAEU legislation. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):616–629. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-616-629

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Руководство по управлению жизненным циклом фармацевтического продукта Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам ICH Q12 (Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management, далее Q12) было разработано с целью гармонизации процедур по управлению пострегистрационными изменениями в отношении качества продукта и его производства, повышению ясности и прогнозируемости регуляторных решений. Оно охватывает все категории изменений, включая изменения, касающиеся активных фармацевтических субстанций, и применимо к внесению изменений как в регистрационное досье на лекарственный препарат, так и в мастер-файл фармацевтической субстанции и другие мастер-файлы, используемые в системах регистрации лекарственных средств[1].

Изменения в условия регистрации (одобрения) лекарственных средств вносятся постоянно во всех странах мира для оптимизации технологических процессов и совершенствования аналитических методов, увеличения объемов серий, выпуска продукта в новых презентациях, введения в эксплуатацию новых производственных площадок, расширения перечня поставщиков сырья и исходных материалов, адаптации к новым регуляторным требованиям, внедрения на производстве инновационных технологий и материалов[2] [1]. Очевидно, что подобные изменения могут нести значительный риск негативного влияния на качество продукции и потому вносятся регулируемым способом согласно правилам внесения изменений в параметры производства и контроля качества продукции, установленным национальными системами регистрации лекарственных препаратов. Однако существуют значительные различия между странами и юрисдикциями в части требований к документации, представляемой в обоснование предлагаемых изменений, и сроков согласования. Эти процедуры могут быть весьма длительными. Например, одобрение изменений, касающихся добавления или переноса производственной площадки, в некоторых случаях может занимать несколько лет[3] [2]. Также регуляторные органы разных стран могут принять различающиеся решения.

Существующая ситуация оказывает крайне негативное влияние на деятельность производителей лекарственных средств и несет риски для потребителей. В наибольшей степени это касается компаний, ориентированных на глобальный рынок. В их практике нередко возникает необходимость сохранять в течение длительного периода времени обе версии производства: до и после изменения. В ряде случаев задержки в одобрении заявок могут приводить к остановкам производства и, соответственно, к перебоям в системе поставок, включая дефектуру по отдельным препаратам.

Проблема гармонизации регуляторных систем разных стран в отношении «пострегистрационных изменений» была поднята еще в Руководстве ICH Q10[4], но не была решена. Необходимость принятия Q12 была обусловлена ускорением клинической разработки, что потребовало продолжения фармацевтической разработки и после регистрации лекарственного препарата. Вследствие этого количество пострегистрационных изменений в отношении качества продукта и его производства существенно возросло[5]. Ожидается, что применение регуляторными органами и производителями лекарственных средств инструментов и механизмов, описанных в Q12, поможет оптимизировать управление изменениями, уменьшить время их согласования и реализации, снизить риски для пациентов [2–6].

[1] ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management; 2019.
[2] Industry position paper: Optimising post-approval change management to facilitate continuous supply of medicines and vaccines of high quality worldwide.
[3] Hoath C, Chang L, Ramaling K, et al. Postapproval changes for biopharmaceutical drug-substance and drug-product manufacture: Regulatory complexity and impact. *BioProcess Int.* 13.12.2016.
[4] ICH Q10 Pharmaceutical Quality System.
[5] Paris S. What's new for ICH Q9 and Q12?

Проблема управления пострегистрационными изменениями в отношении качества и производства лекарственных средств актуальна и для государств — участников ЕАЭС[6].

Цель работы — оценка перспективы внедрения Руководства ICH Q12 в законодательство ЕАЭС.

Поиск источников литературы проводился посредством общих поисковых систем (Yandex, Google) в сети Интернет, специализированных поисковых систем Pubmed®, Google Scholar и в электронной библиотеке eLIBRARY.RU за период публикации 2015–2025 годы по ключевым словам: Руководство ICH Q12; управление жизненным циклом лекарственного препарата; внесение пострегистрационных изменений в области качества; опыт внедрения Руководства ICH Q12 (ICH Guideline Q12, drug life-circle management; post-approval changes of CMC; CMC changes/variations regulation, Q12 implementation).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Основные положения руководства ICH Q12

При управлении пострегистрационными изменениями Q12 рекомендуется использовать 8 инструментов и механизмов:

- классификация изменений в области качества;
- установленные условия;
- протокол управления изменением (пострегистрационный протокол управления изменениями);
- документ по управлению жизненным циклом лекарственного препарата;
- фармацевтическая система качества (ФСК) и управление изменениями;
- взаимосвязь между регуляторными процедурами: экспертизой материалов, прилагаемых к заявлению на внесение изменений, и инспектированием;
- структурированный подход к частым изменениям в области качества;
- подходы к данным о стабильности в поддержку оценки изменений в области качества.

Классификация изменений в области качества, используемая в Q12, аналогична классификации, установленной в Решении Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» *(табл. 1)*.

Сроки рассмотрения изменений регуляторным органом соответствуют типу изменений. Всемирная организация здравоохранения рекомендует устанавливать срок рассмотрения не более 6 мес. для изменений, требующих экспертизы

Таблица 1. *Риск-ориентированная классификация пострегистрационных изменений в Q12 в США, странах ЕС и ЕАЭС*

Table 1. *Risk-based classification of post-approval changes (variations) according to Q12 in the USA, EU countries and EAEU*

Риск *Risk*	**Типы изменений в Q12** *Change types in Q12*	**Типы изменений в США** *Change types in the USA*	**Типы изменений в ЕС** *Change types in the EU*	**Типы изменений в ЕАЭС** *Change types in the EAEU*
Высокий *High*	Изменение требует экспертизы и одобрения *The change requires expert evaluation and approval*	PAS = предварительное получение одобрения *PAS = prior approval supplement*	II *2*	II *2*
Умеренный *Moderate*	«Доложи, подожди и сделай» *"Report, wait and do"*	CBE 30. Изменение внедряется через 30 дней после получения FDA уведомления *Change implementation 30 days following notice received by FDA*	IB *1B*	IB 1B
Низкий *Low*	«Доложи и сделай» *"Report and do"*	CBE 0. Изменение внедряется сразу после получения FDA уведомления *Change implementation immediately following notice received by FDA*	$1A_{ну}$ $1A_{IN}$	$1A_{ну}$ $1A_{IN}$
Наименьший *Lowest*	«Сделай и доложи» *"Do and report"*	Годовые отчеты, отправляемые в FDA *Annual report submitted to FDA*	1A *1A*	1A *1A*

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

[6] Краснова И. Оптимизация стратегии управления пострегистрационными изменениями аспектов производства и качества. *Фармпром.* 21.03.2023.

и одобрения до внедрения (тип 2 в странах ЕАЭС), и не более 3 мес. для изменений уведомительного типа (тип 1B и 1A в странах ЕАЭС)[7].

Риск-ориентированная классификация изменений в области качества и возможные подходы к гармонизации условий реализации изменений с применением механизма регуляторного доверия ВОЗ тестируются в настоящее время более чем в 100 странах в 10 пилотных проектах, организованных EMA вместе с ВОЗ[8] [7, 8].

Установленные условия (УУ) — являются юридически обязательной информацией, они считаются необходимыми для обеспечения качества лекарственного препарата и представляют собой регуляторные обязательства заявителя. Этот критерий был введен в Q12 для обозначения данных (по сути разделов Модуля 3 регистрационного досье в формате Общего технического документа (ОТД)), изменение которых должно быть проведено согласно установленной регуляторной процедуре. В УУ входят критические и существенные характеристики материалов, а также критические и существенные параметры технологических процессов и аналитических методик. Другие разделы Модуля 3 ОТД, например описание фармацевтических исследований, результаты валидационных работ и др., считаются вспомогательной информацией; в случае изменения данных в этих разделах досье не требуется согласования с регулятором. Такие изменения управляются через фармацевтическую систему качества (ФСК) производителя, например отражаются в периодических обзорах качества продукции. В Q12 отмечается, что дополнительно они могут контролироваться в ходе инспектирования производственной площадки.

Протокол управления пострегистрационными изменениями (пострегистрационный протокол управления изменениями) использовался регуляторными органами США и ЕС и до издания Q12: в США с 2003 г. (протоколы сравнения), в ЕС — с 2013 г. В руководстве ЕС по пострегистрационным изменениям процедура описана в разделах B.I.e) Design Space and post-approval change management protocols и B.II.g) Design Space and post approval change management protocol[9]. Процедура с использованием протокола управления изменениями отличается от стандартной наличием двух этапов подачи изменений и снижением риска и соответствующего типа изменения *(рис. 1)*. Руководство конкретизирует содержание протокола, устанавливает раздел, в который вкладывается протокол — 3.2.R Модуля 3 регистрационного досье. В Q12 предусматривается два типа протоколов: для конкретного препарата и (расширенные) для группы препаратов. Каждый из типов протоколов может быть одноразовым (только под конкретное изменение) и многоразовым (под многократные изменения, указанные в протоколе).

Следует отметить, что с 2023 г. Международная коалиция регуляторных органов по лекарственным средствам (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA) проводила пилотные проекты по совместному рассмотрению протоколов управления изменениями регуляторными органами нескольких стран[10]. Так, компания Gilead подавала протокол относительно изменения производственной площадки по производству промежуточного продукта конъюгата моноклональных антител одинакового содержания одновременно в Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (Food and Drug Administration, FDA), Агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов здравоохранения Великобритании (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) и Агентство по продуктам медицинского применения Швейцарии (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic) (наблюдателями в эксперименте также были Бразилия и Канада)[11]. Запросы от регуляторных органов поступали независимо и содержали общие

[7] General guidance on variations to multisource pharmaceutical products. Annex 10, WHO Technical Report Series 996, 2016.
WHO Annex 3. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. WHO Technical Report Series No. 1011, 2018.
WHO Annex 4. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines. WHO Technical Report Series No. 993, 2015.

[8] Reliance for post-authorisation changes: pilots for the pharmaceutical industry. European Medicines Agency (EMA).
Mangia F. Ignite the future — our exciting PAC reliance journey with 48 NRAs.

[9] Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No. 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures 2013/C 223/01.
EFPIA Reference document on post-approval change management protocols (PACMPs).

[10] Implementation plan. ICMRA Pilot Program for collaborative assessment of COVID-19 related CMC post-approval changes.
ICMRA Collaborative assessment summary report; 2025.

[11] Chauhan V. PACMPs: Best practices, and future opportunities; 2025.

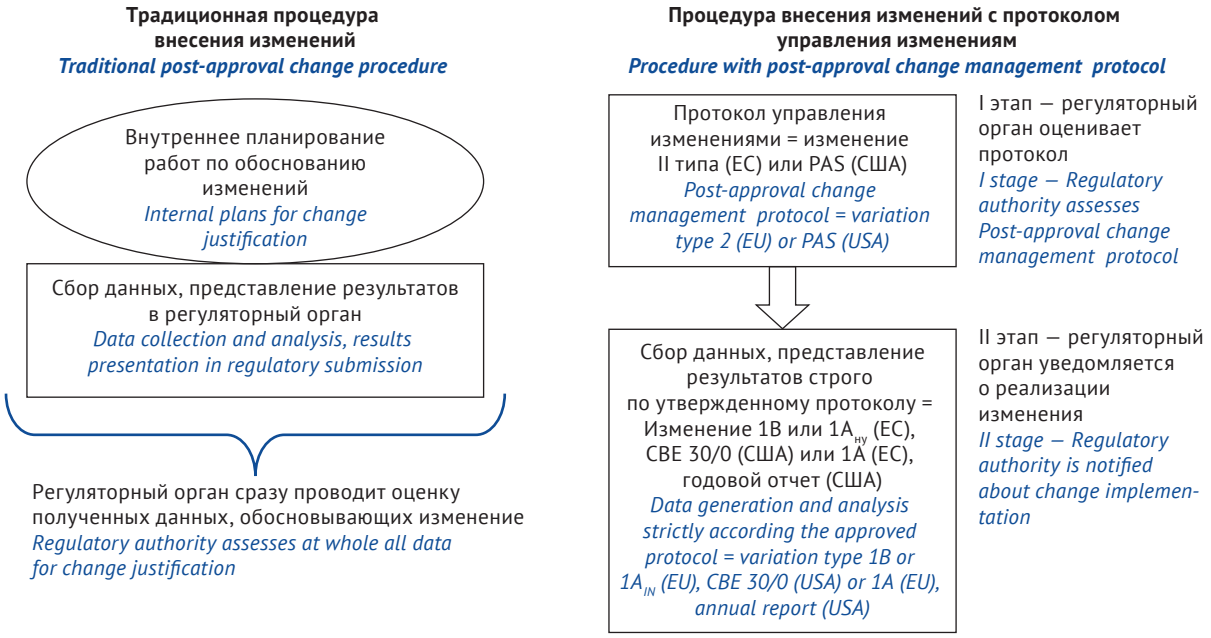


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 1. *Процедуры внесения изменений качества в зарегистрированный лекарственный препарат*

Fig. 1. *Post-approval quality-related changes procedures*

(согласованные регуляторными органами между собой) и региональные специальные вопросы; ответы также подавались во все регуляторные органы, участвовавшие в пилотном проекте. Решения регуляторных органов одобрить протокол были получены практически одновременно. И, хотя этап 2 внесения изменения не входил в пилотный проект ICMRA, регуляторные органы договорились сотрудничать и при оценке изменения на этом этапе.

Документ по управлению жизненным циклом лекарственного препарата представляет собой план действий при управлении изменениями в области качества на этапе промышленного производства. В документе, как правило, в табличной форме указывают установленные условия (с указанием разделов ОТД, в которых они описаны), планируемые для них типы изменений (если они отличаются от типовых изменений, описанных в соответствующем нормативном акте), ссылки на протоколы управления изменениями и пострегистрационные обязательства в области качества (с указанием разделов ОТД, которых они касаются). Документ, согласно Q12, может быть подан в регуляторный орган в составе регистрационного досье или в виде изменения и должен обновляться в течение жизненного цикла препарата.

Фармацевтическая система качества и управление изменениями. Учитывая разграничение в Q12 информации о качестве, представляемой в регистрационном досье, на УУ и поддерживающую информацию, часть изменений будет реализовываться в рамках эффективной фармацевтической системы качества. Q12 достаточно подробно описывает подходы к управлению изменениями внутри организации и взаимодействие при реализации изменений между участниками цепочек поставок, включая требования к содержанию контрактов. Также Q12 устанавливает требования об информировании уполномоченного органа о сбоях ФСК в части управления изменениями. В приложении 2 руководства описываются принципы управления изменениями, включая взаимосвязь с системой управления знаниями; предложены критерии оценки системы управления изменениями *(рис. 2)*. По всей видимости, в поддержку Q12 в 2021 г. были изданы Рекомендации PIC/S PI 054-1 по оценке и подтверждению эффективности ФСК в отношении риск-ориентированного управления изменениями[12]. Следует отметить, что управление знаниями — тоже относительно новый и недостаточно развитый инструмент в фармацевтической отрасли. Его применение в ФСК способствует эффективности управления изменениями согласно Q12 [9].

[12] Pharmaceutical inspection convention. PI 054-1. How to evaluate and demonstrate the effectiveness of a pharmaceutical quality system in relation to risk-based change management. July 2021.

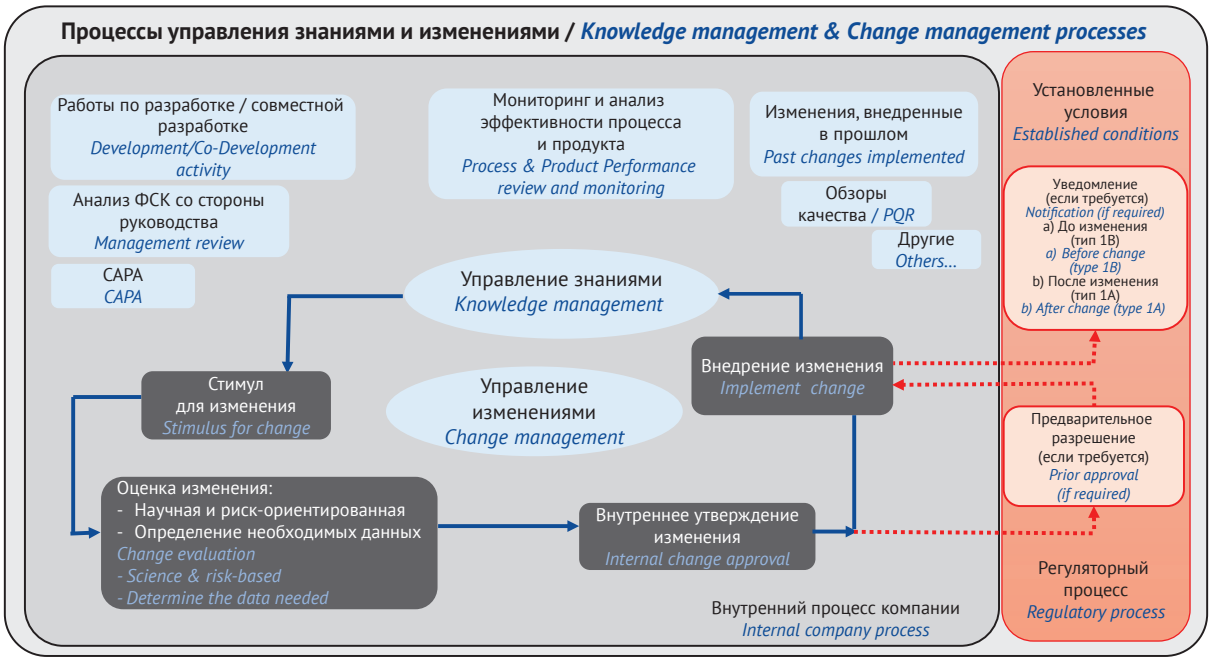


Рисунок подготовлен авторами по данным ICH Q12, перевод выполнен авторами / The figure was prepared by the authors on the basis of ICH Q12

Рис. 2. *Связь между процессами управления знаниями и управления изменениями процесса*

Fig. 2. *Relationship between Knowledge Management and Change Management Process (source: ICH Q12, translated by the authors)*

Взаимосвязь между регуляторными процедурами: экспертизой материалов, прилагаемых к заявлению на внесение изменений, и инспектированием Q12 определяет необходимость обмена информацией между экспертами уполномоченного органа и инспекторатом в виде доступа одних к инспекторским отчетам, а других — к регистрационному досье. Также подчеркивается необходимость обмена информацией между уполномоченными органами стран в рамках соответствующих двусторонних и многосторонних соглашений, в частности информацией о сбоях ФСК, негативно влияющих на способность ДРУ управлять изменениями в цепи поставок.

Структурированный подход к часто встречающимся изменениям в области качества. Руководство (в приложениях) содержит описание 10-этапной процедуры внедрения изменений уведомительного типа на примере изменений аналитических методик *(рис. 3)* и набор условий, при которых такие изменения могут быть реализованы.

Подходы к получению данных о стабильности, представляемых для оценки изменений в области качества. Важной новеллой Q12 является возможность представления данных исследований долгосрочной стабильности продукта после внесения изменений не в рамках комплекта документов, подаваемых в регуляторный орган вместе с заявлением о внесении изменений в области качества, а потом, в рамках выполнения пострегистрационных обязательств. Также для оценки влияния изменения на стабильность допускается проводить исследования стабильности в стрессовых и ускоренных условиях на образцах пилотных и лабораторных серий. Планируемые изменения в руководствах ICH Q1A-F учитывают положения Q12[13].

Опыт внедрения Руководства Q12

Разработка документа пришлась на период реорганизации ICH и расширения представительства стран-участников. Окончательный текст был принят в 2019 г. новой структурой ICH, т.е. расширенным составом организации.

В дальнейшем выявились факты неполного соответствия ряда положений руководства национальному законодательству многих стран — участниц ICH, что является основной причиной трудностей в его внедрении [10].

Вслед за принятием текста руководства в 2019 г. (этап 4 процедуры разработки и принятия документов ICH) начался 5-й этап этой процедуры: официальное принятие документа регуляторными системами отдельных стран или юрисдикций.

[13] Final concept paper. Targeted revisions of the ICH stability guideline series (Guidelines ICH Q1A-F, ICH Q5C).

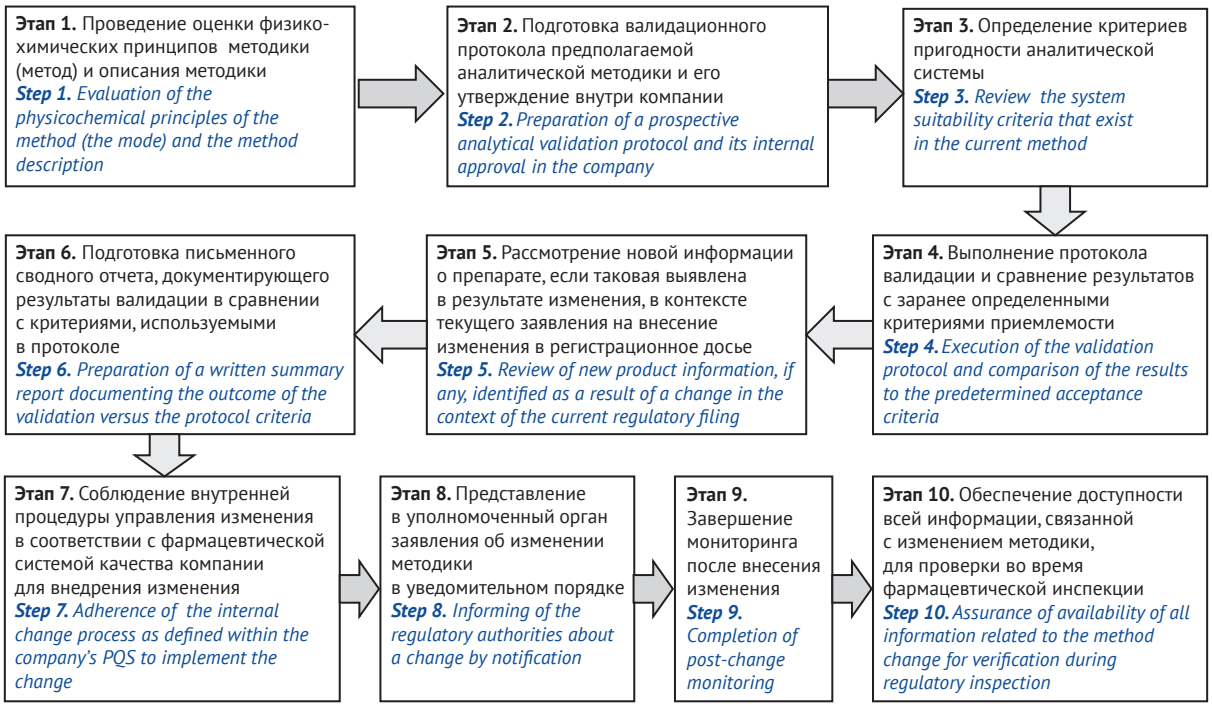


Рисунок подготовлен авторами по Q12 / The figure was prepared by the authors on the basis of ICH Q12

Рис. 3. *Структурированный подход внесения изменений на примере изменения аналитической методики*

Fig. 3. *Structured approach to analytical procedure change*

По состоянию на 01.08.2025 документ считается внедренным в США и Японии (2021 г.), а также в Китае (2023 г.)[14]. В ряде стран/юрисдикций руководство находится в стадии внедрения: Евросоюз, Бразилия, Великобритания, Канада, Южная Корея, Мексика, Тайвань, Швейцария и Сингапур. В остальных странах — участницах ICH (Аргентина, Египет, Иордания, Саудовская Аравия и Турция) документ не внедрен.

Китай. Руководство считается внедренным, поскольку оно включено в национальную регуляторную систему[15]. Объявлено, что с 25.08.2023 действует двухлетний переходный период, по завершении которого возможно принятие решения о его продлении с учетом полученного опыта. Заявителям рекомендовано заблаговременно информировать экспертную структуру регуляторного органа о намерении вносить заявки с использованием руководства.

Канада. Подготовка к внедрению Q12 была начата в 2021 г. с консультаций с заинтересованными сторонами, в 2022 г. было проведено обучение для экспертов и весной была запущена пилотная программа по применению установленных условий и протоколов управления изменениями. В 2023 г. был разработан проект руководства по пострегистрационным изменениям[16]. По состоянию на 01.08.2025 изменения в Руководство по внесению изменений (Post-Notice of Compliance (NOC) Changes — Quality Guidance) не внесены, так как Министерство здравоохранения Канады считает необходимым внести все требуемые изменения для внедрения Q12 в полном объеме[17].

Интересен опыт канадского регуляторного органа, полученный в ходе пилотных проектов, в части управления версиями данных для каждого УУ в документе по управлению жизненным циклом лекарственного препарата (ЖЦЛП) в e-CTD, а не версиями документа в целом[18].

США. В США окончательная версия руководства с некоторыми разъяснительными материалами опубликована в 2021 г. на сайте FDA. Руководство встроено в нормативные правовые акты и Структуру системы качества внутренней деятельности (Quality System Framework

[14] ICH. Quality guidelines.
[15] NMPA Announcement on adopting ICH Guidelines Q12: Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management.
[16] Hamel H. Implementation of ICH Q12: Reviewers' perspective from the Health Canada pilot program on ECs and PACMPs, 2023.
[17] Lochani S. 2024 Global adoption status and implementation of ICH Guidelines Q12, Q2(R2), and Q14.
[18] Hamel H. Implementation of ICH Q12: Reviewers' perspective from the Health Canada pilot program on ECs and PACMPs, 2023.

for Internal Activities) регуляторного органа (процедура CDER MAPP 5018.3[19]). Внедрение проводилось поэтапно: сначала была внедрена в нормативные правовые акты концепция «Установленные условия», потом осуществлен пилотный проект по представлению протоколов в регистрационном досье. Большая работа была проведена по перестройке работы экспертов регистрационного органа и инспектората и их обучению[20]. Много информации было получено из пилотного проекта по использованию УУ и FDA, и заявителями. На вебинаре, организованном Международным обществом по фармацевтическому инжинирингу (International Society of Pharmaceutical Engineering, ISPE), заявители, участвовавшие в пилотном проекте FDA, поддержали внедрение руководства Q12 [11].

Растет число поступающих заявок на регистрацию препаратов. В первую очередь это касается биологических средств, но есть и заявления по регистрации химико-синтетических лекарственных препаратов [11].

Опыт компаний, составлявших документ по управлению ЖЦЛП, показал, что эксперты регуляторного органа и производители не одинаково оценивали, какие параметры относятся к УУ, а какие — к вспомогательной информации. Например, компания Sandoz при регистрации биологического препарата с использованием УУ получила достаточно много запросов по УУ — часть на стадии досье на исследуемый препарат (клиническая разработка), большинство — в ходе регистрации. УУ менялись 7 раз, количество оцениваемых параметров возросло на 15% в сравнении с традиционным досье, количество УУ сократилось на 19%, подготовка и экспертиза были более сложными[21].

Компания F. Hoffmann — La Roche Ltd. участвовала в пилотных проектах в США и Канаде по представлению документа по управлению ЖЦЛП в виде изменения в регистрационное досье, и в США, и в других странах (не указано) — в виде части начального регистрационного досье. В первом случае в документе описывались все УУ и типы изменений с разным риском, во втором — все УУ, но типы изменения приводились только для изменений с низким риском (все остальные — согласно общим правилам)[22]. Наряду с самим документом компания прикладывала приложение, в котором подробно разъясняла логику определения УУ и не УУ; часть этих обоснований в ходе экспертизы была перенесена в сам документ в виде условий и (или) мини-протоколов, чтобы изменению была присвоена категория 1А. Была отмечена сложность в ведении регуляторной документации (дополнения, версионность, одновременные изменения), также компания отмечала, что критичным было поддержание и демонстрация эффективной ФСК, не хватало опыта определения УУ.

Япония. Для внедрения руководства в 2018 г. при PMDA была создана внутренняя рабочая группа для содействия внедрению документа[23], которая оказывала также консультации ДРУ при проведении пилотного проекта по внедрению с 2018 до 2021 г.[24] При этом только в случае незначительных изменений использовались уведомительные изменения, соответствующие типу 1В, а в остальных — проводилась фармацевтическая инспекция. В 2019–2021 гг. изменения, связанные с внедрением Q12, были внесены в Закон о лекарственных средствах Японии, Правила регистрации лекарственных средств (типы изменений) законодательства, также издано руководство Q14 и связанные с ним Вопросы–Ответы, положения о ФСК внесены в японские Правила надлежащей производственной практики[25]. Однако реформы были признаны неудачными вследствие их фрагментарности, и в 2025 г. в пилотном режиме тестируется новая классификация изменений (более близкая к Q12 по существу, с назначением для незначительных изменений процедуры, аналогичной используемой в ЕС для изменений типа 1А)[26].

Европейский союз. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) начало работу по переходу на новый порядок внесения изменений в январе 2020 г. В марте того же года была принята методика по внедрению документа[27]. Вместе с тем следует отметить, что ряд положений руководства Q12 не в полной мере совместимы

[19] MAPP 5018.3 Implementation of established conditions as described in ICH Q12.
[20] Ramanadham M. ICH Q12: What industry needs to know.
[21] Stangler T. Experiences with implementing ICH Q12 ECs and PLCM. 24.01.2024.
[22] Ho K. ICH Q12: Experience from PLCM submissions.
[23] Fumato K. Introduction of post-approval change management protocol (PACMP) mock-up in Japan preparation.
[24] Honda F. PMDA Perspective: Recent trends in the regulation of biopharmaceuticals.
[25] Yashiro K. Updates and a perspective on ICH Q12 implementation in Japan.
[26] Recent pharmaceutical regulatory developments in Japan: A 2025 update, 26.06.2025.
[27] https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-and-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management-step-5_en.pdf

с действующим законодательством ЕС, а высший отраслевой регуляторный орган региона — Еврокомиссия — слишком поздно выявил эти несоответствия.

Сама процедура по внесению изменений по предлагаемому в руководстве механизму в странах ЕС уже имеется в Руководстве по изменениям — разделы B.I.e) и B.II.g) (Design Space and post-approval change management protocols); Руководство по протоколам было введено в 2012 г.[28]

Процедура используется большим количеством производителей (до 100 заявлений в год)[29] для предварительного согласования с регуляторным органом объемных изменений, в частности изменения производственной площадки, изменения в процесс производства биологических препаратов и получения права на подачу изменения уведомительного типа на 2 этапе процедуры. Например, компания Novo Nordisk A/S[30] использовала протокол управления изменениями для внесения изменений в процесс очистки фармацевтической субстанции. Протокол подавался в три регуляторных органа (FDA, EMA и Swissmedic), и после одобрения процедура представления выполненного протокола была признана изменением типа 1B (B.1.e.5.c) в отличие от традиционного подхода, при котором такое изменение является изменением типа 2.

Однако другие положения Q12 не соответствуют действующему законодательству согласно комментариям EMA от 04.03.2020 EMA/CHMP/ICH/78332/2020[31] (положения п. 3.2.3 раздела 5); требуется уточнение разделов 6 и 7. ЕС планирует внедрить данное руководство при пересмотре существующего законодательства по управлению пострегистрационными изменениями (возможно, в рамках идущей регуляторной реформы). Например, в руководстве по изменениям ЕС планируется новый пункт изменений B.I.e.6 Подача документа по управлению жизненным циклом (изменение 2 типа)[32].

Бразилия. Q12 в стране планируется полностью внедрить в 2029 г. Изменения в законодательство вносятся поэтапно[33]: вначале для химико-фармацевтических лекарственных препаратов: в 2020 г. — изменения аналитических методик; в 2022 г. — протокол управления изменениями. Регуляторный орган Бразилии по лекарственным средствам (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) участвует в пилотных проектах IMCRA и EMA+WHO[34] по совместному рассмотрению или с применением регуляторного доверия пострегистрационных изменений качества. ISPE проводило обучение сотрудников ANVISA в 2022 г. Совместно с внедрением Q12 Бразилия вводит процедуру регуляторного доверия ВОЗ[35] как для регистрации, так и для внесения изменений. В 2025 г. введено одобрение на условиях для пострегистрационных изменений качества биотехнологических препаратов на основании заключений заслуживающих доверия (референтных) зарубежных регуляторных органов[36].

Перспективы внедрения Руководства ICH в странах ЕАЭС

Нами был проведен предварительный анализ необходимых изменений и дополнений евразийского регулирования лекарственных средств для эффективного использования предлагаемых в Q12 регуляторных механизмов и инструментов *(табл. 2)*. Как видно из приведенных в *таблице* 2 данных, введение Руководства в законодательство ЕАЭС потребует внесения ряда принципиальных изменений в действующие нормативные правовые акты ЕАЭС и перестройки ряда внутренних процедур заявителей и регуляторных органов. При этом основные условия для внедрения Q12 в странах ЕАЭС имеются.

Первым шагом могло бы стать создание рабочей группы из представителей уполномоченных органов государств — членов ЕАЭС и ассоциации производителей с задачей провести глубокий предметный анализ всех изменений, необходимых к переходу на принципы Q12, и времени систем на адаптацию.

Затем, вероятно, потребуется проведение достаточно долгосрочного (2–3 года) пилотного проекта по применению Q12 на практике, и только потом изменение законодательства, которое также займет достаточно много времени.

[28] Questions and answers on post approval change management protocols EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010 30.03.2012.
[29] Barry S. Navigating the evolving ICH regulatory landscape: A regulator's perspective.
[30] Shrobona B.S. Industry perspective on the use of post-approval change management protocol.
[31] Note on EU implementation of ICH Q12 (guideline on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management), EMA/CHMP/ICH/78332/2020, 04.03.2020.
[32] Barry S. Navigating the evolving ICH regulatory landscape: A regulator's perspective.
[33] Neto JT. The Revision of Brazilian Guidelines for Post-Approval Changes (PAC) and stability, and its impact on international convergence in the regulation of biotechnological products.
[34] Mangia F. Ignite the future — our exciting PAC reliance journey with 48 NRAs.
[35] ANVISA published normative instruction (IN 289/2024) and guidelines on regulatory reliance.
[36] Brazilian NR. ANVISA updates for post-registration of biological products.

Таблица 2. *Изменения в действующих документах ЕАЭС и новые документы, требуемые для внедрения Q12 в законодательство ЕАЭС*

Table 2. *Changes in the existing EAEU documents and new documents required for Q12 implementation in the EAEU legislation*

Инструменты Q12 ***Q12 Regulatory tools***	**Связанные документы ЕАЭС** ***Related EAEU documents***	**Необходимость изменений действующих или издания новых документов** ***Necessity of changes in current documents or the issuance of new documents***
Классификация изменений *Classification of changes*	Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 Приложение 19 *Decision of the EEC Council No. 78 of 3 November 2016 Appendix 19*	Изменений в Решение Совета ЕЭК № 78 в отношении классификации изменений не требуется, она соответствует принципам Q12. **Необходимо:** • принципиальное решение регуляторных органов ЕАЭС о принципах работы с данными, не попадающими под определение установленных условий (т.е. регуляторных изменений): внесение изменений только посредством процедур фармацевтической системы качества с проверкой в ходе GMP-инспекций или введение процедуры годовых отчетов предприятий уполномоченному органу и соответствующих изменений в нормативные правовые акты в части инспекций *No changes are required to the Decision of the EEU Council No. 78 on classification of changes; the Decision is consistent with Q12 principles.* ***Tasks to be solved:*** • *a fundamental decision of the EAEU regulatory authorities on the work principles with data that do not classify as established conditions (i.e. regulatory changes): making changes only through PQS procedures with verification during GMP inspections or introducing annual reports of enterprises to the regulatory authorities and corresponding changes in the legislation regarding inspections.*
Установленные условия *Established conditions*	Отсутствует *None*	**Необходимо:** • издание адаптированной под законодательство ЕАЭС версии Руководства Q12 (в нем описаны принципиальные подходы по разграничению установленных условий и вспомогательной информации); • возможно, потребуются дополнительные разъяснения по определению требований, которые будут считаться установленными условиями ***Tasks to be solved:*** • *issuing the adapted version of the Q12 Guideline according to EAEU legislation (it describes the fundamental approaches to distinguishing between established conditions and supplementary information);* • *additional clarifications may be required regarding separation of established conditions and additional information.*
Протокол управления пострегистрационными изменениями *Post-approval change management protocol*	Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 Приложение 11, Дополнение 2 — протоколы управления изменениями Приложение 19: Б.I.д.2, Б.I.д.3, Б.I.д.4, Б.I.д.5; Б.II.ж.2, Б.II.ж.3, Б.II.ж.4, Б.II.ж.5 *Decision of the EEC Council No. 78 of 3 November 2016 Appendix 11, Addendum 2 — change management protocols Appendix 19 subclause B.I.i.2, B.I.i.3, B.I.i.4, B.I.i.5; B.II.f.2, B.II.f.3, B.II.f.4, B.II.f.5*	**Необходимо:** • уточнения в Решение Совета ЕЭК № 78 и классификатор по документам электронного регистрационного досье: раздел регистрационного досье, в который будут помещать информацию о пострегистрационных изменениях • возможности представления протокола при первоначальной подаче регистрационного досье; • дополнительные разъяснения уполномоченных органов в части использования одноразовых и многоразовых протоколов, порядка ответа заявителя на вопросы экспертов, отзыва протокола и т.п. ***Tasks to be solved:*** • *Clarifications in the Decision of the EAEU Council No. 78 and the classifier for e-CTD documents: the dossier section where the protocol will be placed;* • *Possibility of submitting the protocol together with the initial submission of the registration dossier;* • *Additional explanations from the regulatory authorities regarding the use of single-use and reusable protocols, the procedure for the applicant's response to experts' questions, protocol withdrawal, etc.*
Документ управления жизненным циклом лекарственного препарата *Product lifecycle management document*	Отсутствует *None*	**Необходимо:** • введение в Решение Совета ЕЭК № 78 определения документа и порядка его представления, экспертизы, внесения изменений ***Tasks to be solved:*** • *amendments to the Decision of the EAEU Council No. 78 regarding definition of the document and the procedure for its submission, examination, and change*

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Инструменты Q12 *Q12 Regulatory tools*	**Связанные документы ЕАЭС** *Related EAEU documents*	**Необходимость изменений действующих или издания новых документов** *Necessity of changes in current documents or the issuance of new documents*
Фармацевтическая система качества (ФСК) и управление изменениями *Pharmaceutical quality system (PQS) and change management*	Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 (часть 1, 2, 3) *Decision of the EEC Council No. 77 of 3 November 2016 (part 1, 2, 3)*	**Необходимо:** • оценка необходимости гармонизации Правил надлежащей производственной практики (система управления изменениями, контракты, сообщения в уполномоченный орган о сбоях ФСК) с положениями Q12; • определение критериев эффективности ФСК в части управления изменениями (в Решении Совета ЕЭК № 77 или новых рекомендациях) ***Tasks to be solved:*** • *assess the need for harmonisation of the Good Manufacturing Practice (change management system, contracts, and reporting PQS failures to the authorised body);* • *define the performance criteria for PQS in terms of change management (in the Decision of the EEC Council No. 77 or new recommendations)*
Взаимосвязь экспертизы регистрационного досье и инспекций *Relationship between dossier assessment and inspections*	Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 Регламенты общих процессов Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 84 Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 91 *Decision of the EEC Council No. 78 of 3 November 2016* *Regulations on General Processes* *Decision of the EEC Council No. 84 of 3 November 2016* *Decision of the EEC Council No. 91 of 3 November 2016*	**Необходимо:** • предусмотрение возможности доступа инспектората к Модулю 3 и Модулю 1 общего технического документа в системе обмена регуляторными данными государств — участников ЕАЭС; • предусмотрение возможности доступа экспертов к инспекционным отчетам в системе обмена регуляторными данными государств — участников ЕАЭС; • установление порядка обмена информацией о сбоях ФСК, сообщаемых держателем регистрационного удостоверения и другими участниками цепей поставок ***Tasks to be solved:*** • *to establish the access to CTD Module 3 and Module 1 for the inspectorate in the regulatory data exchange system of the EAEU member states;* • *to establish the access to inspection reports in the regulatory data exchange system of the EAEU member states for experts;* • *to define the procedure for information exchange about PQS failures, reported by MAH and other participants in the supply chains.*
Структурированные подходы к часто встречающимся пострегистрационным изменениям качества *Structured approaches for frequent post-approval quality-related changes*	Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 Приложение 19 *Decision of the EEC Council No. 78 of 3 November 2016* *Appendix 19*	**Необходимо:** • проведение оценки наличия противоречий положений Q12 и предлагаемого структурированного подхода и имеющихся алгоритмов в Решении Совета ЕЭК №78 ***Tasks to be solved:*** • *to conduct a thorough assessment of any present 'substantial' contradictions between Q12 provisions and the proposed structured approach and existing algorithms in the Decision of the EEC Council No. 78*
Использование данных по стабильности для обоснования изменений качества *Using stability data to justify quality-related changes*	Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 Приложение 19 *Decision of the EEC Council No. 78 of 3 November 2016* *Appendix 19*	**Необходимо:** • введение механизма обязательств представления данных после внесения изменений, например обязательства по продолжающимся исследованиям долгосрочной стабильности ***Tasks to be solved:*** • *introduction of an obligatory mechanism to present data after making changes, for example, obligations related to ongoing studies of long-term stability*

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Таким образом, вероятный срок внедрения Q12 в законодательство ЕАЭС составляет 5–6 лет, то есть 2030 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Руководство Q12 сокращает разрыв между представлением фармацевтической промышленности об эффективном изменении условий производства серийной продукции и существующей регуляторной практикой, нередко отличающейся формализмом и излишней детализацией требований. В данном случае можно говорить о сломе парадигмы в части перехода от принципа «Доложи и делай» к более гибкому и динамичному подходу «Сделай и доложи» управляемым способом.

Руководство Q12 является частью обновленной стратегии руководств ICH по качеству, его положения и терминология используются в ICH Q14 по разработке аналитических методик и измененных ICH Q2 по валидации аналитических методик, ICH Q9 (управления рисками для качества), и будет учитываться при пересмотре действующих руководств ICH M4Q(R2) (Модуль Качество), ICH Q1A-F (по стабильности), ICH Q6A и Q6B (спецификации) и разработке новых руководств[37].

Внедрение Q12 в национальные регуляторные системы позволит трансформировать внесение изменений в области качества в зарегистрированные лекарственные препараты из времязатратных и иногда труднопреодолимых административных барьеров, угрожающих устойчивому производству, к использованию их в качестве механизма, позволяющего осуществлять постоянное, перспективное, т.е. упреждающее совершенствование условий производства, сократить сроки их внедрения. Также применение Q12 будет способствовать внедрению прогрессивных подходов к разработке препаратов, дальнейшей цифровизации, структурированному управлению контентом и данными не только в фармацевтической отрасли, но и в регуляторных органах.

Однако положения и принципы Q12 оказались настолько революционными, что полноценное его внедрение смогла осуществить только одна страна — США, хотя FDA тоже потребовалось провести достаточно значительные изменения ряда внутренних процедур и обучение сотрудников. Фармацевтические компании, подававшие документы в соответствии с Q12, также сообщали о реорганизации собственных внутренних процессов ФСК, изменениях в подразделениях по регуляторным вопросам.

Практически во всех странах, внедривших или внедряющих Q12, были инициированы пилотные проекты в целях выбора наиболее оптимальных путей перехода к использованию новых подходов к внесению изменений в области качества. Наиболее успешным было внедрение протоколов управления изменениями, наиболее сложным — внедрение концепции установленных условий и связанных с ней аспектов. Объединение подходов Q12 и регуляторного доверия ВОЗ может существенно облегчить бремя по управлению изменениями в глобальных фармацевтических компаниях и всех компаниях, осуществляющих экспорт лекарственных препаратов, и улучшить доступ населения к лекарственным препаратам по всему миру.

Рекомендуемая в Q12 система управления изменениями на основе риск-ориентированного подхода уже создана в государствах — участниках ЕАЭС; в законодательство уже введены протоколы управления изменениями. При этом требуется решение целого ряда принципиальных и технических вопросов, которые будут затрагивать национальные системы регулирования лекарственных средств государств — участников ЕАЭС.

Таким образом, для продолжения работы с Руководством Q12 необходимо принципиальное решение регуляторных органов ЕАЭС о возможности его внедрения и подготовки, например пятилетнего плана по внесению соответствующих изменений в ряд документов ЕАЭС, проведению пилотного проекта и т.п. В связи с этим желательно продолжить обсуждение этой темы в отраслевых СМИ с участием специалистов других стран ЕАЭС, помимо России, и, возможно, на площадке БРИКС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петранева ЕВ, Проскурина ИА, Горячев ДВ, Ковалева ЕЛ. Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(2):109–17. Petraneva EV, Proskurina IA, Goryachev DV, Kovaleva EL. Development of an approach to the assessment of changes to approved biological products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):109–17 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117
2. Vinther A, Ramnarine E, Gastineau T, et al. Approaches to design an efficient, predictable global post-approval change management system that facilitates continual improvement and drug product availability. *Ther Innov Regul Sci*. 2024;58:433–42. https://doi.org/10.1007/s43441-024-00614-9
3. Deavin A, Hossain A, Colmagne-Poulard I, et al. A global industry survey on post-approval change management and use of reliance. *Ther Innov Regul Sci*. 2024;58(6):1094–107. https://doi.org/10.1007/s43441-024-00681-y
4. Пятигорская НВ, Мешковский АП, Береговых ВВ и др. Управление изменениями условий регистрации лекарственных препаратов: новое руководство ICH Q12. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(3):181–9. Pyatigorskaya NV, Meshkovskii AP, Beregovykh VV, et al. Change management of drug products registration conditions: New ICH Q12 guideline. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(3):181–9 (In Russ.). https://doi.org/10.15690/vramn998
5. Gavin J, Surdo JL, Cuachon NS, et al. Streamlining Postapproval Submissions Using ICH Q12 & SCDM. *Pharm Eng*. 2022;22:28–38.
6. Deavin A, Adam S, Ausborn S, et al. Path forward to optimise post-approval change management and facilitate continuous supply of medicines and vaccines of high quality worldwide. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57(1):7–11. https://doi.org/10.1007/s43441-022-00426-9

[37] https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_QDG_Recommendation_2021_1012.pdf

7. Poulard IC, Ausborn S, Allchurch MH, et al. Reliance into action : Understanding EMA documents to streamline reliance for marketing authorization applications. *Ther Innov Regul Sci.* 2025;59(5):1032–41. https://doi.org/10.1007/s43441-025-00824-9
8. Mangia F, Lin Y, Armando J, et al. Unleashing the power of reliance for post-approval changes: A journey with 48 national regulatory authorities. *Ther Innov Regul Sci.* 2024;58(6):997–1005. https://doi.org/10.1007/s43441-024-00677-8
9. Lipa MJ, Greene A, Calnan N. Knowledge management as a pharmaceutical quality system enabler: How enhanced knowledge transfer can help close the ICH Q10 to ICH Q12 gap. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2021;75(1):64–90. https://doi.org/10.5731/pdajpst.2020.011825
10. Schmitt S. ICH Q12 and post-approval changes — Less than satisfactory state of affairs. *BioPharm Int.* 2025;38:26.
11. Surdo JL, Cuachon NS, Langer C, et al. A vision for ICH Q12: current experience, future perspectives. *Pharm Eng.* 2021;41:14–22.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ж.И. Аладышева, А.П. Мешковский* — разработка концепции, поиск и анализ литературных источников, написание текста рукописи, редактирование, подготовка окончательного варианта статьи для публикации; *Н.В. Пятигорская* — критический анализ концепции и текста рукописи, редактирование и 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. *Zhanna I. Aladysheva, Andrei P. Meshkovskiy* conceptualised the study, analysed literature data, drafted and edited the manuscript, and preparated the final version for publication. *Nathalia V. Pyatigorskaya* critically revised the concept and the manuscript, corrected and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Аладышева Жанна Игоревна, канд. мед. наук, доцент / **Zhanna I. Aladysheva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2441-3542
Мешковский Андрей Петрович, доцент / **Andrei P. Meshkovskiy**, Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6016-3237
Пятигорская Наталья Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор, член-корреспондент РАН / **Nathalia V. Pyatigorskaya**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Corresponding Member of RAS
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4901-4625

Поступила 17.08.2025
После доработки 14.10.2025
Принята к публикации 15.10.2025

Received 17 August 2025
Revised 14 October 2025
Accepted 15 October 2025

УДК 615.19:004.89
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-630-641
Обзор | Review

Check for updates
CC BY 4.0

М.А. Ярошинский[1], М.В. Андреева[1], Е.И. Балакин[1] ✉, А.Ю. Савченко[2], А.С. Павлов[4], В.И. Пустовойт[3]

Нейросетевые технологии в регистрации лекарственных средств: методология машинного анализа документов и интеллектуальных систем реального времени

[1] *Акционерное общество «Фарм-Синтез», Верейская ул., д. 29, стр. 134, Москва, 121357, Российская Федерация*

[2] *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), Каширское ш., д. 31, Москва, 115409, Российская Федерация*

[3] *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, ул. Живописная, д. 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация*

[4] *Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Миусская пл., д. 9, Москва, 125047, Российская Федерация*

✉ ***Балакин Евгений Игоревич***; *ebalakin@pharm-sintez.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Методы подготовки документов, используемые в ходе разработки лекарственных средств, характеризуются высокими временными затратами (40–60% рабочего времени специалистов), высокой частотой ошибок, вносимых в документацию, и ограниченной интероперабельностью данных. Повышение эффективности подготовки документов возможно при использовании нейросетевых технологий и переходе к комплексной автоматизации процедур жизненного цикла регистрационного досье.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования систем искусственного интеллекта (ИИ) и машинного анализа при подготовке регистрационного досье лекарственного препарата в процессе разработки лекарственного средства.

ОБСУЖДЕНИЕ. Модели обработки естественного языка (NLP) показывают высокую эффективность в области обработки технической и регуляторной документации. Системы распознавания именованных сущностей (NER) с точностью извлечения 89–96% позволяют сократить время обработки (подготовки и последующей проверки) производителем материалов при формировании электронного общего технического документа на 64%, однако возможность обработки информации ограничена трудностями интерпретации морфологически сложных терминов и требует использования наборов аннотированных данных. Следует отметить, что генеративные модели типа GPT-4 без дополнительной настройки при использовании в архитектуре генерации, дополненной поиском (RAG), могут формировать фактологически некорректную информацию. Предиктивные системы на основе графовых нейросетей и ансамблей XGBoost демонстрируют высокую точность (ROC AUC до 0,88) при прогнозировании одобрения препаратов, но имеют недостаток в виде невозможности интерпретации решений и систематических смещений в данных. Разработка документоцентричных платформ с NLP позволяет сократить время подготовки досье на 60%, однако при внедрении

© М.А. Ярошинский, М.В. Андреева, Е.И. Балакин, А.Ю. Савченко, А.С. Павлов, В.И. Пустовойт, 2025

автоматизированной процедуры формирования разделов досье требуется экспертная верификация.
ВЫВОДЫ. Концепция интегрированных ИИ-систем подтверждает свою эффективность, сокращая сроки обработки документов производителем и повышая точность решений, что способствует ускорению вывода препаратов на рынок. Перспективы внедрения цифровых технологий связаны с преодолением различий в терминах через унифицированные онтологии. Для практической реализации требуется разработка единых стандартов валидации ИИ-алгоритмов и адаптивных систем.

Ключевые слова: регистрационное досье; искусственный интеллект; обработка естественного языка; предиктивное моделирование; документоцентричные платформы; BioBERT; стандарты ALCOA+; IDAAPM-база; валидация алгоритмов; эОТД-досье; общий технический документ

Для цитирования: Ярошинский М.А., Андреева М.В., Балакин Е.И., Савченко А.Ю., Павлов А.С., Пустовойт В.И. Нейросетевые технологии в регистрации лекарственных средств: методология машинного анализа документов и интеллектуальных систем реального времени. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):630–641. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-630-641

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Milan A. Yaroshinsky[1], **Maria V. Andreeva**[1], **Evgenii I. Balakin**[1] ✉, **Alla Yu. Savchenko**[2], **Alexander S. Pavlov**[4], **Vasily I. Pustovoit**[3]

Neural Network Technologies in Drug Registration: Computerised Analysis of Documents and Real-Time Systems

[1] *Pharm-Sintez AO,*
29/134 Vereyskaya St., Moscow 121357, Russian Federation

[2] *National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute),*
31 Kashirskoe Hwy, Moscow 115409, Russian Federation

[3] *State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,*
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

[4] *Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia,*
9 Miusskaya Sq., Moscow 125047, Russian Federation

✉ ***Evgenii I. Balakin****; ebalakin@pharm-sintez.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. Current methods of handling medicine regulatory documents are associated with high time cost (40–60% of labour hours), frequent documentation errors, and limited data interoperability. Neural network technologies have enabled the enhanced document preparation and a transition to full automation of the registration dossier life cycle.
AIM. This study aimed to evaluate the possibility of using artificial intelligence (AI) systems in preparing a drug registration dossier.
DISCUSSION. Natural language processing (NLP) models demonstrate high efficiency for the regulatory documentation. Named entity recognition (NER) systems with 89–96% entity extraction accuracy rate reduces the processing (preparation and quality review) time for documents within electronic Common Technical Document (eCTD) by 64%, but face limitations in interpreting morphologically complex terms and require annotated datasets. Without additional fine-tuning, generative models such as GPT-4, are prone to generating inaccurate facts when used in the Retrieval-Augmented Generation (RAG) architecture. Predictive systems based on graph neural networks and XGBoost ensembles demonstrate high accuracy (ROC AUC up to 0.88) when predicting drug approval; however, they cannot interpret

decisions and data systematic biases. Developing document-centric platforms with NLP reduces the dossier preparation time by 60%, still, implementing an automated procedure for generating dossier sections requires an expert verification.
CONCLUSIONS. The concept of integrated AI systems proves its effectiveness by reducing the document handling time by manufacturers and increasing the accuracy of decisions, which in turn speeds up the market launch of medicinal products. The prospects of introducing digital technologies are associated with overcoming definition differences through unified ontologies. Practical implementation requires the development of unified standards for the validation of AI algorithms and adaptive systems.

Keywords: registration dossier; artificial intelligence; natural language processing; predictive modelling; document-centric platforms; BioBERT; ALCOA+ standards; IDAAPM database; algorithm validation; eCTD dossier

For citation: Yaroshinsky M.A., Andreeva M.V., Balakin E.I., Savchenko A.Yu., Pavlov A.S., Pustovoit V.I. Neural network technologies in drug registration: Computerised analysis of documents and real-time systems. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):630–641. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-630-641

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Использование искусственного интеллекта (ИИ) регуляторными медицинскими органами и производителями лекарственных средств (ЛС) растет высокими темпами, в том числе увеличивается количество одобренных регуляторными органами инструментов для использования в процессе разработки ЛС, подготовки и анализа регистрационного досье [1]. Ключевыми причинами являются сокращение времени экспертизы ЛС и усиление борьбы с фальсифицированными препаратами [1–3]. Так, опыт Национального агентства по надзору за здравоохранением Бразилии (Brazilian Health Regulatory Agency, Anvisa) показывает, что применение алгоритмов ИИ сократило сроки регистрации на 45–60% [1]. Помимо операционной эффективности, внедрение процедур использования ИИ обусловлено введением в обращение биотехнологических лекарственных средств (биоаналоги, генотерапевтические препараты), что требует работы с большим массивом данных и, как следствие, большого количества времени. Процесс внедрения инструментов на основе ИИ поддерживается появлением технологий машинного и глубокого обучения, роботизированной автоматизации процессов (Robotic Process Automation, RPA) и обработки естественного языка. Исследования подтверждают, что такая интеграция значительно ускоряет некоторые процедуры в процессе жизненного цикла лекарственного препарата, в том числе сокращая время клинических испытаний, анализа и составления документации на лекарственный препарат [6–9].

Интеграция ИИ также трансформирует регуляторные практики, чему способствуют объективные потребности в оптимизации ресурсов, повышении точности принимаемых решений и оперативном предоставлении новейших препаратов пациентам. Широко используются инструменты прогностической аналитики для работы с клиническими данными, автоматизированные системы внутренней проверки документов и алгоритмы мониторинга безопасности. Проверка становится эффективнее: применение ИИ позволяет сократить время анализа регистрационного досье на 20–30% и усиливает инструменты выявления риска несоответствия документов нормативным требованиям и реальным технологическим процессам производства лекарственных средств [10–12]. На ручную обработку документов, главным образом поиск и проверку данных, приходится 40–60% времени, что серьезно замедляет процесс. Ошибки, вносимые в досье электронного общего технического документа из-за человеческого фактора (15–30% случаев), ведут к дополнительным запросам экспертов регуляторного органа и затратам времени. Например, некорректное заполнение фармакокинетических разделов или данных об эффективности, с учетом приостановки экспертизы на срок ответа и необходимости внесения изменений в документы регистрационного досье, могут задержать регистрацию препарата до 6 мес. Системные ошибки при вводе данных в модулях качества и несвоевременное обновление ссылок на нормативную документацию повышают риски отказа в регистрации, подчеркивая преимущества использования цифровых инструментов. До 25% ситуаций с затягиванием момента вывода лекарств в обращение связаны с исправлением ошибок ручной подготовки документации [4, 6, 9, 11]. Длительность задержек растет из-за необходимости повторной оценки

при подачах в несколько стран, ежегодно снижая глобальную операционную эффективность [1, 5, 10]. Наличие единой информационной среды позволит найти различия как в регуляторных требованиях между странами, так и указать документы регистрационного досье, требующие корректировок.

Статический формат хранения данных для документоориентированной модели предполагает менее эффективную (отношение объема проверенных документов к затраченным ресурсам) систему подготовки и проверки документов. К примеру, бумажный архив производственной и регистрационной документации предполагает, что для оперативного внесения изменений должна присутствовать контролируемая электронная версия документа в редактируемом формате, либо измененный документ должен каждый раз создаваться на основании действующей версии. При этом наличие валидированной системы электронного документооборота не обеспечивает должной связанности ввиду отсутствия семантических конструкций и обновляющихся блоков внутри самого документа. Перечисленное выше ограничивает возможность каскадного обновления документов регистрационного досье, повторное использование информации и интеграцию новых источников [3, 7, 8, 12].

Растущие объемы данных доклинических и клинических исследований и усложнение регуляторных норм затрудняют верификацию безопасности, эффективности и качества лекарственных средств. Одной из задач при внедрении нейросетевых технологий является валидация процесса автоматизированного аудита и прогностической аналитики систем ИИ и машинного обучения, где терминологические и методологические различия в регуляторных подходах становятся барьером.

Основные технологические решения представлены системами обработки естественного языка (NLP-модели), в том числе терминов, касающихся биомедицинских моделей, для анализа регуляторных документов, прогностическими системами оценки эффективности и безопасности, а также платформами фармаконадзора для выявления нежелательных явлений в реальном времени после регистрации препарата [1, 4, 5].

Цель работы — оценка возможности использования интеллектуальных систем при подготовке регистрационного досье лекарственного препарата в процессе разработки лекарственного средства.

Задачи:

- сравнительный анализ эффективности NLP-моделей (BioBERT, SpaCy, GPT-4+RAG) в отношении обработки регуляторной документации;
- оценка возможности предиктивных моделей (графовые нейросети, ансамбли XGBoost) прогнозировать исход регуляторной экспертизы;
- систематизация рисков применения генеративного ИИ в RAG-архитектурах и подходов к их минимизации;
- обобщение опыта и возможности внедрения документоцентричных платформ и систем реального времени в регуляторные процессы.

Методы исследования. Проведен обзор научной литературы за период 2016–2025 гг. в библиографических базах данных (PubMed, IEEE Xplore) и базах данных регуляторных органов: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA). Для поиска использовали также поисковую систему (Google Scholar). Поиск осуществлялся с использованием следующих запросов:

- (“Artificial Intelligence” [Mesh]) AND (“Drug Approval” [Mesh]);
- allintitle: (“regulatory affairs” OR “drug registration”) AND (“AI” OR “NLP” OR “computer vision”).

В анализ включали работы, содержащие количественные метрики результатов использования нейросетевых технологий и исследования с валидацией в реальных условиях регуляторных агентств или фармкомпаний.

Критерии исключения. Обзоры, комментарии, тезисы конференций и публикации без полного текста. Исследования, не описывающие параметры или архитектуру цифровых систем. Работы на языках, отличных от английского и русского (если не удалось получить перевод).

Процедура отбора исследований. Первоначально был проведен отбор по заголовкам и аннотациям, после чего полный текст был проанализирован для окончательного включения. Каждое исследование оценивалось двумя авторами на соответствие критериям включения и исключения. Для оценки достоверности данных, извлеченных из отобранных исследований, использовались метрики валидации, приведенные в оригинальных публикациях (accuracy (точность), ROC AUC (кривая ошибок), F1-оценка

(F1-score, метрика оценки эффективности классификации)). Сравнительный анализ технологий проводился на основе качественного синтеза заявленных в источниках результатов. Из 142 идентифицированных публикаций отобрано 28 статей, соответствующих критериям.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Модели ИИ-ассистированной экспертизы

Модели NLP. При обработке текстовых документов в фармацевтике выбор архитектуры NLP-систем требует решения проблем морфологической сложности медицинских терминов, включая синонимию, традицию активного использования аббревиатур и вариативность формулировок замечаний экспертов. В работе S. Viswanath и соавт. [13] предложен алгоритм Calibrated Quantum Mesh (CQM, метод квантово-инспирированной обработки естественного языка для снижения неоднозначности терминов), который использует ансамблевый подход для обработки естественного языка без обременительного аннотирования, достигая точности извлечения сущностей 89% на наборе из 65 тыс. документов. Этот метод позволяет достичь однозначности трактовки терминологии за счет контекстуализации слов через «квантовые состояния» и сетевые корреляции, что критично для анализа химических названий и клинических описаний. Экспериментально подтверждены трудности оптического распознавания символов (OCR-распознавание) специализированных обозначений (например, названий химических соединений) и необходимость использования онтологий для уточнения реакций растворителей с компонентами лекарственного препарата при формировании запроса к нейросети.

В работе [14] показано, что тонкая настройка моделей, таких как BioBERT, на аннотированных данных регуляторных документов позволяет достичь высокой точности извлечения сущностей (субъекты, объекты, действия). Точность достигает 90–96% при F1-оценке 0,91 после оптимизации иерархии онтологических признаков и применения семантических правил, что вполне может быть использовано в фармацевтической отрасли для документов электронного общего технического документа. Обученные на клинических данных BERT-модели (ClinicalBERT) наиболее адаптированы к решению задач распознавания смысловой эквивалентности вопросов благодаря адаптации к морфологическим особенностям медицинских текстов — синонимам и аббревиатурам [14].

Проблемы морфологической сложности, включая вариативность формулировок замечаний экспертов регуляторных органов, требуют рекурсивной верификации связанных сущностей между группой документов через онтологические графы. Технически это реализуется вычислением сходства между регуляторными утверждениями и процессами на основе трехуровневой метрики: сходство тем, ядерных и вспомогательных сущностей [15]. В свою очередь, генеративные модели типа GPT-4 при использовании в архитектуре генерации, дополненной поиском (Retrieval-Augmented Generation, RAG), склонны к формированию фактологически некорректной информации («галлюцинациям») при отсутствии тонкой настройки на наборы данных, подаваемых в регуляторные органы, тогда как при использовании spaCy Clinical возможны ошибки в извлечении числовых параметров (дозировок) из-за слабой адаптации к контекстным условиям.

Преимущества использования модели BioBERT при подготовке регистрационных досье заключаются в возможности более корректной трактовки терминов (в том числе распознавания синонимичных конструкций и аббревиатур) благодаря предварительному обучению на биомедицинских данных (на базе PubMed), а также интеграции с онтологическими графами (например, расширение «Базовая онтология для обмена нормативно-правовой информацией» (Legal Knowledge Interchange Format — Core) через семантическую модель регуляторных требований, что позволяет рекурсивно анализировать связанные документы через семантическое сопоставление параметров. Однако ограничением остается зависимость от наличия аннотированных данных для тонкой настройки, а также величины вычислительной мощности при обработке больших объемов текстов [15].

Рекурсивная проверка данных в связанных документах, например технических отчетах и электронных лабораторных журналах, может быть реализована через интеграцию CQM в рабочие процессы исследователей, что позволяет обрабатывать взаимосвязанные группы файлов с сохранением целостности данных. Подобные архитектуры удобны при анализе документов благодаря возможности работать со структурированными и неструктурированными данными параллельно, сокращая время подготовки документов на 64% по сравнению с ручной обработкой [13]. Внедрение стандартов «Ресурсы для быстрого взаимодействия в здравоохранении (Fast Healthcare Interoperability Resources, FHIR)» дополняет NLP-методики, обеспечивая

совместимость данных для прогностической аналитики, однако требует решения проблемы их согласованности между различными системами [16]. Интеллектуальные системы ускоряют анализ за счет поиска на естественном языке и извлечения информации из изображений, но имеют ограничения, связанные с интерпретацией морфологически сложных конструкций и необходимостью ручной верификации для исключения ошибок [13, 17]. Современные подходы, такие как иерархическая кластеризация при помощи специализированной языковой модели, предобученной на биомедицинских текстах для улучшения понимания медицинской терминологии (Self-alignment pretraining for BERT, SapBERT), дают возможность уменьшить текстовой объем на 37% при сохранении ключевых сущностей [17].

Сравнительный анализ технологий *(табл. 1)* основан на данных из различных исследований с отличающимися наборами документов и условиями валидации. Поэтому прямое сопоставление их эффективности имеет ограниченную применимость и служит лишь для иллюстрации потенциальных возможностей. Для объективного сравнения необходимы контролируемые эксперименты на идентичных задачах и данных.

Предиктивные модели. Эффективным инструментом для разработки предиктивных моделей могут являться системы полного цикла, в которых интегрированы молекулярные дескрипторы и результаты клинических исходов, данных Абсорбция–Распределение–Метаболизм–Выведение–Токсичность (Absorption–Distribution–Metabolism–Excretion–Toxicity, ADMET), что подтверждается возможностями интегрированной базы данных ADMET и побочных реакций для предиктивного моделирования (IDAAPM, Integrated Database of ADMET and Adverse Effects of Predictive Modeling), объединяющей свойства, включенные в ADMET, нежелательные явления и биоактивность одобренных препаратов. Данные IDAAPM включают 1629 молекулярных структур с дескрипторами (логарифм коэффициента распределения, молекулярная масса, количество водородных связей), 36 963 описания взаимодействий «лекарство–мишень» и 2,5 млн данных о нежелательных явлениях, структурированных по системно-органным классам медицинского регуляторного словаря (Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Classes, MedDRA SOC), что дает возможность значительно расширить входную матрицу для предиктивных моделей [18, 19]. Так, в моделях, которыми пользовалась компания Novartis при проверке концепции прогноза вероятности одобрения лекарственного препарата или наличия у него нового фармакологического действия, входные данные включали состав препарата, текущий статус показания, перечень биологических мишеней, механизм действия, данные клинических испытаний (фазы II–III), включая параметры количества пациентов, отобранных для исследования, длительности исследований и др. Результат работы модели — предположение о вероятности одобрения регулирующими органами с доверительным интервалом, рассчитанным методом бутстрепа[1] для оценки неопределенности. Ключевые параметры валидации точности ответа модели соответствовали следующим значениям: оценка ROC AUC (кривая ошибок) на независимом тестовом наборе (требование AUC > 0,8), где лучшие решения достигли AUC 0,88, превосходя базовые модели (AUC 0,78). Переобучение контролировалось при помощи сравнения публичной и приватной частей

Таблица 1. *Оценка эффективности цифровых моделей на основе искусственного интеллекта для работы с электронной версией общего технического документа*

Table 1. *Comparative table of digital model effectiveness for artificial intelligence-based electronic common technical document*

Модель *Model*	Точность извлечения сущностей, % *Entity Extraction Accuracy, %*	Скорость, стр/с *Speed, pps*	Проблемы *Troubles*
BioBERT	89–96 (субъекты/действия) *(subjects/actions)*	3,2	Низкая полнота в сложных контекстах *Low completeness in complex contexts*
spaCy Clinical	75–82	8,5	Ошибки в дозировках *Dosage errors*
GPT-4+RAG	78–85	0,8	Галлюцинации *Hallucinations*

Таблица составлена авторами по данным источников литературы / The table was adapted by the authors from the literature

[1] Dikta G, Scheer M. Bootstrap methods: With applications in R. Cham: Springer International Publishing; 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73480-0

тестовой выборки (так называемых «лидербордов»[2]) [20].

Внедрение интеллектуальных систем сталкивается с такими проблемами, как, например, неполнота данных о связывании активных молекул с мишенями или ограниченная интерпретируемость сложных ансамблевых моделей, что может затруднять принятие решений в отношении сформированных моделью ответов. Возможности расширения области применения интеллектуальных систем включают улучшение прогнозирования идиосинкразической токсичности за счет анализа сетевого взаимодействия белков (положение и функция конкретного белка внутри сложной сети) и функционального воздействия препаратов, что особенно актуально для раннего скрининга [21, 22].

Для задач прогнозирования сложных конечных точек, таких как орган-специфичная токсичность или полиморфный метаболизм, могут использоваться глубокие нейронные сети благодаря способности выявлять нелинейные взаимодействия в высокоразмерных данных[3] [23]. Графовые нейросети предпочтительны для задач, требующих анализа биологических взаимодействий (например, прогнозирование токсичности), бустинговые ансамбли[4] (XGBoost) более эффективны для задач классификации и регрессии на основе табличных данных результатов испытаний благодаря обработке разнородных признаков и высокой точности (AUC 0,84–0,88 против 0,73 в случае специализированных моделей токсичности) [20, 22]. Таким образом, решения на основе графов дают возможность интерпретировать данные в рамках конкретных биологических механизмов, но требуют значительных вычислительных ресурсов, в то время как бустинговые ансамбли демонстрируют робастность в решении прогностических задач на основе имеющихся данных, но ограничены в выявлении новых механизмов. Ключевые проблемы применения состоят в систематических смещениях обучающих данных при тонкой настройке, обусловленных ограниченной репрезентативностью выборок или культурными стереотипами [23], а также рисках экстраполяции вне облака данных стандартных электронных баз, содержащих сведения о свойствах химических соединений.

Генеративный ИИ. Модели, основанные на архитектуре типа RAG, могут быть успешно использованы для автоматизации поиска благодаря интеграции семантических эмбеддинговых технологий, что позволяет преодолевать ограничения традиционных методов, связанных с ключевыми словами или классификационными кодами. Применение таких моделей обеспечивает сопоставимую с ручным поиском точность идентификации релевантных документов, однако риски генерации недостоверной информации, включая ложные приоритеты, остаются существенными и могут приводить к ошибочным решениям [24]. Примеры ошибок ИИ, такие как присвоение ложного приоритета или некорректная интерпретация химических структур, подчеркивают необходимость внедрения компенсационных механизмов, включающих экспертизу человеком на заключительном этапе и специализированные модули проверки данных, которые верифицируют соответствие сгенерированных выводов оригинальным патентным источникам [24, 25].

В *таблице 2* обобщены ключевые параметры безопасности, которые могут быть использованы при разработке больших языковых моделей для обработки регуляторной документации. Генеративные нейросети подходят для задач семантического поиска и систематизации документов благодаря способности анализировать контекстную информацию и выявлять скрытые паттерны (устойчивая, систематически повторяющаяся схема или модель) в текстовых данных, что особенно актуально для обработки сложной технической терминологии в регуляторных документах, однако их внедрение требует проведения валидации точности ответов модели для минимизации рисков.

Прикладные решения для экспертных систем

Документоцентричные платформы. При помощи систем анализа и оценки документов на основе регуляторных требований реализуются процессы автоматической валидации данных по принципам ALCOA+ (attributable (прослеживаемость), legible (читаемость), contemporaneous (своевременность), original (подлинность),

[2] В контексте валидации моделей машинного обучения «лидерборд» используется для предотвращения переобучения, когда тестовая выборка часто разделяется на публичную и приватную части. Модель оптимизируется и проходит первоначальную проверку на публичном лидерборде, результаты которого видны разработчикам. Окончательная же валидация и сравнение моделей проводятся на приватном лидерборде, данные которого остаются скрытыми до окончания анализа.

[3] Высокоразмерные данные — данные, где на каждое исследуемое соединение (наблюдение) приходится огромное количество измеренных характеристик.

[4] Техника машинного обучения для задач классификации и регрессии, которая строит модель прогнозирования в форме ансамбля моделей с низкой точностью прогнозирования, обычно деревьев решений.

Таблица 2. *Параметры безопасности больших языковых моделей*

Table 2. *Security parameters of large language models in regulatory documents*

Параметр безопасности ***Security parameter***	**Описание** ***Description***	**Метод обеспечения** ***Method***
Точность классификации *Classification accuracy*	Доля корректно идентифицированных объектов относительно общего объема выборки *Proportion of correctly identified objects relative to the total sample size*	Валидация на независимых тестовых наборах *Validation on independent test kits*
Уровень ложноположительных результатов *False positive rate*	Частота ошибочного отнесения объектов к целевой категории *Frequency of erroneous object rating as target category*	Калибровка порогов классификации *Calibration of classification thresholds*
Уровень ложноотрицательных результатов *False negative rate*	Пропуск релевантных документов или данных в них *Omitting relevant documents or data*	Оптимизация полноты модели *Model completeness optimisation*
Устойчивость к галлюцинациям *Resistance to hallucinations*	Склонность модели к формированию неподтвержденных данных *Model propensity to generate unconfirmed data*	Интеграция механизмов проверки на достоверность *Integration of fact-checking mechanisms*
Контролируемость решений *Auditability of solutions*	Возможность ретроспективного анализа оснований для принятия решения *Possible retrospective analysis of the grounds for decision-making*	Регистрация входных данных и выходных прогнозов *Logging of input data and output forecasts*
Зависимость от качества обучения *Dependence on the quality of education*	Чувствительность к репрезентативности и объему обучающих данных *Sensitivity to representativeness and volume of training data*	Использование диверсифицированных источников *Use of diversified sources*

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

accurate (точность), complete (полнота), consistent (последовательность), enduring (устойчивость), available (доступность)), семантической организации архивов, интеллектуальной классификации запросов и кросс-документного выявления несоответствий, что обеспечивает снижение трудозатрат на 40%, повышение глубины проверки документации в хода аудита и оперативное выявление рисков несоблюдения GxP [14, 15, 26]. Для установления связей между процессом производства и формированием регистрационного досье немаловажное значение играет автоматизация обработки рукописных записей лабораторных журналов средствами оптического распознавания символов, преобразующая неструктурированные данные в цифровой формат для обеспечения атрибутивности и прослеживаемости изменений.

При этом динамическая структуризация ведомственных/отраслевых руководств по обращению лекарственных средств, а также внутрикорпоративных документов в XML-формат с тегированием компонентов позволяет автоматически связывать разделы документов, например изменения требований к очистке оборудования, с данными журналов и актуализировать пересмотр связанных валидационных отчетов в онтологических системах типа OntoReg[5], устраняя необходимость в ручном поиске и поддерживая актуальность существующих документов регуляторным требованиям и действующих версий документов архива при подготовке или внесении изменений в регистрационное досье [15].

Другие преимущества для пользователей раскрываются в возможности классификации запросов через модели распознавания семантического сходства на основе Clinical BERT, сопоставляющие вопросы пользователей с информационной базой знаний с точностью 90,66%, как, например, при направлении запроса о пределах стабильности препарата в категорию «Информация о продукте», что ускоряет обработку и стандартизирует ответы [14], тогда как поиск несоответствий реализует алгоритмы сравнения характеристик между взаимосвязанными документами, включая случаи расхождений заявленных параметров в валидационных

[5] Онтологическая информационная система, разработанная Engineering Science Department in the University of Oxford. Информация опубликована в статье Sesen MB, Suresh P, Banares-Alcantara R, Venkatasubramanian V. An ontological framework for automated regulatory compliance in pharmaceutical manufacturing. *Comput Chem Eng.* 2010;34(7):1155–69. https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2009.09.004

отчетах и реальных измерений в аналитических листах, выявляя нарушения ALCOA+ или противоречия в регистрационных досье, где нарушения могут маркироваться системой как критическое отклонение от требований нормативно-правового акта [14].

Некоторые ограничения, например снижение точности распознавания рукописно введенных сложных химических формул при оптическом распознавании (менее 70%), системы компенсируют прогностической аналитикой, в том числе автоматической генерацией подсказок по аудиту электрофоретических данных через анализ соответствия требованиям ICH Q2, что демонстрирует их роль в трансформации регуляторных процессов [14, 15]. Внедрение системы интеллектуальной подготовки документов (Intelligent Machine for Document Preparation, IMDP) в компании Eli Lilly продемонстрировало существенное сокращение временных затрат при подготовке документов: точность при создании документов достигла 89%, а скорость извлечения необходимой информации выросла в 3,6 раза [13]. Другой пример сокращения временных затрат при внедрении систем ИИ-контроля можно увидеть у компании Janssen, которая получила одобрение FDA на переход от серийного к непрерывному производству и сократила время от выходного анализа до выпуска серии с 30 до 10 дней [27].

Подобные результаты могут быть достигнуты благодаря автоматизации извлечения и структурирования данных, поддержке стандартов ALCOA+ (атрибутивность, прослеживаемость, современность), а также внедрению алгоритмов обработки естественного языка для анализа рукописных лабораторных записей, что устранило необходимость ручного ввода и верификации [7]. Например, при необходимости перекрестной проверки данных регистрационных карт, содержащихся в приложениях к отчету. Однако полная автоматическая генерация разделов документов по безопасности (например, разделы 2.3, 2.6 и 2.7 общего технического документа) сохраняет риски, связанные с интерпретацией контекстуальных нюансов и неструктурированных данных, требующих экспертного контроля для обеспечения регуляторной точности.

Исследования S. Viswanath и соавт. подчеркивают эффективность интеллектуальных систем, таких как IMDP, использующих NLP для автоматизированного поиска и интеграции данных из неструктурированных источников (текстовые документы) в шаблоны документов. Алгоритм CQM обрабатывает мультимодальные данные, включая тексты, таблицы и изображения, что позволяет сократить время подготовки документов в 3,6 раза при точности до 89%, превосходя традиционные методы [13]. Автореферирование и генерация текстовых разделов осуществляются через иерархическую кластеризацию семантически связанных фрагментов и последующее суммирование кластеров с помощью моделей типа BERT, обеспечивая релевантность контента [17].

Важной задачей является минимизация ошибок при интеграции данных: инструменты на базе SapBERT генерируют контекстные векторные представления, идентифицирующие ключевые сущности (например, медицинские термины), а проверка качества включает комплексную оценку по нескольким метрикам (например, ROUGE-L для полноты, BERTScore для семантической согласованности), позволяющую контролировать сохранение смысла оригинальных источников. Для оптимизации алгоритмической проверки предлагается трехуровневая схема: 1) автоматическая верификация через сравнение с эталонными онтологиями ADMET; 2) экспертный аудит происхождения данных с аннотированием источников; 3) динамическая коррекция на основе обратной связи [18].

Проблемы обработки и интерпретации данных, такие как обработка нестандартных форматов данных (химические структуры, графики) и валидация онтологической точности, частично решены через OCR и NLP, однако требуют ручной калибровки в случае сложных элементов. Интеграция с базами знаний типа IDAAPM (Integrated Database of ADMET and Adverse Effects of Predictive Modeling) предоставляет структурированные фармакологические данные для автоматического заполнения шаблонов, сокращая рутинные операции.

Контроль в реальном времени. Системы мониторинга в реальном времени находят применение в фармацевтическом производстве для непрерывного контроля критических процессов, особенно в асептических условиях, обязательным является соблюдение правил надлежащей производственной практики (GMP). Эти системы позволяют, например, автоматизировать обнаружение нарушений герметичности упаковки, отсутствие маркировки или несоответствие внешнего вида продукции, что значительно снижает риски, связанные с человеческим фактором, и повышает общую эффективность контроля качества [16, 28].

Интеграция платформ с системами компьютерного зрения для реального мониторинга в асептических условиях производства требует алгоритмов, обеспечивающих высокую точность детекции аномалий и соответствие требованиям GMP, где применение систем реального времени на базе компьютерного зрения (YOLOv8) демонстрирует значительные преимущества благодаря высокой скорости обработки изображений, достигающей 30 и более кадров в секунду (FPS), что критично для обнаружения отклонений в динамических производственных процессах, таких как визуальный контроль укупорки флаконов или перемещения персонала в зонах чистых помещений [28].

Технические требования к таким системам: разрешение камер не менее 1920×1080 пикселей для детализации объектов; частота кадров не менее 30 FPS для обеспечения плавного анализа движущихся элементов; уровень освещенности от 500 лк для минимизации шумов; точность детекции аномалий ≥95% для корректной идентификации несоответствий, как, например, микродефекты упаковки или нарушения асептических процедур; калибровка алгоритмов под специфику производственных линий, включая адаптацию к изменениям освещения, конфигурации оборудования и типам продукции, что позволяет повысить надежность системы, хотя это сопряжено с необходимостью масштабной предварительной настройки и обучением моделей на репрезентативных наборах данных [16]. Так, системы компьютерного зрения могут автоматически сверять выполняемые оператором на производстве действия с последовательностью этапов, зафиксированных в технологических инструкциях и спецификациях, являющихся частью регистрационного досье. Результаты параметров контроля в режиме реального времени могут быть сопоставлены с утвержденными значениями и использованы при формировании отчета.

Преимуществами подобных систем являются снижение количества ручных проверок, повышение преемственности данных и возможность непрерывного аудита; к недостаткам можно отнести высокие первоначальные затраты на внедрение, необходимость постоянного дообучения моделей и риски, связанные с ложными срабатываниями. Для валидации предлагается использовать многоуровневую схему тестирования, включающую синтетические данные, контролируемые нарушения на испытательных стендах и постепенное внедрение в реальные производственные циклы с последующей корректировкой на основе обратной связи [16, 28]. Результаты обработки систем компьютерного зрения могут автоматически фиксироваться, структурироваться и сопоставляться с регуляторными требованиями, заложенными в онтологических системах типа OntoReg и утвержденными в регистрационном досье спецификациями, и технологическими процессами.

Это позволит не только создать запись об инциденте в реальном времени, но и мгновенно сформировать соответствующий отчет об отклонении, обновить статусы рисков в связанных документах, а также инициировать корректирующие действия. Интеллектуальная система превращает единичное событие в структурированную, прослеживаемую и атрибутивную запись в документоцентричной платформе, напрямую связывая его с документами общего технического документа досье на лекарственный препарат. Это обеспечивает неразрывную связь между разрабатываемой/утвержденной документацией и производственной практикой, создавая надежную доказательную базу для регуляторных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, переход от фрагментарной автоматизации к комплексному управлению жизненным циклом регистрационного досье обеспечивает значительные операционные и качественные улучшения. Системы NLP на базе специализированных архитектур, таких как BioBERT и Calibrated Quantum Mesh с точностью извлечения сущностей до 96%, способны сократить время обработки документов досье на 45–64%, минимизируя ошибки ручной подготовки и ресурсозатраты. Предиктивные ансамблевые модели и графовые нейронные сети с AUC до 0,88 повышают точность прогноза одобрения препаратов за счет интеграции множества баз данных. Документоцентричные платформы с поддержкой ALCOA+, интегрирующие NLP для работы с неструктурированными источниками, сокращают сроки подготовки досье, обеспечивая сквозную прослеживаемость и соответствие GxP-требованиям. Системы реального времени на базе компьютерного зрения (YOLOv8) с точностью детекции ≥95% позволяют автоматизировать контроль производственных процессов, снижая риски нарушений GMP, однако их максимальная эффективность раскрывается при интеграции с документоцентричными платформами.

Цифровая трансформация процессов подготовки документов регистрационного досье может способствовать сокращению сроков вывода

препаратов на рынок, повышению качества регистрационных документов. Однако внедрение цифровых систем сталкивается с методологическими проблемами, включая риск галлюцинаций генеративного ИИ, ограниченную интерпретируемость моделей и проблему валидации в условиях различий терминологических и нормативно-правовых требований между странами и регуляторными органами.

Для минимизации этих рисков необходимо развитие регуляторных стандартов валидации систем ИИ и машинного обучения, развертывание изолированных тестовых сред для критически значимых контекстов и внедрение многоуровневых схем аудита решений. Следует отметить, что обобщение эффективности таких технологий, как RAG, является предварительным, поскольку их результат критически зависит от реализации (состава векторной базы, стратегии поиска и ранжирования фрагментов).

Формирование окончательных выводов о преимуществах той или иной архитектуры требует их тестирования в единых регуляторных сценариях. Перспективные направления включают разработку унифицированного терминологического аппарата, создание самообучающихся систем пострегистрационного мониторинга безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Niazi SK. Bridging the regulatory divide: a dual-pathway framework using SRA approvals and AI evaluation to ensure drug quality in developing countries. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(7):1024. https://doi.org/10.3390/ph18071024
2. Cova T, Vitorino C, Ferreira M, et al. Artificial intelligence and quantum computing as the next pharma disruptors. *Methods Mol Biol*. 2022;2390:321–47. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1787-8_14
3. Patil RS, Kulkarni SB, Gaikwad VL. Artificial intelligence in pharmaceutical regulatory affairs. *Drug Discov Today*. 2023;28(9):103700. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103700
4. Ajmal CS, Yerram S, Abishek V, et al. Innovative approaches in regulatory affairs: leveraging artificial intelligence and machine learning for efficient compliance and decision-making. *AAPS J*. 2025;27(1):22. https://doi.org/10.1208/s12248-024-01006-5
5. Macdonald JC, Isom DC, Evans DD, Page KJ. Digital innovation in medicinal product regulatory submission, review, and approvals to create a dynamic regulatory ecosystem — are we ready for a revolution? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:660808. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.660808
6. Nene L, Flepisi BT, Brand SJ, et al. Evolution of drug development and regulatory affairs: The demonstrated power of artificial intelligence. *Clin Ther*. 2024;46(8):e6–14. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.05.012
7. Sharma K, Manchikanti P. Regulation of artificial intelligence in drug discovery and health care. *Biotechnol Law Rep*. 2020;39(5):371–80. https://doi.org/10.1089/blr.2020.29183.ks
8. Fu L, Jia G, Liu Z, et al. The applications and advances of artificial intelligence in drug regulation: a global perspective. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2025;15(1):1–14. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.11.006
9. Gude S, Gude YS. The synergy of artificial intelligence and machine learning in revolutionizing pharmaceutical regulatory affairs. *Transl Regul Sci*. 2024;6(2):37–45. https://doi.org/10.33611/trs.2024-005
10. Higgins DC, Johner C. Validation of artificial intelligence containing products across the regulated healthcare industries. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57(4):797–809. https://doi.org/10.1007/s43441-023-00530-4
11. Kandhare P, Kurlekar M, Deshpande T, Pawar A. Artificial intelligence in pharmaceutical sciences: a comprehensive review. *Med Nov Technol Devices*. 2025;27:100375. https://doi.org/10.1016/j.medntd.2025.100375
12. Oualikene-Gonin W, Jaulent MC, Thierry JP, et al. Artificial intelligence integration in the drug lifecycle and in regulatory science: policy implications, challenges and opportunities. *Front Pharmacol*. 2024;15:1437167. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1437167
13. Viswanath S, Fennell JW, Balar K, Krishna P. An industrial approach to using artificial intelligence and natural language processing for accelerated document preparation in drug development. *J Pharm Innov*. 2021;16(2):302–16. https://doi.org/10.1007/s12247-020-09449-x
14. Saraswat N, Li C, Jiang M. Identifying the question similarity of regulatory documents in the pharmaceutical industry by using the recognizing question entailment system: evaluation study. *JMIR AI*. 2023;2:e43483. https://doi.org/10.2196/43483
15. Sapkota K, Aldea A, Younas M, et al. Automating the semantic mapping between regulatory guidelines and organizational processes. *Serv Oriented Comput Appl*. 2016;10(4):365–89. https://doi.org/10.1007/s11761-016-0197-2
16. Anderson C, Algorri M, Abernathy MJ. Real-time algorithmic exchange and processing of pharmaceutical quality data and information. *Int J Pharm*. 2023;645:123342. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123342
17. Dalal A, Ranjan S, Bopaiah Y, et al. Text summarization for pharmaceutical sciences using hierarchical clustering with a weighted evaluation methodology. *Sci Rep*. 2024;14(1):20149. https://doi.org/10.1038/s41598-024-70618-w
18. Legehar A, Xhaard H, Ghemtio L. IDAAPM: Integrated database of ADMET and adverse effects of predictive modeling based on FDA approved drug data. *J Cheminformatics*. 2016;8:33. https://doi.org/10.1186/s13321-016-0141-7
19. Whitehead TM, Strickland J, Conduit GJ, et al. Quantifying the benefits of imputation over QSAR methods in toxicology data modeling. *J Chem Inf Model*. 2024;64(7):2624–36. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01695
20. Siah KW, Kelley NW, Ballerstedt S, et al. Predicting drug approvals: the Novartis data science and artificial intelligence challenge. *Patterns (NY)*. 2021;2(8):100312. https://doi.org/10.1016/j.patter.2021.100312
21. Boonsom S, Chamnansil P, Boonseng S, Srisongkram T. ToxSTK: A multi-target toxicity assessment utilizing molecular structure and stacking ensemble learning. *Comput Biol Med*. 2025;185:109480. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.109480
22. Lysenko A, Sharma A, Boroevich KA, Tsunoda T. An integrative machine learning approach for prediction of toxicity-related drug safety. *Life Sci Alliance*. 2018;1(6):e201800098. https://doi.org/10.26508/lsa.201800098

23. Gray M, Samala R, Liu Q, et al. Measurement and mitigation of bias in artificial intelligence: a narrative literature review for regulatory science. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;115(4):687–97. https://doi.org/10.1002/cpt.3117
24. Ribeiro LC, Muzaka V. Needle in a haystack: Harnessing AI in drug patent searches and prediction. *PloS One.* 2024;19(12):e0311238. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311238
25. Williams J, Boyce D, Collu G, et al. Generative AI: A generation-defining shift for biopharma regulatory affairs. *Nat Rev Drug Discov.* 2025;24(9):651–2. https://doi.org/10.1038/d41573-025-00089-9
26. Sharma S, Mathure D, Dingankar S, Dhapte-Pawar V. In pursuit of software solutions for pharmaceutical regulatory affairs: Insights and trends. *Ann Pharm Fr.* 2025;83(6):1053–61. https://doi.org/10.1016/j.pharma.2025.05.005
27. Niazi SK. Regulatory perspectives for AI/ML implementation in pharmaceutical GMP environments. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(6):901. https://doi.org/10.3390/ph18060901
28. Syed FM, Faiza Kousar ES. AI in securing pharma manufacturing systems under GxP compliance. *International Journal of Machine Learning Research in Cybersecurity and Artificial Intelligence.* 2024;15(1):448–72.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.А. Ярошинский* — концепция работы; *Е.И. Балакин, А.С. Павлов* — написание текста рукописи; *М.В. Андреева* — формулировка выводов; *А.С. Павлов* — работа с источниками литературы; *А.Ю. Савченко, В.И. Пустовойт* — утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Milan A. Yaroshinsky* conceptualised the study. *Evgenii I. Balakin*, *Alexander S. Pavlov* drafted the manuscript. *Maria V. Andreeva* formulated the conclusions. *Alexander S. Pavlov* worked with literature sources. *Alla Yu. Savchenko, Vasily I. Pustovoit* approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ярошинский Милан Анатольевич / **Milan A. Yaroshinsky**
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-5302-7609
Андреева Мария Владимировна / **Maria V. Andreeva**
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-9805-2402
Балакин Евгений Игоревич, канд. мед. наук / **Evgenii I. Balakin**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5545-135X
Савченко Алла Юрьевна, канд. мед. наук / **Alla Yu. Savchenko**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2734-5036
Павлов Александр Сергеевич / **Alexander S. Pavlov**
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4636-0978
Пустовойт Василий Игоревич, д-р мед. наук / **Vasily I. Pustovoit**, Dr. Sci. (Med.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3396-5813

Поступила 04.09.2025
После доработки 28.10.2025
Принята к публикации 10.12.2025

Received 4 September 2025
Revised 28 October 2025
Accepted 10 December 2025

УДК 616:615.014:615.31:615.32
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724
Обзор | Review

Check for updates
CC BY 4.0

Е.В. Авдеева ✉,
Н.Р. Варина,
Т.К. Рязанова,
В.А. Куркин,
Н.В. Исакова,
Л.Т. Волова,
Д.А. Полторецкий

Этиопатогенетическая архитектура разработки лекарственных средств (на примере этиопатогенеза подагры)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443079, Российская Федерация

✉ ***Авдеева Елена Владимировна***; *e.v.avdeeva@samsmu.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Системное понимание патофизиологических и патобиохимических путей заболеваний и патологических состояний является насущной потребностью как для врачей при постановке диагноза и лечении конкретного пациента, так и для разработчиков лекарственных средств (ЛС). Накопленные знания в медицинской и в смежных сферах, быстрое развитие цифровых инструментов делают возможным на качественно новом уровне смоделировать систему реактивности организма в норме и патологии. Это приведет к созданию цифровой архитектуры состояний организма с взаимосвязанными звеньями патогенеза, которые и будут находиться в фокусе внимания исследователей от дизайна ранней разработки ЛС до клинических исследований.

ЦЕЛЬ. Ревизия имеющихся подходов и построение на их основе этиопатогенетической архитектуры состояний и заболеваний как фундаментальной основы целенаправленной разработки лекарственных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ. В исследовании были показаны необходимость и возможность (на примере подагры) построения объемной этиопатогенетической архитектуры состояний и заболеваний организма, основанной на иерархических связях патологических процессов на разных уровнях организации живого. Обоснованы основные векторы ее использования: для медицинских целей — основанная на данных диагностика состояний и заболеваний индивида, персонификация фармакотерапии; для фармацевтических целей — основа для исследования фармакодинамики ЛС начиная со скрининга веществ-кандидатов, использования методологических возможностей таргетных и мультитаргетных подходов в разработке ЛС. На примере архитектуры этиопатогенеза подагры обсуждена логика в разработке дизайна исследования ЛС.

ВЫВОДЫ. Предложена методология построения этиопатогенетической архитектуры как отражение причинно-следственных связей с разным уровнем значимости в формировании патологических состояний и заболеваний организма. Этиопатогенетический подход должен стать связующей основой между всеми этапами создания и применения новых ЛС, а также при исследовании возможности расширения показаний к применению уже использующихся ЛС. Появляются новые возможности и для разработки этиопатогенетических моделей разных уровней сложности: от drug-дизайна на молекулярном уровне до моделирования патофизиологических процессов на организменном уровне.

Ключевые слова: патогенез; саногенез; этиопатогенетические кластеры; диагностика состояний; экспериментальные модели этиопатогенеза; разработка лекарственных средств; подагра; этиопатогенез

Для цитирования: Авдеева Е.В., Варина Н.Р., Рязанова Т.К., Куркин В.А., Исакова Н.В., Волова Л.Т., Полторецкий Д.А. Этиопатогенетическая архитектура разработки лекарственных средств (на примере этиопатогенеза подагры). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(6):642–654. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724

Финансирование. Работа выполнена в инициативном порядке, без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Е.В. Авдеева, Н.Р. Варина, Т.К. Рязанова, В.А. Куркин, Н.В. Исакова, Л.Т. Волова, Д.А. Полторецкий, 2025

Elena V. Avdeeva ✉,
Natalia R. Varina,
Tatyana K. Ryazanova,
Vladimir A. Kurkin,
Natalia V. Isakova,
Larissa T. Volova,
Denis A. Poltoretskii

Aetiopathogenetic Architecture for Pharmaceutical Development (Using Gout as a Case Study)

Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya St., Samara 443079, Russian Federation

✉ ***Elena V. Avdeeva***; *e.v.avdeeva@samsmu.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. A holistic understanding of the physiological and biochemical pathways involved in pathogenesis is needed both for doctors diagnosing and treating patients and for drug developers. The accumulated knowledge in medicine and related fields, combined with the rapid development of digital tools, enables simulating the response systems of the body under normal and pathological conditions at a qualitatively new level. Being able to perform such simulations will lead to creating a digital architecture of body conditions, with interconnected links in the chain of pathogenesis being the focal points for researchers advancing medicines from early development to clinical trials.

AIM. This study aimed to review the existing approaches that could form a foundation for constructing an aetiopathogenetic architecture of pathological conditions and diseases that would serve as a framework for targeted drug development.

DISCUSSION. Using gout as a case study, the authors demonstrated the necessity and possibility of developing a three-dimensional aetiopathogenetic architecture of pathological conditions and diseases that would be based on the hierarchical relationships of pathological processes at different biological organisation levels. The study identified key applications for the aetiopathogenetic architecture. In medicine, the aetiopathogenetic architecture could be used in data-driven individual diagnostics and personalised pharmacotherapy. In pharmaceutics, the aetiopathogenetic architecture could provide a platform for investigating pharmacodynamics, from screening candidate compounds to applying targeted and multitargeted approaches in pharmaceutical development. The authors used the aetiopathogenetic architecture of gout as a case study to discuss the logic behind designing studies of medicines.

CONCLUSIONS. The article proposes a methodology for constructing an aetiopathogenetic architecture reflecting cause-and-effect relationships of different significance to the development of pathological conditions and diseases. The aetiopathogenetic approach should become an integrative framework for all stages of the development and use of novel medicines, as well as a basis for expanding the indications for existing medicines. New opportunities are arising for the development of aetiopathogenetic models of varying complexity that can be used in projects ranging from drug design at the molecular level to pathophysiological modelling at the organismal level.

Keywords: pathogenesis; sanogenesis; aetiopathogenetic clusters; diagnosis of conditions; experimental models of aetiopathogenesis; pharmaceutical development; gout; aetiopathogenesis

For citation: Avdeeva E.V., Varina N.R., Ryazanova T.K., Kurkin V.A., Isakova N.V., Volova L.T., Poltoretskii D.A. Aetiopathogenetic architecture for pharmaceutical development (using gout as a case study). *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):642–654. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724

Funding. The study reported in this publication was conducted on the authors' initiative, without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доминирует нозологический подход в диагностике и лечении заболеваний, первичной и вторичной профилактике, реабилитации. В основе — симптомы болезней, подтверждаемые данными физикальных обследований и лабораторных исследований, что, несомненно, является эффективной основой профессиональной деятельности врачей. Медицинское и фармацевтическое сообщество ориентируются на МКБ-10 и на переход к МКБ-11. Основой стандартизации медицинской помощи являются утвержденные на федеральном уровне клинические рекомендации и стандарты оказания

медицинской помощи (см., например, рекомендации[1]). При этом ученые-медики, биологи и разработчики лекарственных средств (ЛС) ищут пути выхода на новый уровень понимания патологии, перехода от борьбы с заболеванием к лечению больного — воздействию на организм как на целостную систему взаимосвязанных процессов.

Объем эмпирических сведений, клинических наблюдений, появление медицинских информационных систем и баз данных (БД), приложений с применением технологий искусственного интеллекта, платформ для дизайна ЛС позволяют полностью перейти к патогенетически обоснованной фармакокоррекции, воплотить концепцию 4П-Медицины (предикция, профилактика, персонализация и партисипация) и 5П (+прецизионная/точная медицина) [1–4].

На наш взгляд, для этого необходимо на основе уже известных патофизиологических и патобиохимических знаний[2] выстроить систему реактивности организма: от общепатологических состояний через кластеры ассоциированных процессов до более конкретных и локализованных реакций организма с выходом в диагностику, первичную и вторичную профилактику, лечение и реабилитацию пациента[3]. Система взаимосвязанных процессов должна представлять собой 3D-архитектуру, как, собственно, и сама объемная система организма. Ее построение представляется сложной комбинаторной задачей. На текущем этапе достижим переход на качественно новый уровень структуризации медицинского знания и оказания медицинской помощи (прогноз течения, персонифицированное медикаментозное и немедикаментозное лечение, система поддержки принятия решений для врача, рекомендации для пациента, логистика, планирование затрат и т.д.). В такой динамической архитектуре необходимо обозначить этиопатогенетическую связанность процессов и их клинических проявлений во времени, соответствующих им диапазонов медицинских данных (медицинские изображения, патологическая анатомия, патологическая биохимия, параметры иммунного гомеостаза, генетические данные и др.). Эта система должна быть интегративной площадкой нескольких предназначений: фундаментального понимания причинно-следственных связей и обусловленности конкретных патологий и их сочетаний, персонификации лечения, создания ЛС[4]. Также потребуются новые цифровые решения — математическое моделирование процессов, управление информацией, машинное обучение и большие вычислительные мощности [5].

В настоящем времени активно ведутся разработки по отдельным блокам (бóльшая часть — онкология, кардиология), в том числе вузовскими коллективами (СПбГУ, Сеченовский университет, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Самарский ГМУ и др.) [6–9]. Дальнейшие солидарные усилия, на наш взгляд, сделают реальным построение целостной архитектуры, динамично дополняемой новыми данными о механизмах заболеваний, воздействием на них биологически активных веществ (БАВ).

Цель работы — ревизия имеющихся подходов и построение на их основе этиопатогенетической архитектуры состояний и заболеваний как фундаментальной основы выбора направлений разработки ЛС.

Поиск данных для настоящего обзора включал базы данных и библиотечные системы: PID; Reactome; BRENDA; KEGG; eLIBRARY.RU; Scopus; PubMed; PubChem; КиберЛенинка, приняты во внимание материалы официальных сайтов Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA).

Поисковая работа с применением перечисленных БД была реализована по следующим поисковым терминам и (или) их комбинациям: «этиопатогенез», «разработка лекарственных средств», «иерархия патологических состояний» («aetiopathogenesis», «drug discovery», «hierarchy of pathological conditions») и др. Отбор релевантных данных проводился вручную по критериям актуальности и значимости данных для цели обзора. В качестве наиболее значимых отобрано 75 статей по тематике обзора. Глубина поиска по ключевым словам — 15 лет.

[1] Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018.
Научно-клинический центр эндоурологии. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2020.
[2] Зайчик АШ, Чурилов ЛП. Патологическая физиология. Т. 2. Патохимия. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007.
[3] Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Григорьев НА. Урология. От симптомов к диагнозу и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
[4] Куркин ВА, Акимова НЛ, Авдеева ЕВ, Ежков ВН, Петрухина ИК. Иммунная система и иммунокорректоры. Самара: Офорт; 2010.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Иерархия патологических процессов

Успехи медицины в физикальном обследовании, патобиохимии, получении и обработке медицинских изображений позволяют объективно судить о конкретных нормальных или патологических явлениях и процессах, в том числе в измеримых величинах, давать этиопатогенетическое обоснование болезней [10–13].

С позиции специалистов, изучающих фармакодинамику процессов, интересна вертикальная архитектура преемственности процессов и их проявлений во времени [14, 15]. Она представлена построением связей между процессами на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях организации живого. Это должно быть основой для введения весов значимости патофизиологических процессов в развитии патологии [16–20].

Иерархию патологических процессов целесообразно представить несколькими уровнями *(рис. 1)*, где каждый последующий уровень локализации и проявленности патологии обусловлен процессами нижележащего уровня.

Уровень № 1. Задает на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях типологию процессов — общепатологические / типовые / не привязанные к конкретным системам и органам процессы, инициированные разнообразными этиологическими причинами и факторами (уровень № 0), а также горизонтальными взаимодействиями общепатологических процессов. К ним принято относить нарушения обмена белков, жиров и углеводов, минерального обмена, энергетического обмена, нарушения реактивности, воспаление, канцерогенез и ряд других.

Уровень № 2. Типовые реакции организма (общие звенья патогенеза) с проявлениями на тканевом уровне — смещение баланса в системе «прооксидант — антиоксидант», изменение липидного спектра и холестеринопатии, нарушения терморегуляции, водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, иммунного гомеостаза, механизмов адаптации, гипоксия, шок, стресс и др.

Уровень № 3. Локализация патологических процессов на уровне функциональных систем и органов, формирующих пересекающиеся каскады разнообразных реакций организма и уже на организменном уровне создающих ландшафт нозологических форм, включая коморбидные состояния.

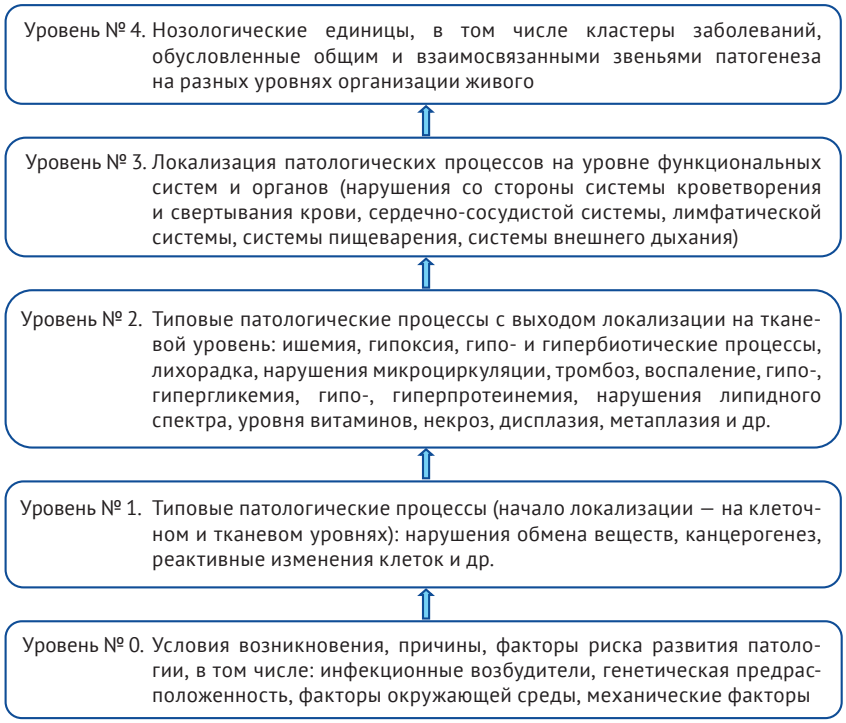


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 1. *Схематическое представление иерархии патологических процессов*

Fig. 1. *Schematic representation of the hierarchy of pathological processes*[5]

[5] Рисунок на английском языке приведен на сайте журнала. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1

К таковым можно отнести разнообразные проявления, связанные с нарушениями со стороны высших регуляторных систем — нейрогуморальной и гормональной (перевозбуждение симпатической системы, цитокиновый шторм), обменных процессов (атеросклероз, остеопороз, метаболический синдром), иммунодефицитные состояния и аутоиммунные процессы. Взаимообусловленные процессы приводят к формированию объемной сети патогенеза целых кластеров состояний и далее ассоциированных заболеваний.

Уровень № 4. Собственно нозологические единицы, а также их комплексы — кластеры заболеваний, обусловленные общими и взаимосвязанными на разных уровнях организации живого звеньями патогенеза. Выраженность проявлений патологии, подтвержденная медицинскими данными, является основой для принятия врачебных (и иных) решений в области диагностики состояний пациентов и лечебно-профилактических мероприятий.

Кластеры патологических процессов: состояний и заболеваний

В плане структуризации причинно-следственных связей патологических процессов особого внимания заслуживает концепция этиопатогенетических кластеров и алгоритмических матриц, предложенная Z. Kovač. Этиопатогенетические кластеры представляют собой взаимосвязи, пересечения и интеграционные точки естественного развития во времени патологических процессов [21]. В настоящее время выделяют 91 кластер, которые имеют тенденцию к выстраиванию сети и межкластерных соединений на различных уровнях иерархии реактивности организма.

На основе данной парадигмы описан патогенез почти тысячи заболеваний, что имеет высокую ценность и для научного сообщества, и для специалистов практического здравоохранения, и для образовательных целей.

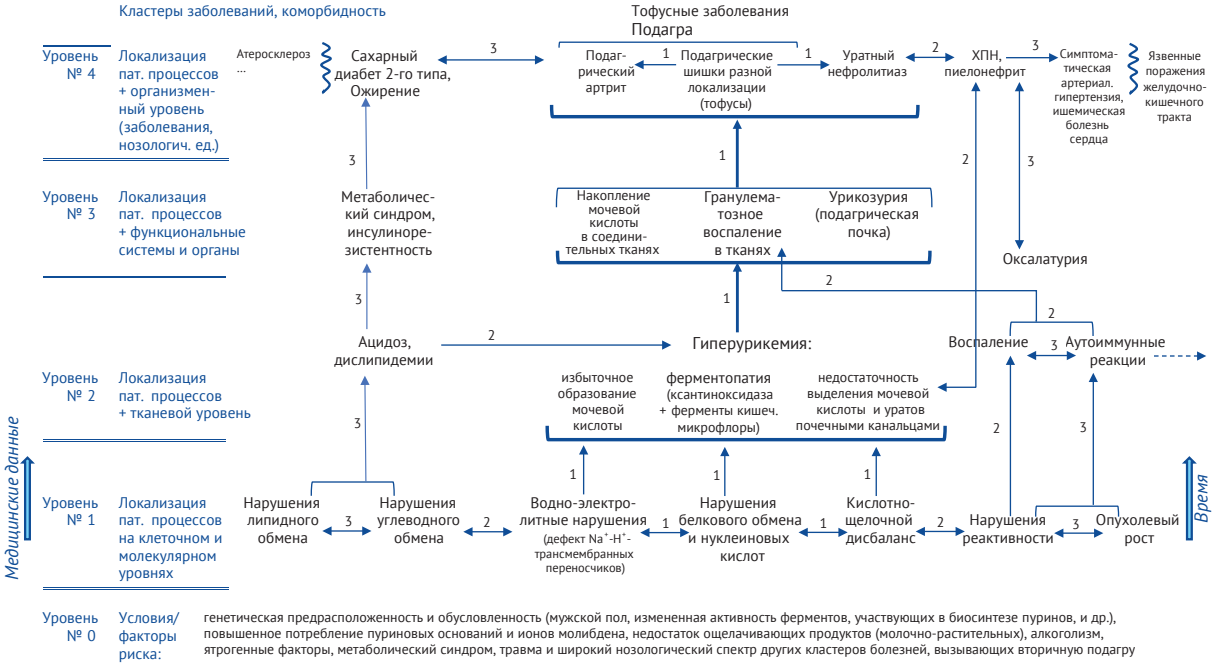
В развитие системного подхода следующим шагом для научного сообщества представляется работа с большими данными, использование возможностей искусственного интеллекта: определение уровней значимости медицинских данных для оценки состояния индивида, диагностики, основанной на данных, прогноза течения заболевания и появления новых патологий. Это позволит создать объемную и динамичную цифровую архитектуру состояний организма в их взаимосвязи, на разных уровнях организации живого, в норме и патологии.

В качестве фрагмента такой архитектуры можно привести составленную нами планарную схему *(рис. 2)*, отражающую нарушения обмена пуринов и мочевой кислоты, что лежит в основе патогенеза подагры, уратного нефролитиаза и других ассоциированных заболеваний. Этиопатогенез состояний представлен в соответствии с иерархией патологических процессов *(рис. 1)*, их взаимообусловленность обсуждена в ряде публикаций и обзоров [22–29]. Стрелками обозначены связи между состояниями и реакциями организма на разных уровнях организации живого; цифры над стрелками — уровни значимости (веса) взаимосвязей и вероятности проявления состояний и заболеваний *(рис. 2)*.

На базе архитектуры этиопатогенеза подагры *(рис. 2)* практически значимым представляется построение диаграммы состояний и заболеваний индивида (уровень № 4) на основании медицинских данных пациента, связанных с соответствующими звеньями этиопатогенеза [22, 25, 28]. По сути на основе архитектуры / кластера состояний формируется кластер заболеваний пациента. Для простоты восприятия объемная архитектура заболеваний индивида может быть представлена диаграммой на плоскости. Ее назначение — ориентировать в привязке ко времени врача и пациента по наличию и выраженности патологии(й). В ходе динамического наблюдения за состоянием организма (когда данные в том числе отражаются на последующих аналогичных диаграммах) делается прогноз течения уже диагностированных и риска появления новых заболеваний для конкретного пациента. Пример кластера болезней пациента «Х» по состоянию на конкретную дату представлен диаграммой на *рисунке 3*.

В основе указанных на модельной диаграмме диагнозов, в свою очередь, лежат обусловливающие их патологические процессы [12, 13, 19], которые должны быть представлены в соответствующих им архитектурах состояний (аналогично отраженной на *рис. 2*). Вместе с тем для индивида, причем в динамике прогресса или регресса заболеваний, формируется объемная архитектура состояний (меняющаяся во времени).

Таким образом, прогноз течения уже имеющейся патологии, риски развития и ранняя диагностика ассоциированных состояний и заболеваний, принятие соответствующих решений все более могут основываться на данных (где медианные значения — метаданные и метаанализ) и отражаться



МК — мочевая кислота, моноурат натрия; ХПН — хроническая почечная недостаточность; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца
UA, uric acid, sodium monourate; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; CHD, coronary heart disease

Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 2. *Архитектура этиопатогенеза подагры (фрагмент)*

Fig. 2. *Aetiopathogenetic architecture of gout (fragment)*[6]

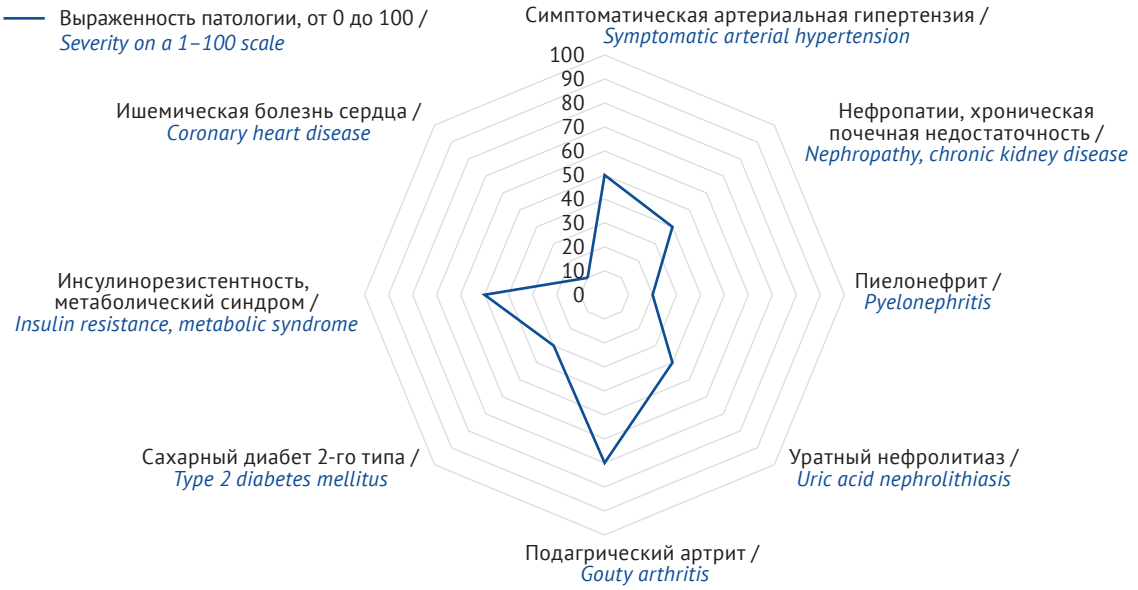


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 3. *Диаграмма проявленности заболеваний пациента «Х»*

Fig. 3. *Disease manifestation diagram of Patient X*

в объемной цифровой архитектуре состояний организма. Кроме того, она может быть ориентиром для разработки и персонифицированного применения ЛС как сочетанного воздействия на несколько звеньев патогенеза, так и на конкретную мишень [30–35].

[6] Рисунок на английском языке приведен на сайте журнала. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2

Архитектура этиопатогенеза как методологическая основа разработки экспериментальных моделей и лекарственных средств

Как для фундаментального понимания развития различных патологических состояний, так и для изучения воздействия БАВ этиопатогенетическая архитектура может быть реализована начиная с этапа скрининга кандидатов в ЛС и до постмаркетингового исследования лекарственных препаратов (ЛП).

В последние десятилетия произошел переход парадигмы разработки ЛС от «классических» подходов, ориентированных на функцию (в которых оценка биологических эффектов потенциальных ЛС проводилась на уровне ткани или организма; «фенотип-направленный» поиск ЛС; биомиметический подход и др.) с последующими механистическими исследованиями, к более поздним подходам, основанным на мишенях, где первоначальные анализы обычно включают оценку взаимодействия лекарств с определенными (и часто клонированными рекомбинантными) белками *in silico* и *in vitro* (мишень-направленный поиск ЛС), далее — на моделях *in vivo*. В связи с этим для разработчиков в приоритете оказались уровни иерархии патологических процессов № 0—2 *(рис. 1)* [36, 37].

Как отмечалось, в основе рассмотрения патологических процессов на разных уровнях организации живого и форм существования лежат молекулярные изменения, что является предметом изучения ряда современных направлений. Для выявления терапевтически значимых мишеней и (или) сигнальных путей используют различные подходы, в том числе идентификацию вызывающих заболевания генов [38], результаты транскриптомных [39, 40], протеомных [41–45], метаболомных [46, 47] и мультиомиксных исследований, в том числе подвергнутых обработке с использованием алгоритмов машинного обучения [48–50]. Наиболее полными источниками информации о процессах, происходящих на молекулярном и клеточном уровнях, являются базы данных о путях сигнальной трансдукции Pathway Interaction Database (PID) [51], Reactome, базы данных о метаболических путях BRENDA, KEGG.

В то же время исследователи отмечают редукционистский характер доминирующего в настоящее время мишень-ориентированного поиска ЛС и его недостаточную эффективность. Предполагается, что со временем это может стать причиной кризиса производительности в сфере разработки низкомолекулярных ЛС [52]. Некоторые исследователи считают, что основной недостаток теоретической базы мишень-ориентированного поиска ЛС заключается в игнорировании различий между сложными и цепной системами, упрощении отношения к организации и функционированию биологических процессов [53, 54].

В недавнем систематическом обзоре около 32 000 статей и патентов, опубликованных в течение последних 150 лет, продемонстрировано, что в общей сложности 9,4% зарегистрированных ЛС обнаружены с использованием «мишень-ориентированного» поиска. Кроме этого, выявлены биологические эффекты этих ЛС, не связанные с основным механизмом действия [52]. В то же время мишень-ориентированный подход к поиску ЛС может быть высокоэффективным при некоторых заболеваниях, которые можно свести к одному или нескольким белкам (например, моногенетические менделевские нарушения). Использование мишень-ориентированного подхода является важным активом в контексте разработки ЛС типа «следующие в классе» для модификации, уточнения структур и последующего создания лучших в классе ЛП [55].

Выдвигается гипотеза, что приоритет наблюдениям более высокого уровня в иерархии патологических процессов при выборе и оптимизации молекул может увеличить производительность поиска первых в своем классе эффективных ЛС. Одним из примеров успеха такого подхода является регистрация российского первого в классе препарата — моноклонального антитела против сегмента TRBV9 Т-клеточного рецептора [56].

Поиск лучших результатов в клинической практике вследствие недостаточной эффективности парадигмы «одна мишень — одна молекула» привел к развитию концепции полифармакологии как новой терапевтической стратегии. Она предполагает объединение в одном каркасе различных структурных субъединиц, которые позволяют осуществлять молекулярное распознавание более чем одним биорецептором, действующим одновременно на несколько мишеней, связанных биохимическими сетями, ответственными за патофизиологию заболеваний [57].

Рационально разработанные мультитаргетные ЛС (также называемые мультимодальными или полифункциональными лекарствами) за последние 10–20 лет стали привлекательной парадигмой открытия БАВ в качестве потенциальных терапевтических решений для заболеваний

сложной этиологии и заболеваний, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью [58–60]. Благодаря низкоаффинному связыванию (или, иногда, частичному агонизму) мультитаргетные препараты могут избежать частой двойной ловушки: лекарственной резистентности и токсичности. В то же время при дизайне мультитаргетных ЛС следует избегать «неселективной неселективности», так как это может привести к серьезным проблемам с безопасностью [61]. Для медико-химического дизайна мультитаргетных ЛС используются различные подходы, в том числе с неперекрывающимися, частично перекрывающимися и полностью интегрированными «фармакофорами» [62].

Примером признания концепций полифармакологии могут служить 86 мультитаргетных препаратов, одобренных FDA, среди 462 новых молекулярных соединений в период с 2000 по 2017 г. [63, 64]. Примерами мультитаргетных лекарственных средств, одобренных к применению в 2023–2024 гг., являются следующие:

- апроцитентан (двойной антагонист эндотелиновых рецепторов A и B) для лечения артериальной гипертензии;
- тритерпены березы (торговое название «Filsuvez», гель для наружного применения) для лечения буллезного эпидермолиза;
- репотректиниб (макроциклический ингибитор тирозинкиназ ROS1, TRK и ALK);
- ваморолон (синтетический атипичный глюкокортикоид и антиминералокортикоид) для лечения болезни Дюшена;
- этрасимод (модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора (S1PR), таргетированный на его подтипы 1, 4 и 5) для лечения язвенного колита;
- спарсентан (антагонист рецепторов ангиотензина 1-го типа и эндотелина A) для снижения протеинурии у взрослых пациентов с первичной иммуноглобулиновой A-нефропатией.

Примерами мультитаргетных ЛС могут являться БАВ растительного происхождения, для большинства из которых характерен благоприятный профиль токсичности [64–67].

Понимание этиопатогенеза заболеваний, сопоставимости патологических реакций при разных состояниях также делает возможным обоснование новых показаний к применению для зарегистрированных препаратов — перепрофилирование ЛС. Перепрофилирование доступного на рынке препарата позволяет сразу начать клинические исследования II фазы [68]. Благодаря этому достигается сокращение расходов, поскольку перезапуск существующего препарата обходится примерно в 5 раз дешевле, чем регистрация нового ЛС [69].

На основании клинических наблюдений или в результате биологически релевантного моделирования формируется и уточняется представление о патогенезе конкретного заболевания и сочетанной патологии (кластеры заболеваний) от уровня № 4 к уровню № 0 *(рис. 1)*. Понимание патофизиологических механизмов, количественная оценка параметров и есть экспериментальная площадка для скрининга и разработки ЛС или для расширения спектра показаний и противопоказаний использующихся ЛП.

Так, авторы работы [70] констатируют, что «кардиопротективные свойства препаратов, известных как антиподагрические с противовоспалительными свойствами, объясняющиеся ингибированием инфламмасомы или блокированием биологического эффекта ее конечных продуктов — интерлейкинов, открывают новое направление в кардиологии». То есть указывается конкретная молекулярная мишень — инфламмасома NLRP3 [71] на уровне локализации № 1 *(рис. 2)*, что должно быть одним из фокусов внимания при разработке ЛС и скрининга БАВ, влияющих на последующую иерархию патогенеза до организменного уровня *(рис. 3)*.

В соответствии со схемой на *рисунке 2* гиперурикемию следует рассматривать как триггер воспалительной активности в тканях и органах (уровень значимости 1), приводящей к формированию тофусов, артропатии, поражению почек и сердечно-сосудистой системы (уровни № 3 и 4) [72]. Однако у подавляющего большинства пациентов с длительной гиперурикемией подагра не развивается. Точно так же гиперхолестеринемия, доказанный фактор атерогенеза, по данным метаанализа, не у всех пациентов приводит к развитию соответствующих клинических событий [73]. Эти наблюдения могут быть объяснены патологическими процессами, лежащими глубже, — включением универсального механизма воспаления уровней № 1 и 2 организации живого *(рис. 1, 2)*. Их вклад в формирование этиопатогенеза на схеме обозначен вторым уровнем значимости *(рис. 2)*. Ключевым медиатором острых приступов подагры признан интерлейкин-1β, продукт активации инфламмасомы NLRP3, сложного мультипротеинового комплекса, ответственного за местную воспалительную реакцию в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях с участием макрофагов и нейтрофилов (незавершенный фагоцитоз).

На уровне клеток активация инфламмасомы NLRP3 осуществляется кристаллами мочевой кислоты, холестерина только после активирующего воздействия липополисахаридами, продуктами перекисного окисления и другими факторами повреждения, ассоциированными со старением и коморбидными состояниями, типичными для подагры и сердечно-сосудистых заболеваний [71–73]. К тому же активность инфламмасомы NLRP3 генетически детерминирована и определяет частоту этих состояний (дополнительно уровень № 0). Обсуждаемый механизм этиопатогенеза объясняет, почему воздействие на факторы, связанные с коморбидностью (инфламмасома NLRP3), способно снизить частоту приступов подагры наряду с сердечно-сосудистыми исходами.

На уровне интеграции кластеров заболеваний (уровень № 4) показаны клинически значимые плейотропные эффекты статинов и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа, которые имеют преимущества перед уратснижающей терапией при бессимптомной гиперурикемии и способны модифицировать течение подагры. Обсуждаются их противовоспалительные свойства, кардио- и ренопротективные эффекты, преимущества в переносимости [70]. При этом блокирование активности инфламмасомы — новая универсальная/общая для ревматологии и кардиологии терапевтическая мишень, особенно при состояниях повышенного сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с гиперурикемией [70–73].

Узловыми тест-системами на клеточном уровне являются две: реакция воспаления и состояние подагры. Создание клеточных тест-систем *in vitro* основано на использовании первичных культур клеток человека, которые *a priori* известны как клетки, принимающие участие в патогенезе заболевания. Например, имитируя условия гиперурикемии *in vivo*, была разработана уникальная *in vitro* клеточная тест-система стимуляции клеток крови индивидуальных доноров мочевой кислотой [74]. С помощью разработанной гиперурикемической гемотест-системы *in vitro* обнаружены количественные различия в продукции воспалительных цитокинов, вырабатываемых клетками крови потенциально здоровых доноров и пациентов с гиперурикемией и подагрическим артритом. Данная гиперурикемическая гемотест-система может служить клеточной моделью *in vitro* для изучения активации сигнальных молекул инфламмасомного воспаления при подагрическом артрите. Кроме этого, она может быть использована для скрининга кандидатов в ЛС.

Следующим этапом является моделирование патологии в экспериментах на животных, что широко представлено как в отечественной, так и в международной практике доклинических (экспериментальных) исследований. Однако при некоторых нарушениях сбор достаточных и подходящих данных более высокого уровня (начиная с № 3) может быть неэффективным, обременительным, требующим значительного количества животных. При этом данные, полученные на более низких уровнях иерархии патологических процессов (уровень № 2 и ниже), могут быть основаны на знании системной биологии, системной фармакологии и на масштабном моделировании [75]. Дальнейшие перспективы видятся и в развитии фенотипического подхода в моделировании этиопатогенеза патологий с учетом уровней значимости для проявляемости заболеваний. Также актуальна измеримость задаваемых и определяемых параметров патологии, что даст структурированные данные для цифровых платформ по оценке состояний организма и разработки ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа опубликованных сведений в области патофизиологии, патобиохимии, патогенеза заболеваний и состояний, разработки ЛС предложена методология построения объемной архитектуры состояний организма, основанной на медицинских данных.

Построение архитектуры реализует известный этиопатогенетический подход, но с акцентом на развитие во времени патологических процессов на разных уровнях организации живого, с прогнозом вероятности проявления заболеваний на основе весов значимости в формировании звеньев патогенеза.

Предложенная архитектура имеет несколько назначений. Она может быть востребована в медицинской практике: от первичной профилактики до диагностики и лечения заболеваний конкретного индивида. В области разработки ЛС — может стать связующей основой для всех этапов создания ЛС, использоваться для разработки дизайна доклинического изучения начиная с виртуального скрининга кандидата в ЛС и последующего выбора тест-систем разного уровня сложности. Подход применим как для разработки новых ЛП, так и для зарегистрированных ЛП в части расширения показаний к применению и ожидаемых эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов ИИ. Персонализированная медицина. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(1):61–70. Dedov II. Personalized medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):61–70 (In Russ.). https://doi.org/10.15690/vramn1108
2. Долгополов ИС, Рыков МЮ. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(3):117–28. Dolgopolov IS, Rykov MYu. The evolution of personalized medicine: Literature review. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(3):117–28 (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9
3. Хохлов АЛ, Сычев ДА. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):1–4. Khokhlov AL, Sychev DA. The concept of patient-oriented medicine and pharmacy. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):1–4 (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2949-1924-0001
4. Щербо СН., Щербо ДС. Лабораторная диагностика как основа медицины 5П. *Вестник РГМУ*. 2019;(1):5–14. Shcherbo SN, Shcherbo DS. Laboratory diagnostics as the basis of medicine of 5P. *Bulletin of RSMU*. 2019;(1):5–14 (In Russ.). https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.095
5. Trocin C, Mikalef P, Papamitsiou Z, Conboy K. Responsible AI for digital health: A synthesis and a research agenda. *Inf Syst Front*. 2023;25:2139–57. https://doi.org/10.1007/s10796-021-10146-4
6. Германов НС. Концепция ответственного искусственного интеллекта – будущее искусственного интеллекта в медицине. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1S):27–9. Germanov NS. The concept of responsible artificial intelligence as the future of artificial intelligence in medicine. *Digital Diagnostics*. 2023;4(1S):27–9 (In Russ.). https://doi.org/10.17816/DD430334
7. Колсанов АВ, Седашкина ОА, Порецкова ГЮ, Плахотникова СП, Постников МА, Бесчастная ЕО. Клинико-параклинические и молекулярно-генетические показатели детей с хронической болезнью почек, подлежащие диспансерному наблюдению в Самарской области. Свидетельство о регистрации базы данных Российской Федерации № 2024622010; 2024. Kolsanov AV, Sedashkina OA, Poretskova GYu, Plakhotnikova SP, Postnikov MA, Beschastnaya EO. Clinical, paraclinical and molecular genetic indicators of children with chronic kidney disease, which should be subject to dispensary observation in the Samara region. Certificate of registration of the database of the Russian Federation No. 2024622010; 2024 (In Russ.). EDN: QTUISW
8. Авдеева ЕВ, Воронин АС, Ерхов ВЮ. Программа для изучения медицинских дисциплин по принципу мультидисциплинарного нозологического подхода «3D структура знания». Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ Российской Федерации № 2021619194; 2021. Avdeeva EV, Voronin AS, Erkhov VYu. A program for the study of medical disciplines based on the principle of a multidisciplinary nosological approach "3D structure of knowledge". Certificate of registration of the computer program of the Russian Federation No. 2021619194; 2021 (In Russ.). EDN: PQKMJX
9. Пахомов ВА, Соболевская ПА, Кузнецов АВ, Чурилов ЛП, Норматов МГ. Программа для анализа белков на содержание перекрывающихся аминокислотных последовательностей с белками-аллергенами человека (Allergentaj). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ Российской Федерации № 2023685928; 2023. Pakhomov VA, Sobolevskaya PA, Kuznetsov AV, Churilov LP, Normatov MG. A program for analyzing proteins for the content of overlapping amino acid sequences with human allergen proteins (Allergentaj). Certificate of registration of the computer program of the Russian Federation No. 2023685928; 2023 (In Russ.).
10. Малышев ИЮ, Пихлак АЭ, Буданова ОП. Молекулярные и клеточные механизмы воспаления при подагре. *Патогенез*. 2019;17(4):4–13. Malyshev IY, Pihlak AE, Budanova OP. Molecular and cellular mechanisms of inflammation in gout. *Pathogenesis*. 2019;17(4):4–13 (In Russ.). https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.04.4-13
11. Гаврилова НЮ, Бреговская АВ, Сопрун ЛА, Лукашенко МВ, Чурилов ЛП, Федоткина ТВ, Пчелин ИЮ. Способ диагностики ранних неврологических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Патент Российской Федерации № 2808480; 2023. Gavrilova NYu, Beregovskaya AV, Suprun LA, Lukashenko MV, Churilov LP, Fedotkina TV, Pchelin IYu. A method for diagnosing early neurological disorders in patients with type 1 diabetes mellitus. Patent of the Russian Federation No. 2808480; 2023 (In Russ.). EDN: GEOKMI
12. Павлова ВЮ, Денисенко ВЕ, Чеснокова ЛД, Анешина ИИ. Диагностические возможности исследования мочи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4):122–35. Pavlova VYu, Denisenko VE, Chesnokova LD, Aneshina II. Diagnostic possibilities of urinalysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(4):122–35 (In Russ.). https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135
13. Kang HS, Lee N-E, Yoo DM, Han KM, Hong JY, Choi HG, et al. An elevated likelihood of stroke, ischemic heart disease, or heart failure in individuals with gout: A longitudinal follow-up study utilizing the National Health Information database in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1195888. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1195888
14. Качковский МА, Федорина ТА, Рагозина ЕЮ, Чекулдаева ЛЕ, Глубоков ДГ, Суворов АЕ. Оценка влияния интенсивности системной воспалительной реакции на размер некроза миокарда по данным морфометрического исследования. *Морфологические ведомости*. 2013;(3):53–6. Kachkovsky MA, Fedorina TA, Ragozina EYu, Chekuldaeva LI, Glubokov DK, Suvorov AE. Assessment of the intensity of the systemic inflammatory response to the size of myocardial necrosis according to morphometric research. *Morphological Newsletter*. 2013;(3):53–6 (In Russ.). EDN: SDFRPV
15. Яшин СС, Киреева АО, Сухачев ПА. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром Такоцубо). *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(1):111–5. Yashin SS, Kireeva AO, Sukhachev PA. Stress-induced cardiomyopathy (Takotsubo syndrome). *Innovative medicine of Kuban*. 2023;8(1):111–5 (In Russ.). https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-1-111-115
16. Дадали ВА. Роль кобальта, меди, молибдена, селена, цинка, марганца в обеспечении реакций гомеостатического регулирования. *Терапевт*. 2022;(11):36–9. Dadali VA. The role of cobalt, copper, molybdenum, selenium, zinc, and manganese in providing homeostatic regulation responses. *Therapist*. 2022;(11):36–9 (In Russ.). https://doi.org/10.33920/MED-12-2211-04
17. Гонсалвеш К, Маседо Х, Фернандеш Л, Чурилов Л, Карвалью Ж. Пробиотики при ревматических заболеваниях: систематический обзор. *Российские биомедицинские исследования*. 2023;8(2):92–111. Gonçalves C, Macedo H, Fernandes L, Churilov L, de Carvalho J. Probiotics in rheumatic diseases: A systematic review. *Russ Biomed Res*. 2023;8(2):92–111 (In Russ.). https://doi.org/10.56871/RBR.2023.39.42.011
18. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):581–5. Eliseev MS. Classification criteria for gout (ACR/EULAR recommendations). *Scientific*

and Practical Rheumatology. 2015;53(6):581–5 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-581-585
19. Либов ИА, Моисеева ЮН, Комарова АГ. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5194. Libov IA, Moiseeva YuN, Komarova AG. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5194 (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5194
20. Ivanov MF, Balmasova IP, Zhestkov AV, Rogozina LA. The role of innate and adaptive immune response lymphocytes in pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *ACTA Sci Med Sci*. 2019;3(8):120. https://doi.org/10.31080/asms.2019.03.0357
21. Kovač Z. Pathophysiological body reactivity and interactions in comorbidities. Synergism versus antagonism of disease pathways and etiopathogenetic clusters in comorbidity conditions. *Psychiatr Danub*. 2021;33(4):414–26. PMID: 30946713
22. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, Chales G, Coblentz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020:87(5):395–404. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.05.002
23. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–60. https://doi.org/10.1002/acr.24180
24. Громова МА, Цурко ВВ. Новые рекомендации Американской коллегии ревматологов по ведению больных подагрой (2020). Комментарии к некоторым позициям. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(2):89–95. Gromova MA, Tsurko VV. New recommendations of the American College of Rheumatology for the patient management with gout (2020). Review on some points. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(2):89–95 (In Russ.). https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-2-89-95
25. Драпкина ОМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, Гайдукова ИЗ, Дупляков ДВ, Невзорова ВА и др. «В фокусе гиперурикемия». Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, Gaidukova IZ, Duplyakov DV, Nevzorova VA, et al. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3564 (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3564
26. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. https://doi.org/10.3390/ijms22179221
27. Кобалава ЖД, Троицкая ЕА. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020;60(12):104–9. Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia: Treatment approaches according to the risk of cardiovascular and renal events. *Kardiologiia*. 2020;60(12):104–9 (In Russ.). https://doi.org/10.18087/cardio.2020.12.n1158
28. Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo R-M, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: A cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–7. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203779
29. Lee JK, Kim JW, Kim YS, Koo BS. A case of severe gouty tophi-induced carpal tunnel syndrome: Operative finding and its outcome. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2018;50(1):19–21. https://doi.org/10.1055/a-0576-7299
30. Lin GL, Lin HC, Lin HL, Keller J, Wang L-H, et al. Association between statin use and the risk of gout in patients with hyperlipidemia: A population-based cohort study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1096999. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1096999
31. Akbari A, Razmi M, Rafiee M, Watts GF, Sahebkar A. The effect of statin therapy on serum uric acid levels: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2023;31(13):1726–39. https://doi.org/10.2174/0929867330666230207124516
32. Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: A systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221083509. https://doi.org/10.1177/20406223221083509
33. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1522–8. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210872
34. Паневин ТС, Елисеев МС, Насонов ЕЛ. Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):727–37. Panevin TS, Eliseev MS, Nasonov EL. Urate-lowering drugs in the treatment of gout: The unknown about the known. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):727–37 (In Russ.). https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-727-737
35. Гаранин АА, Новичкова НЛ, Лебедев ПА. Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):205–13. Garanin AA, Novichkova NL, Lebedev PA. Prospects of anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout: A vector from the past to the future. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):205–13 (In Russ.). https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-205-213
36. Kell DB, Goodacre R. Metabolomics and systems pharmacology: Why and how to model the human metabolic network for drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2014;19(2):171–82. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.07.014
37. Ha J, Park H, Park J, Park SB. Recent advances in identifying protein targets in drug discovery. *Cell Chemical Biology*. 2021;28(3):394–423. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.12.001
38. Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discovery*. 2016;15(7):473–84. https://doi.org/10.1038/nrd.2016.32
39. Kankanige D, Liyanage L, O'Connor MD. Application of transcriptomics for predicting protein interaction networks, drug targets and drug candidates. *Front Med Technol*. 2022;4:693148. https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.693148
40. Pabon NA, Xia Y, Estabrooks SK, Ye Z, Herbrand AK, Süß E, et al. Predicting protein targets for drug-like compounds using transcriptomics. *PLoS Comput Biol*. 2018;14(12):e1006651. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006651
41. Таипов МА, Никифорова ЗН, Шевченко ВЕ. Протеомные исследования, направленные на поиск маркеров рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(2):8–18. Taipov MA, Nikiforova ZN, Shevchenko VE. Proteomic studies searching for breast cancer markers: A review of literature. *Tumors of Female Reproductive System*. 2015;11(2):8–18 (In Russ.). EDN: TZZYKB
42. Manes NP, Nita-Lazar A. Application of targeted mass spectrometry in bottom-up proteomics for systems biology research. *J Proteomics*. 2018;189:75–90. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.02.008

43. Kopec KK, Bozyczko-Coyne D, Williams M. Target identification and validation in drug discovery: the role of proteomics. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(8):1133–9. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.01.004
44. Moellering RE, Cravatt BF. How chemoproteomics can enable drug discovery and development. *Chem Biol*. 2012;19(1):11–22. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.01.001
45. Villanueva MT. Proteomics reveals small molecules' secrets. *Nat Rev Drug Discovery*. 2023;22(3):181. https://doi.org/10.1038/d41573-023-00019-7
46. Wishart DS. Applications of metabolomics in drug discovery and development. *Drugs R D*. 2008;9(5):307–22. https://doi.org/10.2165/00126839-200809050-00002
47. Mastrangelo A, Armitage EG, García A, Barbas C. Metabolomics as a tool for drug discovery and personalised medicine. A review. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(23):2627–36. https://doi.org/10.2174/1568026614666141215124956
48. Pun FW, Ozerov IV, Zhavoronkov A. AI-powered therapeutic target discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2023;44(9):561–72. https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.06.010
49. Bai F, Li S, Li H. AI enhances drug discovery and development. *Natl Sci Rev*. 2023;11(3):nwad303. https://doi.org/10.1093/nsr/nwad303
50. Lv Q, Zhou F, Liu X, Zhi L. Artificial intelligence in small molecule drug discovery from 2018 to 2023: Does it really work? *Bioorg Chem*. 2023;141:106894. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106894
51. Schaefer CF, Anthony K, Krupa S, Buchoff J, Day M, Hannay T, et al. PID: the Pathway Interaction Database. *Nucleic Acids Research*. 2009;37(1):674–9. https://doi.org/10.1093/nar/gkn653
52. Sadri A. Is target-based drug discovery efficient? Discovery and "off-target" mechanisms of all drugs. *J Med Chem*. 2023;66(18):12651–77. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01737
53. Tun K, Menghini M, D'Andrea L, Dhar P, Tanaka H, Giuliani A. Why so few drug targets: A mathematical explanation? *Bentham Science*. 2011;7(3):206–13. https://doi.org/10.2174/157340911796504297
54. Vincent F, Nueda A, Lee J, Schenone M, Prunotto M, Mercola M. Phenotypic drug discovery: Recent successes, lessons learned and new directions. *Nat Rev Drug Discovery*. 2022;21(12):899–914. https://doi.org/10.1038/s41573-022-00472-w
55. Balakin KV. Analysis of the structural transformations underlying the design of innovative next-in-class drugs. *Russ J Gen Chem*. 2023;93(Suppl 2):401–25. https://doi.org/10.1134/s107036322315001x
56. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB. Shagina IA, Aleksandrov AA, Ustyugov YY. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med*. 2023;29(11):2731–6. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02613-z
57. Makhoba XH, Viegas Jr C, Mosa RA, Viegas FPD, Pooe OJ. Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3235–49. https://doi.org/10.2147/DDDT.S257494
58. Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, Uliassi E, Bolognesi ML. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin Transl Med*. 2018;7(1):3. https://doi.org/10.1186/s40169-017-0181-2
59. Löscher W. Single-target versus multi-target drugs versus combinations of drugs with multiple targets: Preclinical and clinical evidence for the treatment or prevention of epilepsy. *Front Pharmacol*. 2021;12:730257. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730257
60. Sánchez-Tejeda JF, Sánchez-Ruiz JF, Salazar JR, Loza-Mejía MA. A definition of "multitargeticity": Identifying potential multitarget and selective ligands through a vector analysis. *Front Chem*. 2020;8:176. https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00176
61. Talevi A. Multi-target pharmacology: possibilities and limitations of the "skeleton key approach" from a medicinal chemist perspective. *Front Pharmacol*. 2015;6:205. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00205
62. Bizzarri M, ed. *Approaching complex diseases. Human perspectives in health sciences and technology*. Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32857-3
63. Lin HH, Zhang LL, Yan R, Lu JJ, Hu Y. Network analysis of drug–target interactions: A study on FDA-approved new molecular entities between 2000 to 2015. *Sci Rep*. 2017;7(1):12230. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12061-8
64. Meerson A, Khatib S, Mahajna J. Natural products targeting cancer stem cells for augmenting cancer therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 2;22(23):13044. https://doi.org/10.3390/ijms222313044
65. Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS. *Curr Pharm Des*. 2010;16(15):1703–17. https://doi.org/10.2174/138161210791164063
66. Zheng C, Wang J, Liu J. Pei M, Huang C, Wang Y. System-level multi-target drug discovery from natural products with applications to cardiovascular diseases. *Mol Divers*. 2014;18(3):621–35. https://doi.org/10.1007/s11030-014-9521-y
67. Kurkin VA. Phenylpropanoids from medicinal plants: Distribution, classification, structural analysis, and biological activity. *Chemistry of Natural Compounds*. 2003;39(2):123–53. https://doi.org/10.1023/A:1024876810579
68. Paul D, Sanap G, Shenoy S, Kalyane D, Kalia K, Tekade RK. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov Today*. 2021;26(1):80–93. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010
69. Persidis A. The benefits of drug repositioning. *Drug Discov World*. 2011;12(2):9–12.
70. Лебедев ПА, Волова ЛТ, Осина НК, Паранина ЕВ. Инфламмасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024;20(3):331–9. Lebedev PA, Volova LT, Osina NK, Paranina EV. NLRP3 inflammasomes are a new universal target of therapeutic effect in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):331–9 (In Russ.). https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3018
71. Tong Y, Wang Z, Cai L, Lin L, Liu J, Cheng J. NLRP3 inflammasome and its central role in the cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4293206. https://doi.org/10.1155/2020/4293206
72. Strandberg TE, Kovanen PT. Coronary artery disease: 'gout' in the artery? *Eur Heart J*. 2021;42(28):2761–4. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab276
73. Peng TC, Wang CC, Kao TW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *Biomed Res Int*. 2015;2015:127596. https://doi.org/10.1155/2015/127596
74. Волова ЛТ, Пугачев ЕИ, Старикова ТВ, Лебедев ПА, Шафиева ИА, Кузнецов СИ и др. *In vitro* клеточная гиперурикемическая гемотест-система для определения цитокинового статуса пациентов с подагрическим артритом. *Наука и инновации в медицине*. 2024;9(1):14–21. Volova LT, Pugachev EI, Starikova TV, Lebedev PA, Shafieva IA, Kuznetsov SI, et al. *In vitro* cell-based hyperuricemia–hemotest bioassay for cytokine status evaluation in patients with gouty arthritis. *Science and Innovation in Medicine*. 2024;9(1):14–21 (In Russ.). https://doi.org/10.35693/SIM546016
75. Horvath P, Aulner N, Bickle M, Davies AM, Del Nery E, Ebner D, et al. Screening out irrelevant cell-based models of disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(11):751–69. https://doi.org/10.1038/nrd.2016.175

Дополнительная информация. Перевод рисунков 1 и 2 размещен на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Авдеева*, *Н.Р. Варина* — разработка концепции обзора, анализ данных научной литературы, нормативной и патентной документации, разработка концепта этиопатогенетической архитектуры состояний организма, написание текста рукописи; *Т.К. Рязанова*, *В.А. Куркин* — критический анализ существующих подходов в создании лекарственных средств, оценка перспектив их целенаправленной разработки на основе этиопатогенетического подхода, редактирование текста рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации; *Н.В. Исакова*, *Л.Т. Волова* — критический анализ использования патофизиологического подхода в фундаментальных медико-биологических исследованиях и в реальной медицинской практике, разработка современного концепта патогенетического подхода в оценке состояний и развитии заболеваний; *Д.А. Полторецкий* — критический анализ цифровых инструментов и имеющихся платформенных решений по обработке медицинских данных, моделирование в «цифре» причинно-следственных связей в развитии патологии, оформление графического материала рукописи.

Additional information. Figures 1, 2 in English are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig1
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724-fig2

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elena V. Avdeeva* and *Natalia R. Varina* developed the concept of the review; analysed scientific literature, regulatory documents, and patents; developed the concept of the aetiopathogenetic architecture of body conditions; and drafted the manuscript. *Tatyana K. Ryazanova* and *Vladimir A. Kurkin* critically analysed the existing approaches to pharmaceutical development and assessed the prospects for targeted drug development based on the aetiopathogenetic approach; edited the manuscript and approved the final version for publication. *Natalia V. Isakova* and *Larissa T. Volova* critically analysed the use of the pathophysiological approach in fundamental biomedical research and actual clinical practice, developed the current concept of the pathogenetic approach to assessing the development of conditions and diseases. *Denis A. Poltoretskii* critically analysed digital tools and available platform solutions for medical data processing, modelled the cause-and-effect relationships in pathogenesis *in silico*, and designed the graphical material for the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Авдеева Елена Владимировна, д-р фарм. наук, профессор / **Elena V. Avdeeva**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3425-7157
Варина Наталья Рашидовна, канд. фарм. наук / **Natalia R. Varina**, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1183-7044
Рязанова Татьяна Константиновна, д-р фарм. наук, доцент / **Tatyana K. Ryazanova**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4581-8610
Куркин Владимир Александрович, д-р фарм. наук, профессор / **Vladimir A. Kurkin**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7513-9352
Исакова Наталья Викторовна, канд. мед. наук / **Natalia V. Isakova**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8764-7955
Волова Лариса Теодоровна, д-р мед. наук, профессор / **Larissa T. Volova**, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8510-3118
Полторецкий Денис Александрович / **Denis A. Poltoretskii**
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-6157-8822

Поступила 03.12.2024
После доработки 13.01.2025
Принята к публикации 11.02.2025
Online first 13.05.2025

Received 3 December 2024
Revised 13 January 2025
Accepted 11 February 2025
Online first 13 May 2025

УДК 615.072:543.544.5.068.7:543.4
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-655-663
Научно-методическая статья | Scientific methodology article

Check for updates
CC BY 4.0

А.И. Петраков ✉,
С.В. Кривощеков,
А.М. Гурьев,
М.В. Белоусов

Получение и аттестация первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация

✉ ***Петраков Александр Игоревич***; *aipp19@yandex.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Эффективное функционирование системы контроля качества лекарственных препаратов невозможно без использования стандартных образцов в процессе валидации и верификации аналитических методик. Особую актуальность приобретает разработка стандартных образцов для контроля качества фармацевтических субстанций, впоследствии использующихся в целях фармацевтической разработки новых лекарственных препаратов.

ЦЕЛЬ. Разработка способа получения и проведение аттестации первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина для его последующего применения в контроле качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Стандартный образец получали перекристаллизацией 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина из этанола. Структуру стандартного образца устанавливали методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и инфракрасной (ИК) спектроскопии, чистоту определяли методом баланса масс, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (родственные примеси), а также методом неводной ацидиметрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выполнена оценка физико-химических характеристик стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина, в том числе подтверждение структуры методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, определение потери в массе при высушивании 0,073±0,015%, сульфатной золы 0,080±0,009%, родственных примесей (не обнаружено), тяжелых металлов (не более 0,002%) и элементного состава (C — 53,68±0,17%; H — 6,32±0,02%; N — 20,81±0,09%; O — 9,52±0,06%; S — 9,57±0,04%), количественное определение методом неводной ацидиметрии 99,74±0,12% и методом баланса масс 99,85±0,01%.

ВЫВОДЫ. Предложен способ получения стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина. Физико-химические характеристики полученного образца соответствуют требованиям, предъявляемым к стандартному образцу, что позволяет рекомендовать данный образец для использования в качестве эталонного материала при проведении контроля качества лекарственных средств 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина.

Ключевые слова: стандартный образец; ЯМР; ИК-спектроскопия; ВЭЖХ; 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин; аттестация; индуктор монооксигеназной системы гепатоцитов

Для цитирования: Петраков А.И., Кривощеков С.В., Гурьев А.М., Белоусов М.В. Получение и аттестация первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(6):655–663. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-655-663

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания 720000Ф.99.1.БН62АБ28000.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© А.И. Петраков, С.В. Кривощеков, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов, 2025

Alexandr I. Petrakov ✉, **Sergei V. Krivoshchekov**, **Artem M. Guriev**, **Mikhail V. Belousov**

Obtaining and Certifying Primary Reference Standard of 6,8-Dimethyl-2-Piperidinomethyl-2,3-Dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine

Siberian State Medical University,
2 Moskovsky Hwy, Tomsk 634050, Russian Federation

✉ ***Alexandr I. Petrakov***; *aipp19@yandex.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. An effective quality control system for medicinal products is impossible without reference standards used for validation and verification of analytical procedures. It is especially relevant to develop reference standards for quality control of new active pharmaceutical ingredients used to develop medicinal products.

AIM. This study aimed to develop a method for obtaining and certifying a primary reference standard of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F] xanthine to be used in quality control of medicinal products.

MATERIALS AND METHODS. A reference standard was obtained by recrystallising 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine from ethanol. The structure of the reference standard was defined by nuclear magnetic resonance and infrared spectroscopy; purity was measured by mass balance, high-performance liquid chromatography (related impurities), and titration (non-aqueous acidimetry).

RESULTS. The study assessed physical and chemical properties of a reference standard for 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine. This included structure elucidation by infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy; loss on drying 0.073±0.015%; sulfate ash 0.080±0.009%; related substances (not found); heavy metal impurities (not more than 0.002%); elemental composition (C — 53.68±0.17%; H — 6.32±0.02%; N — 20.81±0.09%; O — 9.52±0.06%; S — 9.57±0.04%); quantitative determination by non-aqueous titration 99.74±0.12%, and mass balance 99.85±0.01%.

CONCLUSION. We have developed production process of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard. Physical and chemical properties of the above standard comply with the requirements and allow us to recommend 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine as a reference in the quality control of medicinal products.

Keywords: reference standard; nuclear magnetic resonance; NMR; infrared spectroscopy; IR spectroscopy; high-performance liquid chromatography; HPLC; 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F] xanthine; certification; inductor of monooxygenase hepatocyte system

For citation: Petrakov A.I., Krivoshchekov S.V., Guriev A.M., Belousov M.V. Obtaining and certifying primary reference standard of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(6):655–663. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-655-663

Funding. The study was carried out within the framework of the state Assignment 720000F.99.1.BN62AB28000.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Расширение арсенала средств, применяющихся для нормализации детоксицирующей функции печени, является одним из актуальных направлений разработки новых лекарственных средств в связи с напряженной эпидемиологической ситуацией и высокой смертностью от последствий гепатитов различной этиологии [1, 2]. В ряду перспективных соединений с таким действием рассматриваются производные ксантина [3]. Соединения этой группы проявляют выраженные биологически активные свойства как ингибиторы триптофангидроксилазы, использующиеся для лечения заболеваний, связанных с избытком серотонина [4, 5]; индукторы монооксигеназной системы гепатоцитов [7, 8]; ингибиторы нуклеазы CAF1, подавляющие рост опухолей (гидроксипроизводные ксантинов) [6]; 7-замещенные производные обладают антиагрегационной активностью и антидепрессивными свойствами [9, 10]. Еще одно производное ксантина, 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантин (ДПДТК) [11], избирательно и селективно воздействует

на монооксигеназную систему гепатоцитов, вызывая индукцию цитохрома Р450 [12, 13], что улучшает детоксицирующую функцию печени при токсическом повреждении и способствует защите клеток от окислительного стресса.

Разработка нового препарата предусматривает аналитическое сопровождение контроля качества этого препарата. Надлежащее функционирование системы контроля качества сырья, фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов невозможно без применения в работе стандартных образцов (СО) [14]. В связи с отсутствием методик получения СО ДПДТК актуальной становится разработка способа получения первичного стандартного образца ДПДТК и последующая его аттестация.

Цель работы — разработка способа получения и проведение аттестации первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина для последующего применения его в контроле качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Первичный СО получали однократной перекристаллизацией ДПДТК (получен в лаборатории поиска малых таргетных молекул ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России) из этанола 96%. ДПДТК массой 10 г вносили в круглодонную колбу, приливали к нему 374 г этанола 96% и перемешивали при кипении в течение 30 мин, затем перемешивание останавливали и охлаждали раствор до +10 °С. Надосадочный раствор декантировали, выпавший осадок помещали на воронку Бюхнера с фильтровальной бумагой типа «Белая лента» и промывали 50 г этанола 96% под вакуумом. После отмывки осадок помещали в колбу роторного испарителя Laborota HEI-VAP Advantage Heidolph (Heidolph, Германия) с химической вакуумной системой MZ 2C NT + AK + M + D (Heidolph, Германия) и высушивали в течение 6 ч. Режим высушивания: температура +40 °С, остаточное давление — 20–30 мбар, скорость вращения — 40 об./мин.

Методы

При определении основных параметров аттестации использовали взаимодополняющие методы анализа. Для подтверждения структуры СО ДПДТК, согласно ОФС.1.1.0007[1], использовали методы *ядерного магнитного резонанса (ЯМР)* и *инфракрасной спектроскопии (ИК)* [15–17]. Определение значений химических сдвигов в спектрах ядерного магнитного резонанса проводили согласно ОФС.1.2.1.1.0007[2]. ДПДТК практически не растворим в воде и в этаноле 96% при комнатной температуре, поэтому образец для анализа методом ЯМР готовили растворением навесок 10 и 150 мг (для анализа методами ^{1}Н ЯМР и ^{13}С ЯМР соответственно) в 0,5 мл дейтерохлороформа (Carl Roth, кат. № 1004921). Спектры регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE 400 III HD (Bruker Optik, Германия) с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно. Запись ИК-спектров проводили в диске KBr на инфракрасном Фурье-спектрометре ФСМ 2201 (ООО «Инфраспек», Россия) согласно ОФС.1.2.1.1.0002[3]; масса навески испытуемого образца составила 2 мг.

Дополнительно проводили ***элементный анализ*** (C, H, N, O, S) с использованием CHNS(O) анализатора «EuroEA 3000» (Eurovector, Италия). Навеску образца высушивали до постоянной массы. Результаты анализа сопоставляли с теоретическим содержанием элементов, рассчитанным с помощью программного обеспечения ChemDraw Ultra 12.0.

Определение содержания 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина в СО проводили прямым (ацидиметрия в неводной среде) и непрямым (метод баланса масс согласно ОФС.1.1.0007[4]) методами. Определяли потерю в массе при высушивании и содержание неорганических примесей (сульфатной золы, тяжелых металлов) [18]. Для взвешивания использовали весы аналитические Acculab ALC-210d (Acculab, США, класс точности: I специальный).

Определение остаточных органических растворителей проводили неспецифическим испытанием «Потеря в массе при высушивании», допускаемым ОФС.1.1.0008[5], так как при получении ДПДТК и его СО применяли растворитель с низкой токсичностью, этанол, относящийся к 3 классу опасности. Дополнительно проводили ***определение содержания этанола методом газовой хроматографии (ГХ)*** на газовом хроматографе PANNA 1949, оснащенном системой парофазного

[1] ОФС.1.1.0007 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[2] ОФС.1.2.1.1.0007 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[3] ОФС.1.2.1.1.0002 Спектрометрия в средней инфракрасной области. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[4] ОФС.1.1.0007 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[5] ОФС.1.1.0008 Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

ввода HP 25, колонка DB-624 (30 м × 0,320 мм × 1,80 мкм). ***Показатель сульфатной золы*** определяли согласно ОФС.1.2.2.2.0014[6], с массой навески 1,0 г; ***тяжелые металлы*** определяли согласно ОФС.1.2.2.2.0012[7], метод 3Б. ***Потерю в массе при высушивании*** проводили согласно ОФС.1.2.1.0010.15, способ 1, с массой навески 0,2 г. ***Кислотно-основное титрование*** проводили в среде ледяной уксусной кислоты (х.ч., Scharlab, Испания) с потенциометрическим определением точки эквивалентности по методу Грана[8]. В качестве титранта применяли 0,1 М раствор хлорной кислоты (Acros Organics, Бельгия).

Родственные примеси определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью системы Ultimate 3000 (Thermo, Германия), включающей насос LPG-3400SD, автосемплер WPS-3000SL, термостат TCC-3000SD, диодно-матричный детектор DAD-3000 (длина волны 200–500 нм), колонку для обращенно-фазовой хроматографии Hypersil ODS (C18, 5 мкм, 120 Å, 4,6×250 мм) (Agilent Technologies, США). В качестве подвижной фазы использовали воду для хроматографии (Type I), трифторуксусную кислоту (≥99,5%, Fisher Chemical, lot. 1865834) и ацетонитрил (HLPC grade, Panreac, кат. № 221881.1612) в объемном соотношении 908:12:80. Для приготовления испытуемого раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл помещали 50 мг СО ДПДТК и растворяли в 20 мл подвижной фазы, после чего объем колбы доводили до метки тем же растворителем. Хроматографические условия: скорость потока элюента — 1 мл/мин, объем вводимой пробы — 20 мкл, температура колонки — 30 °С, детектор диодно-матричный, время анализа — двукратное от времени удерживания основного вещества, так как в указанных условиях времена удерживания менее липофильных родственных примесей ДПДТК 8-бром-1,3-диметилксантина и 1-(тиран-2-илметил)пиперидина меньше времени удерживания пика основного вещества (СО).

Установление неопределенности аттестованного значения СО ДПДТК проводили согласно Р 50.2.058-2007 «Оценивание неопределенностей аттестованных значений стандартных образцов». Для определения аттестованного значения количественного содержания ДПДТК прямым методом (неводная ацидиметрия) проводили пять параллельных измерений материала СО. Суммарную стандартную неопределенность аттестованного значения (U_c(Â)) количественного содержания ДПДТК в СО методом неводного титрования рассчитывали по формуле (1)[9].

$$U_c(Â) = \sqrt{U_{char}^2 + U_h^2 + U_{stab}^2}, \quad (1)$$

где U_{char} — стандартная неопределенность от способа установления аттестованного значения СО; U_h — стандартная неопределенность от неоднородности материала СО; U_{stab} — стандартная неопределенность от нестабильности СО.

Результат неопределенности от нестабильности СО по показателю количественного содержания рассчитывали на основании изучения стабильности СО при температуре 25 °С в течение 6 мес. (к моменту расчета).

Расширенную неопределенность аттестованного значения (U_p(Â)) для прямого метода (титриметрии) рассчитывали согласно формуле (2).

$$U_p(Â) = t_p(\nu_{c,eff})U_c(Â), \quad (2)$$

где $t_p(\nu_{c,eff})$ — квантиль распределения Стьюдента; U_c(Â) — суммарная стандартная неопределенность аттестованного значения.

Для определения ***аттестованного значения количественного содержания ДПДТК непрямым методом*** (баланс масс) проводили пять параллельных измерений материала СО по показателям потери в массе при высушивании, сульфатная зола. Расширенную неопределенность аттестованного значения (U_{Att}) количественного содержания ДПДТК в СО методом баланса масс рассчитывали по формуле (3) [18].

$$U_{Att} = k\sqrt{U_X^2 + U_h^2 + U_{stab}^2}, \quad (3)$$

где U_h и U_{stab} — стандартные неопределенности от неоднородности и от нестабильности материала СО соответственно; U_X — комбинированная неопределенность результатов измерений потери в массе при высушивании сульфатной золы; k — коэффициент охвата 2 (вероятность охвата 0,95).

Источниками комбинированной неопределенности показателей сульфатной золы и потери в массе при высушивании являлись неопределенности, связанные со стандартным отклонением результатов измерений, с количеством взвешиваний и с погрешностью взвешивания весов (4).

[6] ОФС.1.2.2.2.0014 Сульфатная зола. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[7] ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[8] Лысова СС, Скрипникова ТА, Зевацкий ЮЭ. Потенциометрия. Потенциометрическое титрование. СПб.: СПбГУПТД; 2017.
[9] Р 50.2.058-2007. Оценивание неопределенностей аттестованных значений стандартных образцов. Рекомендации по метрологии. М.; 2008.

$$U_X = \sqrt{U_{dry}^2 + U_{sulf}^2 + U_{sc}^2}, \quad (4)$$

где U_{dry} – стандартное отклонение результата измерения потери в массе при высушивании; U_{sulf} – стандартное отклонение результата измерения сульфатной золы; U_{sc} – неопределенность измерения, вносимая погрешностью весов при каждом взвешивании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты спектрального анализа СО ДПДТК методами ИК и ЯМР (^{1}H, ^{13}C) представлены на *рисунках 1, 2*. Спектр ^{1}H образца ДПДТК содержит следующие сигналы (DCl_3, δ, м.д., J/Гц): 4,62 (1H, м, SCH); 4,39 (1H, дд, J = 7,7 Гц, N-CH_2); 4,16 (1H, дд, J = 7,3 Гц, N-CH_2); 3,40 (3H, с, N-CH_3); 3,24 (3H, с, N-CH_3); 2,40 (4H, N(CH_2)$_2$); 1,50 (4H, м, 2CCH_2),

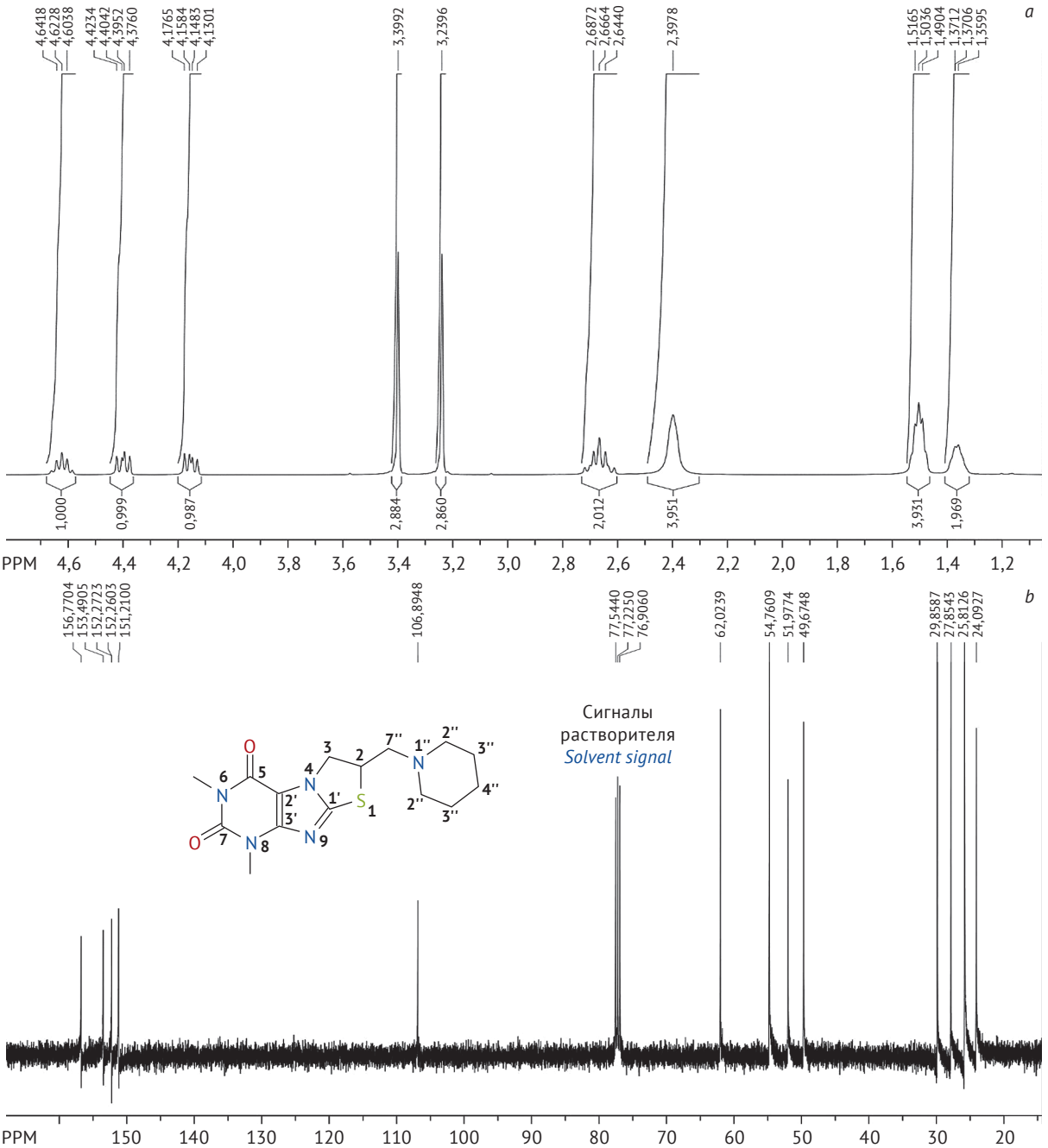


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. *ЯМР-спектры стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина: a – ^{1}H ЯМР, b – ^{13}C ЯМР*

Fig. 1. *Nuclear magnetic resonance spectra of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard: a, ^{1}H spectrum, b, ^{13}C spectrum*

1,37 (2H, м, CCH_2). Спектр ^{13}C образца ДПДТК содержит следующие сигналы (DCl_3, δ, м.д.): 156,77 (C^5); 153,49 (C^7); 152,27 ($C^{3'}$); 106,89 ($C^{2'}$); 62,02 ($C^{7''}$); 54,76 ($C^{2''}$); 51,98 (C^3); 49,67 (C^2); 29,86 (6-CH_3); 27,85 (8-CH_3), 25,81 ($C^{3''}$); 24,09 ($C^{4''}$). ЯМР ^{13}C и ^1H спектры исследуемого СО соответствуют структуре ДПДТК [19].

Для определения подлинности наиболее применим метод ИК-спектроскопии, поскольку в сочетании с хроматографическими методами обеспечивается надежность контроля подлинности при достаточно простых процедурах подготовки проб и собственно анализа. В ИК-спектре СО ДПДТК регистрируются полосы переменной интенсивности при 2940–2930 и 2795–2780 $см^{-1}$, характерные для C_{sp3}–H и C_{sp2}–H связей. Присутствуют характерные для ксантинов полосы высокой интенсивности, относящиеся к валентным колебаниям связей C=O ксантинового бицикла при 1715–1700 $см^{-1}$, перекрывающиеся с полосами поглощения C=C связей при 1670–1660 $см^{-1}$, а также полоса средней интенсивности при 1605–1580 $см^{-1}$, указывающая на C=N-связь в ксантиновом цикле [20]. Другие полосы поглощения (KBr) (ν, $см^{-1}$): 1475 (δ C_{sp3}–H), 1390–1380 (δ C_{sp3}–H_3), 1210–1190, (ν C_{sp3}–C_{sp3}), 750–740 (δ C–H), 655 (δ C–H), 667 (ν C–S)[10]. Также в спектре регистрируются полосы поглощения переменной интенсивности, относящиеся к валентным колебаниям C–N связей при 1390–1456 $см^{-1}$.

Результаты теоретического расчета элементного состава (C, H, N, O, S) СО ДПДТК соответствуют полученным экспериментальными данным. Потеря в массе при высушивании СО ДПДТК — 0,073±0,015%, содержание сульфатной золы — 0,080%±0,009%.

Методом ВЭЖХ оценивали содержание родственных примесей в диапазоне длин волн 200–500 нм, время удерживания пика основного вещества (ДПДТК) в описанных условиях составляло 7 мин. На хроматограмме в области детектирования не наблюдались другие пики, спектральная чистота пика ДПДТК составляла 0,9965, что свидетельствовало об отсутствии родственных примесей в СО. На *рисунке 3* представлена репрезентативная хроматограмма СО ДПДТК при длине волны 295 нм (при данной длине волны наблюдается максимум поглощения).

Количественное содержание ДПДТК в СО, рассчитанное по методу баланса масс, составило 99,85±0,01%. При определении содержания 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина в СО методом неводного титрования (титр титранта по определяемому веществу, $T_{HClO_4/ДПДТК}$ = 33,54 мг/мл) рассчитанное значение составило 99,74±0,12%. Значения содержания ДПДТК в СО, полученные методами материального баланса и титриметрии, не имеют статистически значимых различий, поэтому в качестве аттестованного значения количественного содержания ДПДТК в СО предложено использовать значение, рассчитанное по методу баланса масс: 99,85±0,01% (U_{Att} = 0,035%) [18].

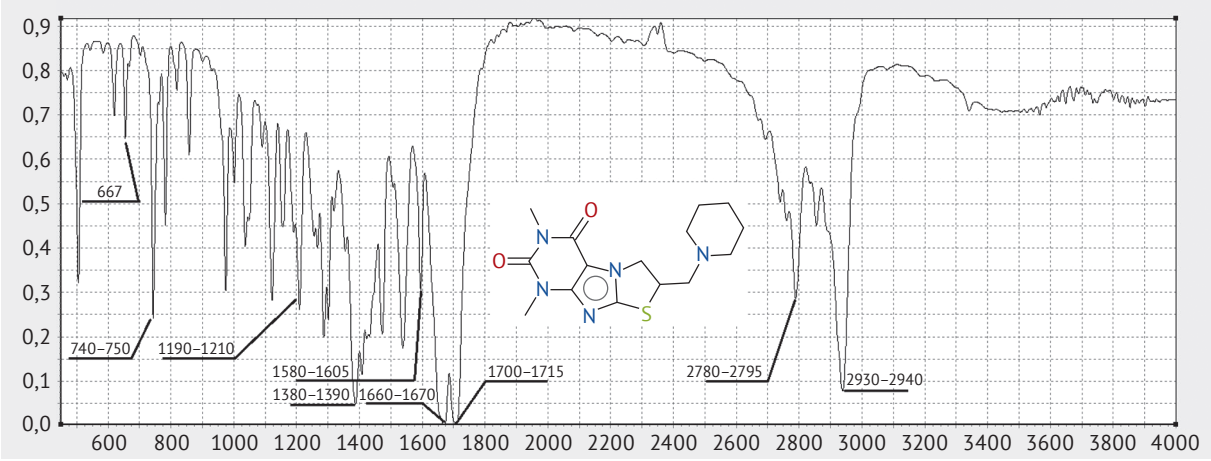


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. *ИК-спектр стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина*

Fig. 2. *Infrared spectrum of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard*

[10] Преч Э, Бюльманн Ф, Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2006.

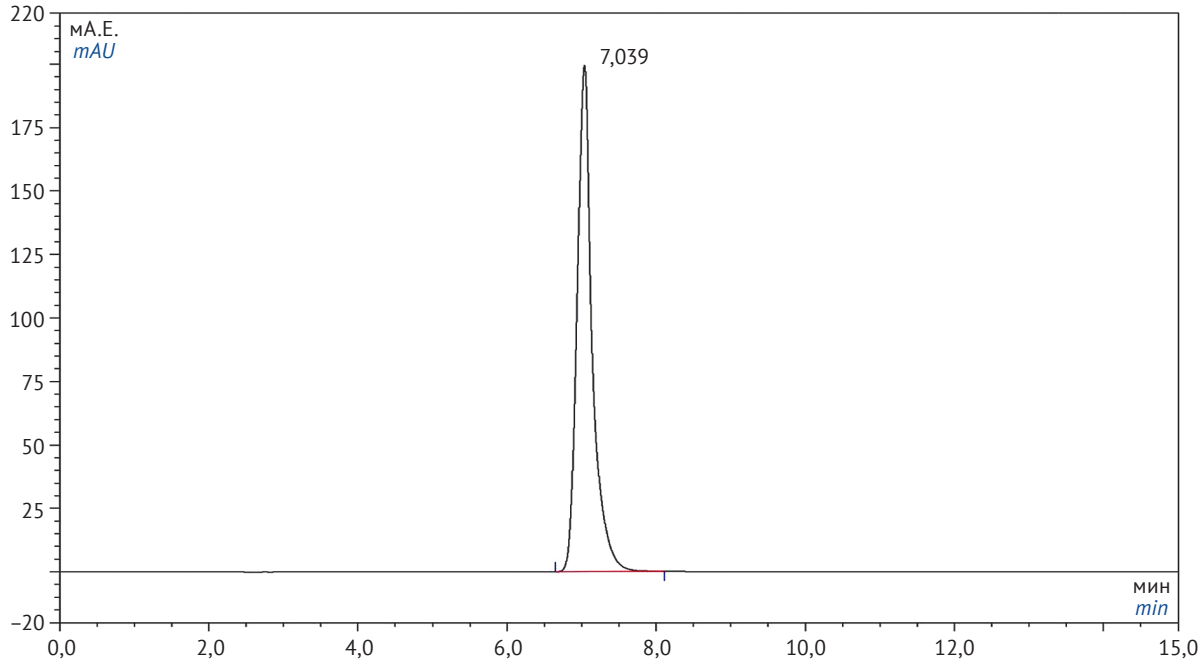


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 3. *Хроматограмма стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина*

Fig. 3. *Chromatogram of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard*

Таблица 1. *Характеристики стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина*

Table 1. *Specifications of 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine reference standard*

Аттестуемый показатель *Certified parameter*	**Метод/методика** *Method/methodology*	**Значение, %** *Value, %*	**Расширенная неопределенность, %** *Expanded uncertainty, %*
Подлинность (структура) *Identification (structure)*	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса; инфракрасная спектроскопия *Nuclear mass resonance spectroscopy, infrared spectroscopy*	Соответствует *Complies*	–
Количественное содержание *Quantification*	Метод баланса масс *Mass balance method*	99,85±0,01	0,035
	Неводная ацидиметрия *Non-aqueous titration*	99,74±0,12	0,29
Родственные примеси *Related impurities*	Высокоэффективная жидкостная хроматография *High-performance liquid chromatography*	Отсутствуют *Not detected*	–
Потеря в массе при высушивании *Loss on drying*	ОФС.1.2.1.0010, способ 1 *OFS.1.2.1.0010, method 1*	0,073±0,015	0,034
Остаточные органические растворители *Residual solvents*	ОФС.1.1.0008 *OFS.1.1.0008*	Не более 0,002 *Not more than 0.002*	–
Сульфатная зола *Sulfate ash*	ОФС.1.2.2.2.0014 *OFS.1.2.2.2.0014*	0,080±0,009	0,032
Тяжелые металлы *Heavy metal impurities*	ОФС.1.2.2.2.0012 *OFS.1.2.2.2.0012*	Не более 0,002 *Not more than 0.002*	–

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

Примечание. *«–» — не применимо; ОФС — общие фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд.*

Note. *–, not applicable; OFS, General monographs of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Edition XV.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования разработан способ получения первичного стандартного образца 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина и установлены основные параметры его аттестации. Реализован комплексный подход к характеристике разработанного стандартного образца — химическая структура подтверждена методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, определены значения показателей потери в массе при высушивании, сульфатной золы, количественного содержания методом неводного титрования.

Разработанный стандартный образец может быть использован в качестве эталонного материала при проведении анализа по показателю «подлинность» и количественного определения 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина в лекарственных средствах с приписанным значением: 99,85±0,01% (U_{Att} = 0,035%).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023;79(2):516–37. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017
2. Neshat SY, Quiroz VM, Wang Y, et al. Liver disease: Induction, progression, immunological mechanisms, and therapeutic interventions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6777. https://doi.org/10.3390/ijms22136777
3. Singh N, Shreshtha AK, Thakur MS, Patra S. Xanthine scaffold: scope and potential in drug development. *Heliyon*. 2018;4(10):e00829. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00829
4. Specker E, Wesolowski R, Schütz A, et al. Structure-based design of xanthine-imidazopyridines and -imidazothiazoles as highly potent and *in vivo* efficacious tryptophan hydroxylase inhibitors. *J Med Chem*. 2023;66(21):14866–96. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01454
5. Specker E, Matthes S, Wesolowski R, et al. Structure-based design of xanthine-benzimidazole derivatives as novel and potent tryptophan hydroxylase inhibitors. *J Med Chem*. 2022;65(16):11126–49. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00598
6. Airhihen B, Pavanello L, Jadhav GP, et al. 1-Hydroxyxanthine derivatives inhibit the human Caf1 nuclease and Caf1-containing nuclease complexes via Mg^{2+}-dependent binding. *FEBS Open Bio*. 2019;9(4):717–27. https://doi.org/10.1002/2211-5463.12605
7. Saratikov AC, Novozheeva TP, Ahmedzhanov RR. Efficacy of enzyme-inducing agents in rats with intrahepatic cholestasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002;134(3):271–3. https://doi.org/10.1023/A:1021563703378
8. Никитина ИЛ, Багманова ИВ, Алехин ЕК, Халиуллин ФА. Изоферментный профиль нового индуктора Р450 дигидротиазолоксантина гепазана. *Гастро-бюллетень*. 2001;(2–3):59. Nikitina IL, Bagmanova IV, Alekhin EK, Haliullin FA. Isoenzyme profile of the new P450 inducer dihydrothiazoloxanthine hepazan. *Gastro-Bulletin*. 2001;(2–3):59 (In Russ.).
9. Самородов АВ, Камилов ФХ, Халимов АР и др. Антиагрегационная активность солей производных 7-тиетанилксантина в условиях *in vitro*. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(5):32. Samorodov AV, Kamilov FKh, Khalimov AR, et al. Antiaggregatory activity of salts of 7-thietanilxanthine derivatives under conditions *in vitro*. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5):32 (In Russ.). EDN: WWVFMR
10. Халиуллин ФА, Шабалина ЮВ, Давлятова ГГ, Валеева ЛА. Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(12):3–6. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-12-3-6 Khaliullin FA, Shabalina YV, Davlyatova GG, Valeeva LA. Synthesis and antidepressant properties of 3-methyl-7-(1,1-dioxothietan-3-YL)-8-cyclohexylamino-1-ethyl-1H-purine-2,6(3H,7H)-dione. *Pharm Chem J*. 2018;51:1049–52. https://doi.org/10.1007/s11094-018-1738-0
11. Белоусов МВ, Юсубов МС, Халиуллин ФА и др. Способ получения 1,3-диметил-7-(пиперидин-1-илметил)-6,7-дигидротиазоло[3,2-F]пурин-2,4(1Н,3Н)-диона. Патент Российской Федерации № 2660653; 2018. Belousov MV, Yusubov MS, Khaliullin FA, et al. Method for preparing 1,3-dimethyl-7-(piperidin-1-ylmethyl)-6,7-dihydrothiazolo[3,2-F]purin-2,4(1H,3H)-dione. Patent of the Russian Federation No. 2660653; 2018 (In Russ.). EDN: ZEIQKD
12. Газизова ИР, Алехин ЕК. Антитоксические свойства нового индуктора микросомальной ферментной системы гепазана. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;(5):96–8. Gazizova IR, Alekhin EK. Antitoxic properties of the new inducer of the microsomal enzyme system hepazan. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2001;(5):96–8 (In Russ.). EDN: MPITJB
13. Никитин НА, Халиуллин ФА, Алехин ЕК и др. Зависимости «структура–активность» модуляторов микросомальной ферментной системы. Сообщение II. Исследование индукторов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2001;35(6):35–9. EDN: VMPGRN Nikitin NA, Khaliullin FA, Alekhin EK, et al. Quantitative structure — Activity relationships for microsomal enzymatic system modulants. Part II: Inductors. *Pharm Chem J*. 2001;35:328–32. https://doi.org/10.1023/A:1012397722001
14. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Климов ВИ и др. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015;49(11):54–6. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-54-56 Merkulov VA, Sakanyan EI, Klimov VI, et al. Modern approaches to the development of reference standards for quality assessment of drug substances. *Pharm Chem J*. 2016;49:776–8. https://doi.org/10.1007/s11094-016-1369-2
15. Моисеев СВ, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Метод ЯМР в отечественной и зарубежных фармакопеях для оценки качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2022;12(1):8–23. Moiseev SV, Kuz'mina NE, Luttseva AI. NMR as used in the Russian and foreign pharmacopoeias for quality control of medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(1):8–23 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-8-23
16. Кузьмина НЕ, Моисеев СВ, Яшкир ВА, Осинцева ЕВ. Возможности использования метода ядерного магнитного резонанса при аттестации стандартных образцов. *Эталоны. Стандартные образцы*. 2014;(2):19–25. Kuzmina NE,

Moiseev SV, Yashkir VA, Osintseva EV. The possibility of the nuclear magnetic resonance methods using for reference standards certification. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2014;(2):19–25 (In Russ.). EDN: SIWAVZ

17. Крылов ВИ, Яшкир ВА, Браун АВ, и др. Разработка методов синтеза малатиона-D_6, хлорофоса-D_6 и дихлофоса-D_6 для использования в качестве внутренних стандартов при анализе лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):411–8. Krylov VI, Yashkir VA, Braun AV, et al. Development of methods for the synthesis of malathion-D_6, chlorophos-D_6, and dichlorophos-D_6 for use as internal standards in the analysis of medicinal plant raw materials and herbal medicinal products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):411–8 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-517
18. Эпштейн НА. Об аттестации стандартных образцов в фармации: метод баланса масс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(10):48–57. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-48-57 Epshtein NA. Certification of reference samples in pharmacy: Mass balance method. *Pharm Chem J*. 2018;51:928–37. https://doi.org/10.1007/s11094-018-1718-4
19. Халиуллин ФА, Алехин ЕК, Красилова ИЛ и др. Способ получения 6,8-диметил-2-пиперидинометил-2,3-дигидротиазоло[2,3-F]ксантина. Патент Российской Федерации № 2161160; 1999. Khaliullin FA, Alekhin EK, Krasilova IL, et al. Method of preparing 6,8-dimethyl-2-piperidinomethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-F]xanthine. Patent of the Russian Federation No. 2161160; 1999. EDN: TZFMCI
20. Уразбаев МА, Халиуллин ФА, Самородов АВ, Камилов ФХ. Синтез новых солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантинил-8-тио] уксусной кислоты и их влияние на систему гемостаза. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017;19(10):374–8. Urazbaev MA, Khaliullin FA, Samorodov AV, Kamilov FKh. Synthesis of salts 2-[1-benzyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl) xanthinyl-8-thio] acetic acid and their impact on the hemostasis system. *Journal of Scientific Articles «Health and Education Millennium»*. 2017;19(10):374–8 (In Russ.). EDN: ZATPLT

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.В. Белоусов, А.М. Гурьев* — концепция работы, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *С.В. Кривощеков, А.И. Петраков* — проведение эксперимента, написание текста рукописи, формулировка выводов и поиск литературных источников, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Mikhail V. Belousov, Artem M. Guriev* conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript. *Sergei V. Krivoshchekov, Alexandr I. Petrakov* conducted the experiment, drafted the manuscript, formulated the conclusions, performed literature search, and approved the final version of the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Петраков Александр Игоревич / **Alexandr I. Petrakov**
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-9625-0498
Кривощеков Сергей Владимирович, канд. хим. наук, доцент / **Sergei V. Krivoshchekov**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5505-7141
Гурьев Артем Михайлович, д-р фарм. наук / **Artem M. Guriev**, Dr. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1120-4979
Белоусов Михаил Валерьевич, д-р фарм. наук, профессор / **Mikhail V. Belousov**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2153-7945

Поступила 26.05.2025
После доработки 04.07.2025
Принята к публикации 15.10.2025

Received 26 May 2025
Revised 4 July 2025
Accepted 15 October 2025

УДК 615.03
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671
Оригинальная статья | Original article

Check for updates
CC BY 4.0

Л.Д. Игнатова ✉, **В.В. Тихонова**, **О.Ю. Стрелова**

Разработка ВЭЖХ-методики идентификации и количественного определения субстанции генистеина

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, 197022, Российская Федерация

✉ ***Игнатова Лада Дмитриевна;*** *lada.ignatova@spcpu.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Генистеин (5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)хромен-4-он) — полифенольное соединение, обладающее выраженной антиоксидантной активностью и низкой токсичностью. Генистеин может быть применен для профилактики и лечения радиационных поражений при химиолучевой терапии. Однако включение в терапевтические схемы в качестве противорадиационного средства возможно только после его регистрации в качестве лекарственного средства. Для этого необходимо в том числе разработать методики оценки содержания генистеина, соответствующие фармакопейным требованиям к аналитическим методикам.

ЦЕЛЬ. Разработка методики идентификации и количественного определения потенциально активной фармацевтической субстанции генистеина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Образцы фармацевтической субстанции генистеина, синтезированные в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, проанализированы с помощью системы высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием (ВЭЖХ-ДМД) Prominence LC-20 Shimadzu. Температура в отсеке для колонки — 40 °С, объем инжекции — 100 мкл, длина волны детекции — 261 нм, колонка Shimadzu C18 (4,6 мм×250 см, размер частиц 5 мкм).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработана методика качественного и количественного определения генистеина методом ВЭЖХ-ДМД, подвижная фаза ацетонитрил : вода очищенная (75:25 об.:об., скорость потока — 0,7 мл/мин). Проведена оценка пригодности разработанной системы. Методика валидирована по показателям: специфичность, линейность (0,001–0,01%; r=0,997), правильность (RSD=1,26%), воспроизводимость (RSD=0,43%), внутридневная прецизионность (RSD<2%) и робастность.

ВЫВОДЫ. Разработанная методика качественного и количественного определения генистеина методом ВЭЖХ-ДМД соответствует фармакопейным требованиям к аналитическим методикам и может быть предложена для включения в проект фармакопейной статьи «Генистеин».

Ключевые слова: генистеин; антиоксидант; радиопротектор; идентификация; количественное определение; валидация; высокоэффективная жидкостная хроматография; методика определения; фармакопейная статья

Для цитирования: Игнатова Л.Д., Тихонова В.В., Стрелова О.Ю. Разработка ВЭЖХ-методики идентификации и количественного определения субстанции генистеина. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):664–671. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Л.Д. Игнатова, В.В. Тихонова, О.Ю. Стрелова, 2025

Lada D. Ignatova ✉, **Viktoria V. Tihonova**, **Olga Yu. Strelova**

Development of HPLC Method for Identification and Quantification of Genistein Substance

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A Professor Popov St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

✉ ***Lada D. Ignatova***; *lada.ignatova@spcpu.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. Genistein (5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromene-4-on) is a low-toxic polyphenolic compound with significant antioxidant activity. Genistein in combination with chemoradiotherapy can prevent and reduce radiation damage. However, in order to be included in the prevention and treatment regimens of radiation injuries, genistein should be authorised as a medicinal product. This warrants assessment methods of genistein content that would meet pharmacopoeial requirements for analytical methods.

AIM. This study aimed to develop a method of high performance liquid chromatography (HPLC) for identification and quantitation of the potential active pharmaceutical substance genistein.

MATERIALS AND METHODS. Samples of active pharmaceutical substance genistein were synthesised in St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. All samples were analysed using Prominence LC-20 Shimadzu HPLC system with diode array detection (Japan). The temperature in the column compartment was 40 °C, the injection volume 100 μL, the detection wavelength 261 nm. A Shimadzu C18 column (4.6 mm×250 cm, 5 μm particle size) was selected for analysis.

RESULTS. A method was developed for identification and quantitation of a potentially active pharmaceutical substance by HPLC with diode array detection using a mixture of acetonitrile and purified water (75:25 v.:v.) as a mobile phase. The flow rate was 0.7 mL/min and the column temperature 40 °C. Applicability of the developed system was evaluated. During optimisation of the conditions, the flow rate of the mobile phase was set to 0.7 mL/min. The suitability of the developed system was evaluated. The method was validated according to the following parameters: specificity, linearity (0.001–0.01%; r=0.997), correctness (RSD%=1.26), reproducibility (RSD%=0.43), intraday precision (RSD%<2), and robustness.

CONCLUSIONS. The developed method of genistein identification and quantitation by HPLC with diode array detection meets pharmacopoeial requirements for analytical methods and can be proposed for inclusion in the draft pharmacopoeial monograph “Genistein”.

Keywords: genistein; antioxidant; radioprotector; identification; quantification; validation; high performance liquid chromatography; identification; pharmacopoeial monograph

For citation: Ignatova L.D., Tihonova V.V., Strelova O.Yu. Development of HPLC method for identification and quantification of genistein substance. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(6):664–671. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В схемы лечения немелкоклеточного рака легких на поздних стадиях включают лучевую терапию, применение которой часто сопряжено с развитием осложнений [1–3]. Существующие радиозащитные препараты характеризуются высокой токсичностью с риском развития тяжелых нежелательных реакций, коротким сроком фармакологического действия и недостаточной эффективностью. В связи с этим актуальной задачей радиобиологии является поиск новых биологически активных молекул, обладающих радиопротекторными свойствами [4–9].

В патогенезе лучевой болезни важную роль играет состояние оксидативного стресса, так как воздействие ионизирующего излучения на организм приводит к снижению количества естественных антиоксидантов в тканях организма. В связи с этим для коррекции лучевого синдрома могут быть использованы экзогенные антиоксиданты [1, 9–10]. Генистеин

(5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)хромен-4-он относится к группе полифенольных соединений, проявляющих выраженную антиоксидантную и радиопротекторную активность [11–13]. Основываясь на механизме действия [12], можно предположить, что генистеин снижает экспрессию провоспалительных и профибротических медиаторов, вызванных воздействием ионизирующего излучения. Результатом включения генистеина в схему радиотерапии может быть снижение частоты возникновения радиационно-индуцированного пневмонита и фиброза [12, 14].

Низкая растворимость генистеина в воде может быть одной из причин нелинейного фармакокинетического поведения генистеина и объясняет, почему увеличение дозы не улучшает его биодоступность за счет насыщения метаболических ферментов [15]. Для решения проблем, обусловленных низкой растворимостью действующего вещества, гидрофобные лекарственные средства могут производиться в виде дисперсии аморфных твердых веществ в матрице-носителе. Такой подход повышает растворимость лекарственного препарата в физиологических средах за счет разрушения кристаллической решетки и минимизации энергии, необходимой для его растворения [16].

Для включения генистеина в схемы профилактики и лечения радиационных поражений необходимо разработать проект фармакопейной статьи «Генистеин», содержащий перечень показателей качества и нормируемых значений, что обеспечит соответствующий уровень оценки качества данной фармацевтической субстанции.

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) была разработана схема синтеза генистеина, позволяющая получать достаточно большое количество субстанции [17], а также методики фармакопейного анализа для оценки подлинности и количественного содержания потенциально активной фармацевтической субстанции генистеина [18, 19]. Для количественного определения генистеина была предложена методика неводного титрования в среде диметилформамида с потенциометрическим контролем конечной точки титрования [19]. Однако неводное титрование не обеспечивает достаточную специфичность при количественной оценке активных фармацевтических субстанций в многокомпонентных смесях (например, в твердых дисперсиях). Для дальнейших контролируемых исследований по введению генистеина в состав таких смесей необходима разработка более специфичной методики количественного определения генистеина, обеспечивающей селективность анализа.

В литературе представлено большое количество методик высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием (ВЭЖХ–ДМД) для идентификации и количественного определения генистеина в составе растительных экстрактов (см., например, [20–22]). Описанные условия хроматографирования [20–22] позволяют разделять компоненты смеси и проводить одновременное детектирование компонентов во всем спектральном диапазоне, что увеличивает длительность анализа (~1 ч). Разработка экспрессной методики ВЭЖХ-ДМД для анализа генистеина позволит автоматизировать рутинный контроль качества и обеспечить высокую точность, селективность и высокую скорость исследования.

Цель работы — разработка методики идентификации и количественного определения потенциально активной фармацевтической субстанции генистеина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оборудование

Исследование проводилось с помощью системы ВЭЖХ Prominence LC-20 Shimadzu (Япония) с детектором ультрафиолетового и видимого света. Температура в отсеке для колонки составляла 40 °C, объем инжекции 100 мкл, длина волны детекции 261 нм, колонка Shimadzu C18 (4,6 мм×250 см, размер частиц 5 мкм).

Материалы

Реактивы, использованные в исследовании: вода очищенная, деионизированная, ацетонитрил (HPLC-gradient grade, J.T. Baker), кислота муравьиная 98,0–100% (Acros Organics, кат. № AC27048-0010). Генистеин был синтезирован на базе НОЦ ХТОС ФГБОУ ВО СПХФУ по «дезоксибензоиновой схеме» с использованием в качестве циклизующего агента смешанного муравьино-уксусного ангидрида [17]. В качестве стандартного образца использовали дважды перекристаллизованную из спирта этилового субстанцию, на хроматограмме ВЭЖХ-МС/МС которой отсутствовали сигналы, не относящиеся к молекуле генистеина. Подтверждение структуры субстанции генистеина проводили с применением методов ИК-, ЯМР-спектрометрии. Субстанция была оценена по показателям «Подлинность», «Чистота», «Количественное определение».

Методы

Методика приготовления 0,005% стандартного и рабочего растворов генистеина: ~0,0250 г (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, объем раствора доводили до метки ацетонитрилом. Растворяли на ультразвуковой бане Stegler 3DT 10 мин при температуре 25 °C, 0,5 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, объем раствора доводили до метки тем же растворителем, перемешивали.

Для приготовления подвижной фазы в мерной колбе вместимостью 1000 мл смешивали 750 мл ацетонитрила с 250 мл воды деионизированной (75:25 об.:об.). Подвижные фазы с другим соотношением компонентов готовили аналогично. Далее полученную смесь фильтровали с помощью установки для вакуумной фильтрации LabTech VP30.

Разработанная методика ВЭЖХ-ДМД для идентификации и количественного определения генистеина была валидирована по параметрам: специфичность, линейность, точность, прецизионность, правильность и устойчивость в соответствии с нормативными документами[1].

Подтверждение специфичности валидируемой методики ВЭЖХ-ДМД для оценки генистеина по показателю «Подлинность» проводили путем регистрации хроматограмм: 0,005% стандартного раствора генистеина и 0,005% рабочего раствора генистеина. Специфичность методики ВЭЖХ-ДМД для оценки генистеина по показателю «Количественное определение» подтверждалась дополнительно путем регистрации хроматограммы холостого раствора и сравнения с хроматограммой 0,005% стандартного раствора генистеина.

Для определения линейности путем последовательного разведения были приготовлены пять стандартных растворов с различными концентрациями в диапазоне 20–150% от концентрации рабочего раствора генистеина. Концентрацию генистеина рассчитывали по градуировочному графику с помощью Microsoft Office Excel 2010.

Правильность методики оценивали путем сравнения открываемости при 80, 100 и 120% содержания генистеина от концентрации рабочего раствора (в трехкратной повторности на каждом уровне). Также рассчитывали относительное стандартное отклонение (%RSD).

Для оценки внутридневной прецизионности в один и тот же день был проведен анализ для трех уровней концентрации генистеина (80, 100, 120% от концентрации рабочего раствора) по три повторения (n=3), для оценки междневной точности образцы анализировали аналогично в течение трех дней подряд. В ходе анализа регистрировали площадь пика с последующим расчетом %RSD.

Для демонстрации стабильности методики были целенаправленно изменены параметры хроматографической системы, в том числе состав подвижной фазы (содержание ацетонитрила ±10%), температура колонки (±3 °C (37 и 43 °C)), скорость потока (±10% (0,6 и 0,8 мл/мин)), длина волны детекции (±2 нм (259, 263 нм)).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации[2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы для идентификации, разделения и определения флавоноидов применяют обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ [20–22]. В качестве коммерчески доступных неподвижных фаз чаще всего используют силикагели с привитыми алкильными радикалами, как правило, С18. Колонка С18 менее полярна, чем другие применяемые в ВЭЖХ колонки (например, С4 и С8), ее рекомендуется использовать для разделения полярных и неполярных соединений, ускорения элюирования последних. Авторы [20–22] в качестве неполярной фазы рекомендуют использовать ацетонитрил, в качестве полярной фазы — воду очищенную или 0,1% раствор муравьиной кислоты. Выбранная для детектирования длина волны поглощения 261±2 нм соответствует максимуму поглощения генистеина [23, 24]. Изократический режим подачи элюента был выбран из-за простоты применения, а также достаточной селективности и эффективности разделения.

Для повышения эффективности и улучшения хроматографических характеристик пика были оптимизированы содержание органического растворителя (ацетонитрила) в подвижной фазе и скорость потока *(рис. 1, табл. 1)*; установлены

[1] ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.: 2023. Решение коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».

[2] ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

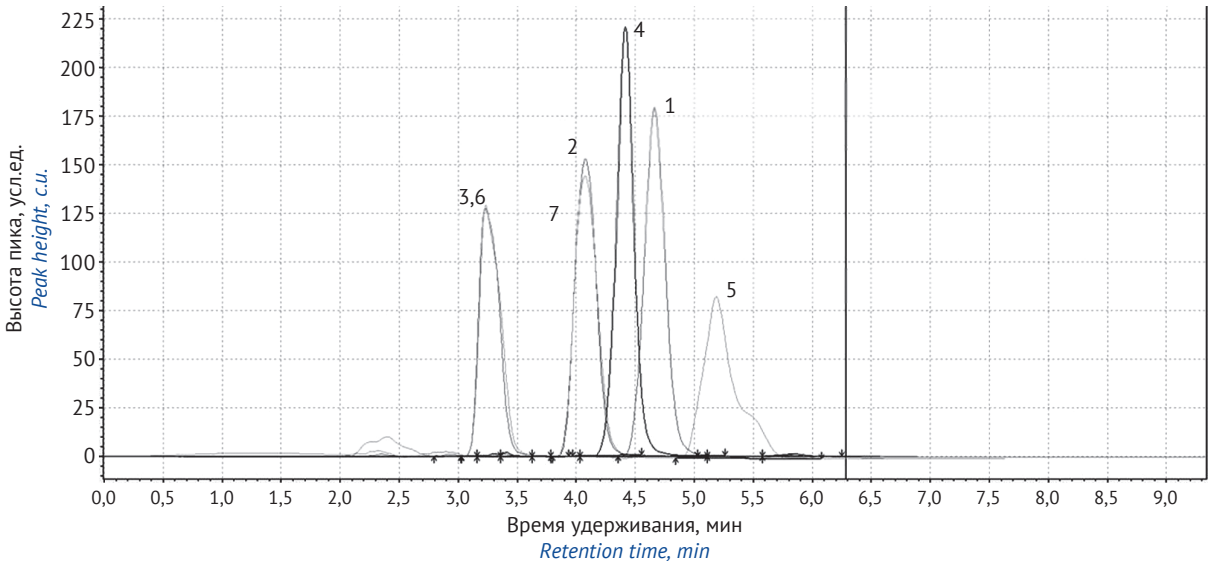


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. *Хроматограммы 0,005% раствора генистеина при различном соотношении и составе подвижных фаз (табл. 1)*

Fig. 1. *Chromatograms of 0.005% genistein solution, with changing ratio and composition of the mobile phases (Table 1)*

оптимальные условия хроматографирования: подвижная фаза — ацетонитрил : вода деионизированная (75:25 об.:об.), скорость потока 0,7 мл/мин, температура 40 °C. Уменьшение pH (введение в раствор муравьиной кислоты) практически не повлияло на вид хроматограммы.

Таблица 1. *Условия хроматографирования 0,005% раствора генистеина при оптимизации хроматографической системы*

Table 1. *Chromatographic conditions of 0.005% genistein solution during optimisation of the chromatographic system*

№	Состав подвижной фазы *Mobile phase composition*	Скорость потока, мл/мин *Flow rate, mL/min*	Время удерживания генистеина, t_R, мин *Genistein retention time, t_R, min*	Фактор асимметрии пика, A_S *Tailing factor of chromatographic peak, A_S*	Число теоретических тарелок *Number of plates*
1	Ацетонитрил : вода деионизированная 70:30 об.:об. *Acetonitrile : deionised water 70:30 v.:v.*	0,7	~4,7	1,08	2966
2	Ацетонитрил : вода деионизированная 70:30 об.:об. *Acetonitrile : deionised water 70:30 v.:v.*	0,8	~4,1	1,09	2262
3	Ацетонитрил : вода деионизированная 70:30 об.:об. *Acetonitrile : deionised water, 70:30 v.:v.*	1,0	~3,2	1,45	1681
4	Ацетонитрил : вода деионизированная 75:25 об.:об. *Acetonitrile : deionised water, 70:30 v.:v.*	0,7	~4,4	1,02	6664
5	Ацетонитрил : 0,1% раствор муравьиной кислоты 50:50 об.:об. *Acetonitrile : 0.1% formic acid solution, 50:50 v.:v.*	1,0	~5,2	1,50	2114
6	Ацетонитрил : 0,1% раствор муравьиной кислоты 70:30 об.:об. *Acetonitrile : 0.1% formic acid solution, 70:30 v.:v.*	1	~3,2	1,51	1434
7	Ацетонитрил : 0,1% раствор муравьиной кислоты 70:30 об.:об. *Acetonitrile : 0.1% formic acid solution, 70:30 v.:v.*	0,8	~4,1	1,13	1976

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

Контроль пригодности хроматографической системы проводили путем оценки относительного стандартного отклонения времени удерживания (%RSD=0,013), относительного стандартного отклонения площади пика (%RSD=0,001), числа теоретических тарелок (ЧТТ=6664) и фактора асимметрии (A_S=1,01). По результатам контроля хроматографическая система считается пригодной для анализа, так как все оцениваемые показатели соответствуют критериям приемлемости[3].

Критерий приемлемости при оценке специфичности методики для испытания «Подлинность» — равенство времен удерживания генистеина при анализе стандартного и испытуемого образцов (~4,4 мин) — соблюдается *(рис. 2)*. На хроматограмме холостого раствора отсутствуют посторонние пики в сравнении с хроматограммой раствора стандартного образца генистеина, что позволяет утверждать, что разработанная методика является специфичной. Методика валидна по показателю линейность в диапазоне концентраций генистеина 0,001–0,01%, коэффициент корреляции уравнения регрессии зависимости хроматографического пика от концентрации генистеина r=0,997 отвечает условию $|r|>0,99$[4].

Для оценки правильности методики были рассчитаны среднее значение открываемости и относительное стандартное отклонение для каждого уровня концентрации *(табл. 2 «Результаты оценки правильности ВЭЖХ-методики идентификации и количественной оценки субстанции генистеина»*. Опубликована на сайте журнала[5]*)*. Полученные данные свидетельствуют о том, что данная методика соответствует фармакопейным требованиям[6] по показателю «Правильность».

Повторяемость была оценена на одном уровне концентрации генистеина (0,05 мг/мл) в 6 повторностях *(табл. 3 «Результаты оценки повторяемости ВЭЖХ-методики идентификации и количественной оценки субстанции генистеина»*. Опубликована на сайте журнала[7]*)*. Относительное стандартное отклонение (%RSD) количественного определения составляет 0,43, что удовлетворяет фармакопейным требованиям (%RSD<1)[8].

Для оценки прецизионности методики ВЭЖХ-ДМД были рассчитаны относительные стандартные отклонения площади пика при междневном (0,33–0,67) и внутридневном (0,57–0,87) анализе, что удовлетворяет критериям приемлемости <2%[9] и свидетельствует о валидности по показателю «Прецизионность».

Результаты оценки устойчивости разработанной методики ВЭЖХ-ДМД представлены в *таблице 4 «Результаты оценки робастности ВЭЖХ-методики идентификации и количественной оценки субстанции генистеина»* (опубликована на сайте журнала[10]). Время удерживания, фактор асимметрии и эффективность оставались стабильными при всех измененных условиях проведения анализа, следовательно, валидируемая методика ВЭЖХ-ДМД является робастной.

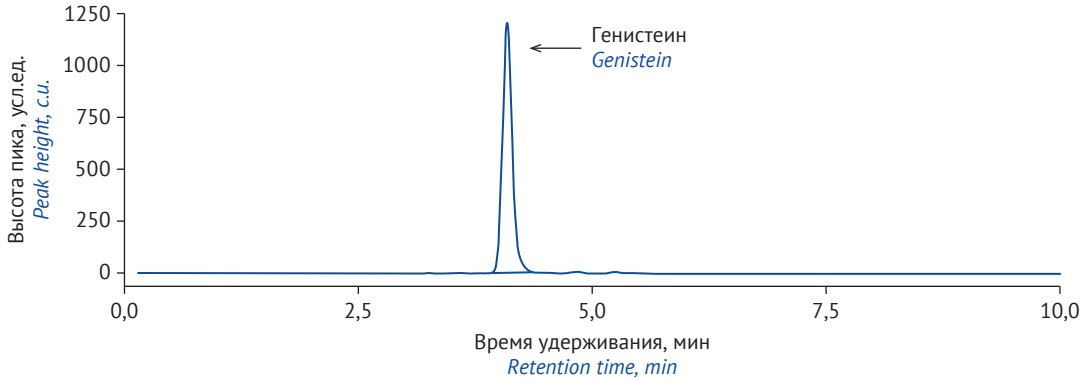


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. *Хроматограмма 0,005% раствора генистеина*

Fig. 2. *Chromatogram of 0.005% genistein solution*

[3] ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[4] Там же.
[5] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671-annex
[6] ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[7] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671-annex
[8] ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[9] Там же.
[10] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671-annex

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования была разработана, оптимизирована и валидирована методика идентификации и количественного определения потенциально активной субстанции генистеина методом ВЭЖХ-ДМД. Установлено, что разработанная методика соответствует критериям приемлемости по показателям: специфичность, линейность (в диапазоне концентраций генистеина 0,001–0,01%), правильность, воспроизводимость, прецизионность, робастность.

Данная методика предназначена для идентификации и количественного определения генистеина и будет предложена для включения в проект фармакопейной статьи «Генистеин». Методика также может быть применима для анализа генистеина при разработке технологии получения его растворимых форм, при проведении теста «Растворение» и исследований сравнительной кинетики растворения растворимых лекарственных форм препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шаймуратов РИ. Радиационно-индуцированные поражения легких. Современное состояние проблемы. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(3):63–73. Shaymuratov RI. Radiation-induced lung injury. A review. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(3):63–73 (In Russ.). EDN: BIZZHU
2. Wang S, Xu D, Xiao L, et al. Radiation-induced lung injury: from mechanism to prognosis and drug therapy. *Radiat Oncol*. 2025;20(1):39. https://doi.org/10.1186/s13014-025-02617-8
3. Гладилина ИА, Шабанов МА, Кравец ОА и др. Постлучевые повреждения легких. *Онкологический журнал: Лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2020;3(2):9–18. Gladilina IA, Shabanov MA, Kravets OA, et al. Radiation-induced lung injury. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;3(2):9–18 (In Russ.). https://doi.org/10.37174/2587-7593-2020-3-2-9-18
4. Citrin DE. Radiation modifiers. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(6):1041–55. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.004
5. Рождественский ЛМ. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020;60(3):279–90. Rozhdestvensky LM. Difficulties in radiation counter measure preparations development in Russia in crisis period: Actual approaches searching. *Radiation Biology. Radioecology*. 2020;60(3):279–90 (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S086980312003011X
6. Shivappa P, Bernhardt GV. Natural radioprotectors on current and future perspectives: A mini-review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022;14(2):57–71. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_502_21
7. Stasiłowicz-Krzemień A, Gościniak A, Formanowicz D, et al. Natural guardians: Natural compounds as radioprotectors in cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):6937. https://doi.org/10.3390/ijms25136937
8. Lin Y, Chen X, Yu C, et al. Radiotherapy-mediated redox homeostasis-controllable nanomedicine for enhanced ferroptosis sensitivity in tumor therapy. *Acta Biomater*. 2023;159:300–11. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.01.022
9. Raj S, Manchanda R, Bhandari M, et al. Review on natural bioactive products as radioprotective therapeutics: Present and past perspective. *Curr Pharm Biotechnol*. 2022;23(14):1721–38. https://doi.org/10.2174/1389201023666220110104645
10. Montazersaheb S, Jafari S, Aytemir MD, et al. The synergistic effects of betanin and radiotherapy in a prostate cancer cell line. *Mol Biol Rep*. 2023;50(11):9307–14. https://doi.org/10.1007/s11033-023-08828-0
11. Гребенюк АН, Башарин ВА, Тарумов РА и др. Оценка антиоксидантных свойств отечественного синтетического генистеина на моделях *in vitro* и *in vivo*. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013;(2):83–7. Grebenyuk AN, Basharin VA, Tarumov RA, et al. Estimation of antioxidant properties of domestic synthetic genistein in the models *in vitro* and *in vivo*. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;(2):83–7 (In Russ.). EDN: RAETOP
12. Serebrenik AA, Fatanmi OO, Wise SY, et al. BIO 300 attenuates whole blood transcriptome changes in mice exposed to total-body radiation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8818. https://doi.org/10.3390/ijms25168818
13. Jomova K, Alomar SY, Valko R, et al. Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases. *Chem Biol Interact*. 2025;413:111489. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111489
14. Тихонова ВВ, Сотникова ТВ, Ерлин ГВ и др. Синтетический генистеин — потенциальная активная фармацевтическая субстанция для разработки противолучевых средств. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2024;64(1):21–9. Tikhonova VV, Sotnikova TV, Erlin GV, et al. Synthetic genistein is a potential active pharmaceutical substance for the development of radiation countermeasure agents. *Radiation biology. Radioecology*. 2024;64(1):21–9 (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S0869803124010038
15. Тарумов РА, Гребенюк АН, Башарин ВА и др. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2014;(2):55–68. Tarumov RA, Grebenyuk AN, Basharin VA, et al. Biological properties of phytoestrogen genistein (review of publications). *Extreme Medicine*. 2014;(2):55–68 (In Russ.). EDN: SGFWSZ
16. Huang R, Han J, Wang R, et al. Surfactant-free solid dispersion of BCS class IV drug in an amorphous chitosan oligosaccharide matrix for concomitant dissolution *in vitro* — Permeability increase. *Eur J Pharm Sci*. 2019;130:147–55. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.031
17. Дударев ВГ, Раевский ВМ, Стрелова ОЮ и др. Совершенствование химического синтеза изофлавона генистеина. *Химия растительного сырья*. 2025;(1):139–45. Dudarev VG, Raevskij VM, Strelova OYu, et al. Improvement of chemical synthesis of genistein isoflavone. *Chemisty of Plant Raw Material*. 2025;(1):139–45 (In Russ.). https://doi.org/10.14258/jcprm.20250115148
18. Стрелова ОЮ, Волкова КВ, Теслов ЛС и др. Оценка показателей качества перспективной фармацевтической субстанции на основе синтетического генистеина. *Бутлеровские сообщения*. 2016;48(12):94–101. Strelova OYu, Volkova KV, Teslov LS, et al. Evaluation of quality indicators of promising pharmaceutical substance based on synthetic genistein. *Butlerov Communications*. 2016;48(12):94–101 (In Russ.). EDN: XIQUTD
19. Жигалина АА, Стрелова ОЮ, Гребенюк АН. Разработка методики количественного определения генистеина для аттестации стандартного образца. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):202–8.

Zhigalina AA, Strelova OYu, Grebenyuk AN. Development of a method for the quantitative determination of genisten for the certification of a certified reference material. *Drug Development & Registration*. 2022;11(4):202–8 (In Russ.). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-202-208

20. Стаценко ЕС, Штарберг МА, Бородин ЕА. Содержание изофлавоноидов в сое и пищевых продуктах с ее использованием. *Техника и технология пищевых производств*. 2022;52(2):222–32. Statsenko ES, Shtarberg MA, Borodin EA. Isoflavonoids in soy and soy-containing foods. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2022;52(2):222–32 (In Russ.). https://doi.org/10.21603/2074-9414-2022-2-2359
21. Кочетова МВ, Семенистая ЕН, Ларионов ОГ и др. Определение биологически активных фенолов и полифенолов в различных объектах методами хроматографии. *Успехи химии*. 2007;76(1):88–100. EDN: HVEPON Kochetova MV, Semenistaya EN, Larionov OG, et al. Determination of biologically active phenols and polyphenols in various objects by chromatographic techniques. *Russian Chemical Review*. 2007;76(1):79–90. https://doi.org/10.1070/rc2007v076n01abeh003632
22. Нгуен ТШ, Алексеева ГМ, Генералова ЮЭ. Определение содержания изофлавонов в сухом экстракте травы клевера лугового методом ВЭЖХ. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2020;(1):48–53. Nguen TSh, Alekseeva GM, Generalova YuE. Determination of isoflavone content by HPLC in dried extract of *Trifolium pratense* L. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issue*. 2020;(1):48–53 (In Russ.). https://doi.org/10.34907/JPQAI.2020.60.61.006
23. Волкова КВ, Стрелова ОЮ, Гребенюк АН. Сравнительная характеристика физико-химических свойств синтетического и природного генистеина. В кн.: *Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине*. М.; 2016. С. 455–8. Volkova KV, Strelova OYu, Grebenyuk AN. Comparative analysis of physicochemical properties of synthetic and natural genistein. In: *Biological features of medicinal and aromatic plants and their role in medicine*. Moscow; 2016. P. 455–8 (In Russ.). EDN: WEHBHN
24. Шишкина ЛН, Козлов МВ, Константинова ТВ и др. Структурные группы природных фосфолипидов, участвующие в образовании комплексов с флавоноидами. *Химическая физика*. 2023;42(1):28–34. https://doi.org/10.31857/S0207401X23010107 Shishkina LN, Kozlov MV, Konstantinova TV, et al. Structural groups of natural phospholipids taking part in complexation with flavonoids. *Russ J Phys Chem B*. 2023;17:141–7. https://doi.org/10.1134/S1990793123010104

Дополнительная информация. *Таблицы 2–4* размещены на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671-annex

Additional information. *Tables 2–4* are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-664-671-annex

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Л.Д. Игнатова* — разработка и валидация методики ВЭЖХ-ДМД, проведение статистической обработки данных, написание текста рукописи; *О.Ю. Стрелова* — разработка методики эксперимента; *В.В. Тихонова* — написание текста рукописи. Все авторы приняли участие в обсуждении результатов и написании статьи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Lada D. Ignatova* developed and validated HPLC method, processed statistical data, and drafted the manuscript. *Olga Yu. Strelova* designed and developed the experiment. *Viktoria V. Tihonova* drafted the manuscript. All the authors participated in the discussion of the results and manuscript drafting.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Игнатова Лада Дмитриевна / **Lada D. Ignatova**
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-7366-6165
Тихонова Виктория Владленовна, канд. фарм. наук / **Viktoria V. Tihonova**, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1184-6453
Стрелова Ольга Юрьевна, д-р фарм. наук / **Olga Yu. Strelova**, Dr. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6737-1023

Поступила 29.06.2025
После доработки 02.09.2025
Принята к публикации 15.10.2025

Received 29 June 2025
Revised 2 September 2025
Accepted 15 October 2025

УДК 615.076
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-672-681
Оригинальная статья | Original article

Check for updates
CC BY 4.0

О.В. Шаповалова ✉, **Н.П. Неугодова**

Определение бета-глюканов и пептидогликанов в лекарственных препаратах

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

✉ ***Шаповалова Ольга Владимировна***; *shapovalova@expmed.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Бета-глюканы и пептидогликаны — компоненты клеточных стенок бактерий и грибов, которые могут являться источниками пирогенных загрязнений лекарственных препаратов парентерального применения. Присутствие подобных примесей может приводить к неблагоприятным иммунным реакциям, поэтому контролю присутствия бета-глюканов и пептидогликанов в лекарственных средствах уделяют определенное внимание. Унифицированный подход к обнаружению бета-глюканов и (или) пептидогликанов в фармацевтической отрасли отсутствует; практическое применение имеют несколько методов качественного и количественного определения этих примесей.

ЦЕЛЬ. Оценка практической значимости существующих методов обнаружения бета-глюканов и (или) пептидогликанов в лекарственных препаратах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследована возможность применения методов определения бета-глюканов и пептидогликанов с использованием реактива на основе лизата амебоцитов и реактива из плазмы личинок шелкопряда. Содержание бета-глюканов определяли в лекарственном препарате «Бупивакаин», в котором бета-глюканы были обнаружены ранее случайным образом. В испытаниях препарата использовали три типа реактивов на основе лизата амебоцитов разного состава, реагирующих: на бактериальные эндотоксины и бета-глюканы (лизат с факторами C и G); только на бактериальные эндотоксины (лизат с фактором C); только на бета-глюканы (лизат с фактором G). Наличие пептидогликанов оценивали в лекарственном препарате «Икодекстрин» с помощью реактива из плазмы личинок шелкопряда. Качественный анализ выполняли путем визуальной оценки окраски испытуемых растворов после нагревания их в суховоздушном термоблоке. Количественное определение проводили кинетическим фотоколориметрическим методом, обработку первичных данных выполняли с использованием программной среды R.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате испытаний с реактивами лизата амебоцитов (факторы C и G) и (фактор C) определено присутствие бета-глюканов в препарате «Бупивакаин»; количественное содержание бета-глюканов (более 2000 пг/мл) определено хромогенным кинетическим методом с помощью лизата амебоцитов (фактор G). В препарате «Икодекстрин» превышения нормативного содержания пептидогликанов (не более 200 пг/мл) не зафиксировано.

ВЫВОДЫ. Методы определения бета-глюканов и (или) пептидогликанов с использованием лизата амебоцитов и реактива из плазмы личинок шелкопряда могут быть применены для выявления данных примесей в лекарственных препаратах. При определении метода исследования следует учитывать состав лекарственного препарата и цель определения примесей.

Ключевые слова: пирогенные примеси; бактериальные эндотоксины; пептидогликаны; бета-глюканы; эндотоксин специфичный буфер; лизат амебоцитов; фактор C; фактор G; плазма личинок шелкопряда

© О.В. Шаповалова, Н.П. Неугодова, 2025

Для цитирования: Шаповалова О.В., Неугодова Н.П. Определение бета-глюканов и пептидогликанов в лекарственных препаратах. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):672–681. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-672-681

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga V. Shapovalova ✉, **Natalia P. Neugodova**

Identifying Beta-Glucans and Peptidoglycans in Medicinal Products

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

✉ ***Olga V. Shapovalova***; *shapovalova@expmed.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. Beta-glucans and peptidoglycans are cell wall components of bacteria and fungi that are potential sources of pyrogenic contamination of parenteral medicines. Such impurities can cause adverse immune reactions. Therefore, recently, certain attention has been paid to identification of beta-glucans and peptidoglycans in medicines. Despite the lack of a harmonised detection method for beta-glucans and/or peptidoglycans, pharmaceutical industry uses several methods for identification and quantitation of these impurities.

AIM. This study aimed to assess applicability of the existing detection methods for beta-glucans and / or peptidglycans in the medicinal products.

MATERIALS AND METHODS. Applicability of detection was examined for beta-glucans and peptidoglycans using amoebocyte lysate and silkworm larvae plasma as reagents. Beta-glucans were detected in Bupivacaine, the product that was previously found to have random glucan impurities. In the drug tests, three types of amoebocyte lysate reagents of different compositions were used reacting to 1) bacterial endotoxins and beta-glucans (lysate with factors C and G); 2) only bacterial endotoxins (lysate with factor C); 3) only beta-glucans (lysate with factor G). Peptidoglycans in Icodextrin were assessed using a reagent from the silkworm larvae plasma. For qualitative analysis, colour of the test solutions was visually assessed after heating them in a dry-air block heater. Kinetic photocolorimetric method was used for quantitation; the primary data were processed using R software.

RESULTS. As a result of two tests with amoebocyte lysate reagents (factors C and G) and (factor C), beta-glucans were detected in Bupivacaine. Chromogenic kinetic method using amoebocyte lysate (factor G) quantified the impurity, which exceeded 2,000 pg/mL. For Icodextrin, peptidoglycan reference content (not more than 200 pg/mL) was not exceeded.

CONCLUSIONS. Identification methods for beta-glucans and/or peptidoglycans using amoebocyte lysate and silkworm plasma are applicable for identifying these impurities in the medicinal products. While choosing a study method, product composition and analytical purpose are to be considered.

Keywords: pyrogenic impurities; bacterial endotoxins; peptidoglycans; beta-glucans; endotoxin-specific buffer; amebocyte lysate; factor C; factor G; silkworm larvae plasma

For citation: Shapovalova O.V., Neugodova N.P. Identifying beta-glucans and peptidoglycans in medicinal products. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):672–681. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-672-681

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бета-глюканы и пептидогликаны, наряду с бактериальными эндотоксинами (БЭ), являются основными маркерами микробиологического загрязнения лекарственных препаратов. И если методы определения БЭ широко известны, утверждены ведущими фармакопеями мира[1], постоянно совершенствуются и позволяют поддерживать высокий уровень безопасности в отношении данной пирогенной примеси, то мониторинг за примесями бета-глюканов и пептидогликанов практически не регламентирован. Неконтролируемое присутствие этих примесей в парентеральных препаратах может увеличить риск их применения. Даже если присутствие бета-глюканов и пептидогликанов не приводит к повышению температуры тела, они представляют собой пирогенные загрязнения, которые при взаимодействии с кровью или ее клеточными элементами способны вызывать нарушение гомеостаза и провоспалительную цитокиновую реакцию[2] [1].

Бета-глюканы или (1⟶3)-β-D-глюканы (БГ) представляют собой полисахариды из мономеров D-глюкозы, в которых мономерные звенья глюкозы связаны в полимерную структуру через β-1,4 и β-1,3 связи. БГ присутствуют в клеточных стенках широкого спектра прокариотических и эукариотических организмов, включая дрожжи, грибы, морские водоросли и злаки[3]. БГ являются потенциальными загрязнителями в фармацевтических продуктах, выделяющихся, например, из фильтров на основе целлюлозы или из фармацевтического сырья. Они схожи с БЭ тем, что являются крупными молекулами, которые также могут вызывать воспалительную реакцию [2].

На долю пептидогликанов в клеточной стенке грамположительных бактерий приходится 40%, у грамотрицательных — 1–10%[4]. Причиной пристального внимания к ПГ послужили многократные случаи асептического перитонита, связанные с применением препаратов икодекстрина в 2001–2003 г. Тогда у пациентов, находящихся на перитониальном диализе, наблюдались лихорадка и боли в животе. В связи с этим был проведен добровольный всемирный отзыв нескольких сотен партий раствора для диализа, содержащего икодекстрин. Было обнаружено, что икодекстрин загрязнен термофильным ацидофильным грамположительным микроорганизмом *Alicyclobacillus acidocaldarius,* который и являлся источником ПГ. Нагревание и стерильная фильтрация устранили бактерии, но не ПГ, загрязнившие конечный продукт [3–5].

В результате анализа накопленной информации было установлено, что БГ и ПГ, которые могут образовываться в лекарственных препаратах на стадии их производства, могут потенцировать воздействие эндотоксинов, а также действие других иммунологически активных примесей. Именно поэтому некоторыми регуляторными органами, Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration (FDA))[5] было предложено минимизировать уровни ПГ в терапевтических белковых препаратах для снижения рисков возникновения иммунного ответа [5, 6].

Несмотря на отсутствие гармонизированного подхода к обнаружению БГ и ПГ в лекарственных препаратах, в последнее время уделяется внимание мониторингу наличия данных примесей, а также установлению норм их предельного содержания для безопасного применения лекарственных препаратов [6]. Существует несколько подходов к нормированию БГ и ПГ:

1) согласно научным данным их эндогенный уровень у здорового человека составляет менее 60 пг/мл;
2) клинические исследования показали, что однократная доза 500 нг создает концентрацию в плазме около 100 пг/мл;
3) другие подходы основаны на расчетах, в которых учитываются индивидуальные характеристики препарата, путь и частота его введения, объем циркулирующей крови и вес пациента [2, 6];
4) в испытании на кроликах установлено, что минимальная пирогенная доза ПГ составляет 7,3 мкг/кг, в случае с БЭ — 0,0027 мкг/кг [4].

Методы определения БГ и ПГ могут быть использованы для контроля загрязнений диализных

[1] <85> Bacterial endotoxin test, USP 43, 2020; 2.6.14 Bacterial endotoxins, European Pharmacopoeia, 11.2 ed., 2023; 1143 Test for bacterial endotoxins, Chinese Pharmacopoeia, 2020; 4.01 Bacterial endotoxins test, Japanese Pharmacopoeia, 18th ed., 2021.
[2] Sandle T. Glucans and the bacterial endotoxin test. https://www.researchgate.net/publication/381254694_Glucans_and_the_Bacterial_Endotoxin_Test
[3] Finkelman MA. (1"3)-β-D-glucan: Pharmaceutical contaminant and biological response modifier. https://www.acciusa.com/pdfs/supplements/Endotoxin%20Detection%20Part%20IV/BG%20-%20Contaminant%20and%20Modifier%20-%20Finkelman.pdf
[4] Peptidoglycan contamination in pharmaceutical manufacturing, 2023. https://www.wakopyrostar.com/blog/kit-lal/post/peptidoglycan-contamination-in-pharmaceutical-manufacturing/
[5] Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. Guidance for industry, 2014. https://www.fda.gov/media/85017/download

растворов, фармацевтических и биологических препаратов, медицинских устройств или продуктов генной инженерии и т.д., а также для оценки микробиологического загрязнения воды[6].

Для определения БГ и ПГ в фармацевтической практике используют два типа реактивов, которые реагируют на такие примеси: лизат амебоцитов и реактив из плазмы личинок шелкопряда.

Метод 1. Качественное определение с помощью лизата амебоцитов. Лизат амебоцитов, содержащий два белка (фактор С и фактор G), пригоден для качественного определения примесей БЭ и БГ в лекарственных препаратах. Реактив запускает активацию протеолитического каскада в ответ на присутствие БЭ и БГ [6]. Получив положительный результат, необходимо уточнить, на какой тип примеси реактив отреагировал. Для этого следует повторить опыт, используя реактив лизата амебоцитов, восстановленный эндотоксин-специфическим буфером, в составе которого присутствует карбоксиметилированный курдлан, блокирующий влияние фактора G, оставляя способность фактора С специфически реагировать только на БЭ. Если в повторном испытании будет получен положительный результат, то можно сделать вывод, что в образце препарата присутствуют БЭ в определяемом количестве, а в случае, если результат отрицательный, БЭ в образце отсутствуют, а результат первого испытания говорит о наличии БГ *(рис. 1)* [7].

Метод 2. Количественное определение с помощью лизата амебоцитов. Для обнаружения БГ используют реактив на основе лизата амебоцитов с удаленным фактором С. Такой реактив доступен под разными торговыми наименованиями: Glucatell (Associates of Cape Cod, США), Endosafe®-PTS™ Glucan Assay (Charles River, США) и др. Методика определения и оценка результатов аналогичны хромогенному методу определения БЭ [6]. Фактор G лизата амебоцитов активирует путь прокоагуляции ферментов в присутствии БГ, что приводит к расщеплению хромогенного пептидного субстрата

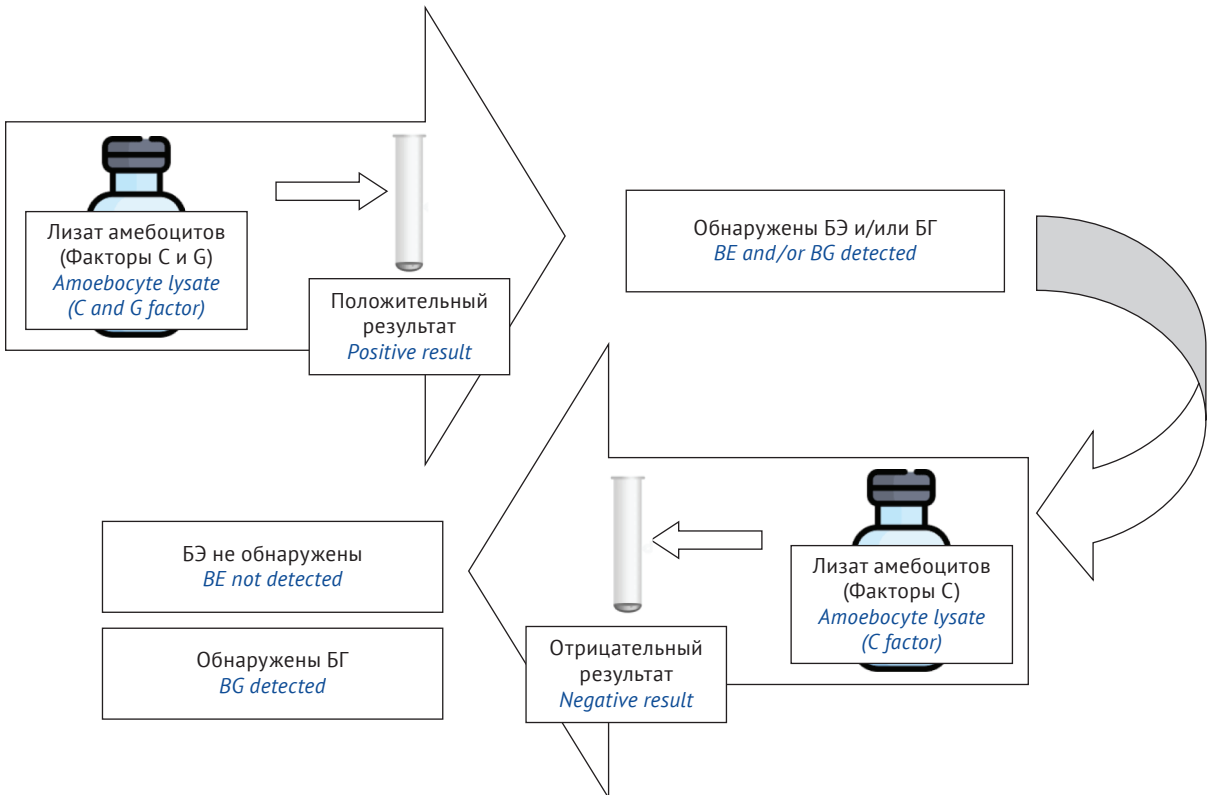


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 1. *Схема исследования влияния бета-глюканов в реакции с лизатом амебоцитов (фактор С и G, фактор С)*
Fig. 1. *The study scheme of beta-glucans reacting with amoebocyte lysate (factor C and G, factor C)*
Примечание. *БЭ — бактериальные эндотоксины, БГ — бета-глюканы.*
Note. *BE, bacterial endotoxins; BG, beta-glucans.*

[6] Peptidoglycan contamination in pharmaceutical manufacturing, 2023. https://www.wakopyrostar.com/blog/kit-lal/post/peptidoglycan-contamination-in-pharmaceutical-manufacturing/

пара-нитроанилина [8, 9]. Количество БГ определяют кинетическим методом по скорости изменения интенсивности окраски (интенсивность окраски определяют по поглощению при длине волны 405 нм). В качестве альтернативы используют метод по конечной точке, согласно которому добавление диазореагентов позволяет остановить реакцию, после чего выполняют измерение поглощения при длине волны 540–550 нм[7] [10].

Метод 3. Качественное и количественное определение с реактивом, содержащим плазму личинок шелкопряда. Действие специального реактива Silkworm Larvae Plasma (SLP) основано на механизме самозащиты гемолимфы шелкопряда вида *Bombyx mori,* где в присутствии БГ и ПГ запускается сигнальный каскад и активируется профенолоксидаза. Эта ферментативная система участвует в образовании меланина, который запускает защитные механизмы в организме насекомого. Реактив SLP позволяет обнаруживать компоненты клеточных стенок бактерий и грибов по увеличению концентрации пигмента меланина в реакционной смеси[8].

Методы 2 и 3 основаны на схожих принципах действия, но для их реализации используются разные реактивы[9] *(табл. 1)*. Все три вышеуказанных метода на практике используются применительно к лекарственным препаратам с потенциальным загрязнением БГ и (или) ПГ.

Цель работы — оценка практической значимости существующих методов обнаружения бета-глюканов и пептидогликанов в лекарственных препаратах. Задачи работы — оценка эффективности и воспроизводимости методик с использованием лизата амебоцитов и реактива из плазмы личинок шелкопряда.

Таблица 1. *Характеристики методов определения бета-глюканов и пептидогликанов*

Table 1. *Comparative analysis of identification methods for beta-glucans and peptidoglycans*

Характеристики *Parameters*	**Метод 2** *Method 2*	**Метод 3** *Method 3*
Наименование реактива *Reagent*	Glucatell	SLP-HS Single Reagent Set
Принцип определения *Detection principle*	Механизм самозащиты, обнаруженный в амебоцитах мечехвоста (образование геля) *Self-preservation mechanism found in amoebocytes of horseshoe crabs (gel formation)*	Защитный механизм, обнаруженный в гемолимфе шелкопряда (образование пигмента меланина) *Self-preservation mechanism found in silkworm haemolymph (melanin formation)*
Тип определяемой примеси *Type of identified impurity*	Бета-глюканы *Beta-glucans*	Пептидогликаны, бета-глюканы *Peptidoglycans, beta-glucans*
Чувствительность определения, пг/мл *Detection sensitivity, pg/mL*	3,125	10
Контрольный стандарт *Control standard*	Бета-глюкан *(Poria cocos mycelia)* *Beta-glucan (Poria cocos mycelia)*	Пептидогликан / *Peptidoglycan (Staphylococcus aureus)* Курдлан / *Curdlan (Alcaligenes faecalis var. myxogenes)*
Вид определения *Identification type*	Количественный (инструментальный) *Quantitative (instrumental)*	Количественный (инструментальный), качественный (визуальный) *Quantitative (instrumental), qualitative (visual)*
Тип инструментального измерения (длина волны) *Instrumental measurement (wavelength)*	Хромогенный кинетический тест (405 нм) Хромогенный тест по конечной точке (540–550 нм) *Kinetic chromogenic test (405 nm)* *Endpoint chromogenic test (540–550 nm)*	Турбидиметрический тест по конечной точке (430 нм) Визуально, по интенсивности окраски *Turbidimetric endpoint test (430 nm)* *Visual (colour intensity)*
Температура инкубации *Incubation temperature*	37±1 °C	30 °C

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

[7] Glucatell®. https://www.acciusa.com/pdfs/accProduct/pisheets/Glucatell%20Insert%20English.pdf

[8] Peptidoglycan and β-glucan detection. Quantitative analysis of pyrogens through kinetic colorimetric assay. https://www.bujnochem.com/wp-content/uploads/2019/09/FUJIFILM-Wako_SLP.pdf

[9] LAL Update. 2001;19(3). https://www.acciusa.com/pdfs/newsletter/LAL_Vol.19No.3.pdf
SLP-HS Single reagent set II. https://labchem-wako.fujifilm.com/asia/lal/products/slp_hs_single_reagent_set2.html

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли с применением суховоздушного нагревательного прибора (термоблока), фотоколориметра BioTek EL×800 и программы для обработки результатов — программная среда R (4.4.2 (2024-10-31 ucrt) "Pile of Leaves")[10].

В качестве тест-объектов были выбраны лекарственные препараты, в которых случайным образом были обнаружены или могли бы содержаться БГ и ПГ в качестве технологической или родственной примеси. Препарат «Бупивакаин» был выбран в качестве исследуемого объекта в связи с получением положительного результата в ранее выполненных испытаниях гель-тромб теста в разведении, равном ½ максимально допустимого разведения. Препарат «Икодекстрин» может содержать родственные примеси ПГ, поэтому имеется нормативное требование с указанием предельного значения ПГ, которое следует контролировать. Для исследования применяли методики, охарактеризованные в *таблице 2*.

Для исследования методом 1 использовали реактив лизата амебоцитов, восстановленный эндотоксин-специфичным буфером (реактив с фактором С); полученные данные сравнивали с данными испытаний, выполненных без использования блокирующего буфера (реактив с факторами С и G).

Испытание по методу 2 выполняли аналогично испытанию по хромогенному кинетическому методу определения БЭ. Для построения стандартной калибровочной кривой готовили разведения контрольного стандарта бета-глюкана с концентрациями 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 пг/мл *($КСБ_1$–$КСБ_6$)*. В лунки микропланшета помещали по 25 мкл испытуемых проб, к которым добавляли 100 мкл восстановленного реактива лизата с фактором G (Glucatell-реактив). Оптическую плотность растворов измеряли на фотоколориметре.

По методу 3 выполняли качественную и количественную оценку содержания ПГ в лекарственном препарате «Икодекстрин». Для этого использовали реакционные пробирки с лиофилизированным SLP-реактивом, в которые перед испытанием добавляли по 100 мкл растворителя и перемешивали в течение нескольких секунд. Для качественного анализа в эти же пробирки добавляли исследуемые растворы и инкубировали в течение 60 мин при температуре 30 °С. Исследуемыми растворами являлись *(табл. 3)*:

Таблица 2. *Характеристики методик определения бета-глюканов и пептидогликанов в лекарственных препаратах*

Table 2. *Identification parameters of beta glucans and peptidoglycans in medicinal products*

Тип метода ***Method***	**Наименование испытуемого препарата** ***Test product***	**Используемые реактивы** ***Reagents***	**Кратность испытуемого разведения** ***Multiplicity of the tested dilution***	**Норма предельного содержания бета-глюканов / пептидогликанов (пг/мл)** ***Limit of content for beta-glucans / peptidoglycans (pg/mL)***
Метод 1 *Method 1*	Бупивакаин *Bupivacaine*	Набор реактивов Pyrotell 0,03 ЕЭ/мл (лизат амебоцитов, контрольный стандарт эндотоксина, эндотоксин-специфичный буфер Glucashield®) компании Associates of Cape Cod, Inc. *Assay kit Pyrotell 0.03 EU/mL (amoebocyte lysate, endotoxin control standard, endotoxin-specific Glucashield® buffer), manufacturer — Associates of Cape Cod, Inc.*	1:11	Не установлена *Not defined*
Метод 2 *Method 2*	Бупивакаин *Bupivacaine*	Набор Glucatell Kinetic Kit (Glucatell-реактив, растворитель для реактива, контрольный стандарт бета-глюкана) компании Associates of Cape Cod, Inc. *Glucatell Kinetic Kit (Glucatell reagent, reagent solvent, and beta-glucan control standard), manufacturer — Associates of Cape Cod, Inc.*	1:20	Не установлена *Not defined*
Метод 3 *Method 3*	Икодекстрин *Icodextrin*	Набор реактивов (SLP-реактив, растворитель для реактива, контрольный стандарт пептидогликана) компании FUJIFILM Wako Chemicals *Assay kit (SLP reagent, reagent solvent, and peptidoglycan control standard), manufacturer — FUJIFILM Wako Chemicals*	1:20	Не более 200 *Not more than 200*

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

[10] The R Project for statistical computing. https://www.R-project.org/

Таблица 3. *Испытуемые пробы для качественного анализа с реактивом, содержащим плазму личинок шелкопряда*

Table 3. *Test samples for qualitative analysis with a reagent containing silkworm larvae plasma*

Маркировка пробирок *Labelling of test tubes*	Обозначение пробирок *Designation of test tubes*	Используемые объемы растворов (мкл) *Solution volumes used (μL)*		
		Икодекстрин *Icodextrin*	Вода для определения бактериального эндотоксина *Water for bacterial endotoxin test*	Контрольный стандарт пептидогликана *Peptidoglycan control standard*
Испытуемый препарат / Test product				
П–	Икодекстрин в разведении 1:20 *Icodextrin at a dilution 1:20*	100	–	–
Контрольные растворы / Control solutions				
П+	Икодекстрин в разведении 1:20 с концентрацией пептидогликана 200 пг/мл *Icodextrin diluted 1:20, with peptidoglycan concentration 200 pg/mL*	100	–	10
КСП$_1$ – КСП$_5$	Растворы контрольного стандарта пептидогликана с концентрациями: 100000, 10000, 1000, 100, 10 пг/мл *Peptidoglycan control standard solutions at concentrations of : 100,000, 10,000, 1,000, 100, and 10 pg/mL*	–	–	100
К–	Разбавитель, вода для определения бактериального эндотоксина *Solvent, water for bacterial endotoxin test*	–	100	–

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

Примечание. *«–» — не используется.*
Note. *–, not used.*

- икодекстрин в испытуемом разведении для определения наличия ПГ — *(П–)*;
- икодекстрин в испытуемом разведении с ПГ в количестве, равном норме предельного содержания — *(П+)*;
- растворы стандарта ПГ в разных концентрациях для получения эталонной шкалы цвета (качественный анализ) и построению стандартной калибровочной кривой (количественный анализ) — *(КСП$_1$ – КСП$_5$)*;
- вода для теста, определяющего БЭ (вода для БЭТ) в качестве отрицательного контроля — *(К–)*.

По окончании инкубации визуально оценивали результаты. Бесцветные растворы принимали за отрицательный результат (отсутствуют ПГ и БГ), окрашенные — за положительный результат. Сравнивали интенсивность окрашенных растворов: чем более насыщенный фиолетовый цвет раствора, тем выше концентрация ПГ и БГ.

Для количественного анализа использовали такие же испытуемые растворы, как и для качественного *(табл. 3)*, с тем различием, что конечная концентрация ПГ в растворе с маркировкой *(П+)* составляла 1000 пг/мл и соответствовала среднему значению концентраций растворов *КСП$_1$–КСП$_5$*, использованных для построения стандартной калибровочной кривой. Из пробирок в лунки микропланшета переносили по 50 мкл каждого раствора, затем восстановленный реактив извлекали из пробирок, объединяли содержимое в апирогенном флаконе и добавляли к испытуемым пробам. Выполняли измерение оптической плотности относительно времени реакции. Содержание ПГ определяли по стандартной калибровочной кривой растворов *КСП$_1$–КСП$_5$*.

Результаты испытаний количественного определения методов 2 и 3 считали достоверными при соблюдении следующих условий[11]:
1) коэффициент корреляции стандартной калибровочной кривой, построенной на основании данных растворов *КСБ$_1$–КСБ$_6$*, *КСП$_1$–КСП$_5$*, ⩾ 0,980;
2) концентрация КСП в растворе *(П+)* (положительный контроль) составляет 50–200% от номинальной величины;
3) результат, полученный для воды БЭТ *(К–)*, не превышает значения наименьшей концентрации КСБ или КСП на стандартной калибровочной кривой.

[11] Glucatell®. https://www.acciusa.com/pdfs/accProduct/pisheets/Glucatell%20Insert%20English.pdf

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для того чтобы установить причину положительной реакции лизата амебоцитов с препаратом «Бупивакаин», было выполнено испытание по методу 1. В испытании с лизатом амебоцитов, содержащим факторы C и G и, соответственно, реагирующим на БГ и БЭ, подтверждено наличие плотного геля во всех пробах с препаратом, что свидетельствовало о наличии пирогенных примесей. В повторных испытаниях с использованием лизата, содержащего только фактор C и, соответственно, дающего реакцию только в присутствии БЭ, получены отрицательные результаты для растворов *(П–)*. Сравнив данные двух испытаний, авторы сделали однозначное заключение об отсутствии БЭ и наличии БГ в лекарственном препарате «Бупивакаин».

На основании полученных данных следующее испытание, выполненное по методу 2, позволило подтвердить наличие БГ и определить их количество в препарате «Бупивакаин». Параметр, характеризующий искомое количество БГ в растворе лекарственного препарата, разведенного в 20 раз, составил более 100 пг/мл, что выходит за пределы стандартной калибровочной кривой *(рис. 2)*. Таким образом, содержание БГ в препарате «Бупивакаин» составляет более 2000 пг/мл (100 пг/мл×кратность разведения 1:20).

При использовании растворов контрольного стандарта ПГ различной концентрации методом № 3 получена эталонная цветовая шкала *(рис. 3)*. Подтверждена чувствительность SLP-реактива, о чем свидетельствуют заметные изменения интенсивности фиолетового окрашивания растворов с увеличением концентрации ПГ. При визуальной фиксации результатов эксперимента установлено, что содержание ПГ в растворах испытуемого препарата икодекстрина *(П–)* меньше наименьшего значения концентрации стандарта $КСП_5$ (<10 пг/мл). Соответственно, в исходном растворе препарата содержание примесей не превышает 200 пг/мл (10 пг/мл×кратность разведения 1:20). Цвет раствора в пробирке *(П+)* соответствовал градации цвета, представленной на шкале, что означает, что в составе раствора препарата, к которому добавлен контрольный стандарт ПГ, отсутствовали компоненты, препятствующие взаимодействию с реактивом *(рис. 4)*. Таким образом, вероятность возникновения ложных результатов в данном испытании была исключена.

В растворе икодекстрина, согласно результатам количественного анализа, ПГ не обнаружены в количестве, превышающем нормируемое значение — «не более 200 пг/мл» *(рис. 5)*. Для раствора положительного контроля *(П+)* содержание добавленного стандарта ПГ составило 59% от установленного значения, что соответствует критериям приемлемости (50–200%).

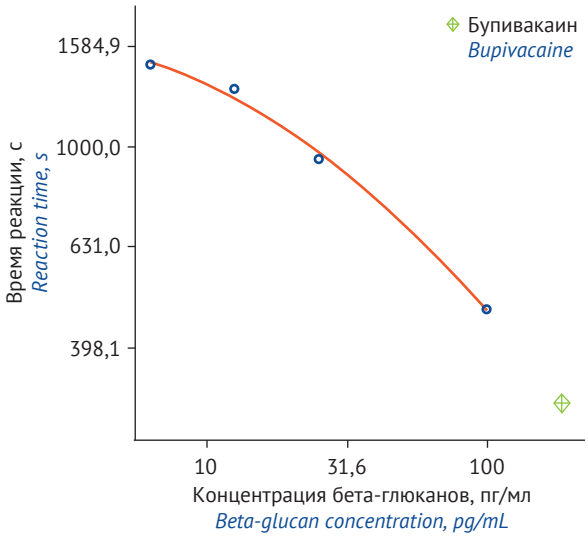


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 2. *Стандартная калибровочная кривая с концентрациями стандарта бета-глюкана и результаты испытаний бупивакаина*

Fig. 2. *Standard calibration curve with beta-glucan standard concentrations and bupivacaine test results*

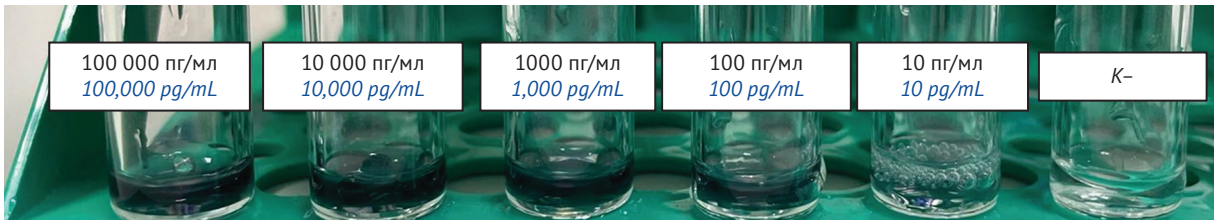


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 3. *Цветовой ряд растворов стандарта пептидогликана разной концентрации для определения результатов качественного (визуального) метода. Цветопередача на рисунке может быть искажена, следует ориентироваться не на оттенок, а на интенсивность окрашивания*

Fig. 3. *Colour scale for peptidoglycan standard solutions of different concentrations for scoring the results of the qualitative (visual) method. Since colour designations can be misleading, chroma is a priority over the shade*

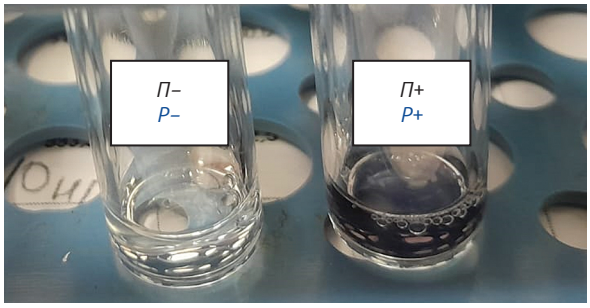


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 4. *Испытуемые растворы икодекстрина для визуального определения результатов. Цветопередача на рисунке может быть искажена, следует ориентироваться не на оттенок, а на интенсивность окрашивания*

Fig. 4. *Icodextrin test solutions for visual recording of results. Since colour designations can be misleading, chroma is a priority over the shade*

Примечание. *П– — икодекстрин в испытуемом разведении для определения наличия ПГ; П+ — икодекстрин в испытуемом разведении с ПГ в количестве, равном норме предельного содержания.*
Note. *P–, icodextrin test dilution for peptidoglycan identification; P+, icodextrin test diluition, with peptidoglycans equal to the cutoff value.*

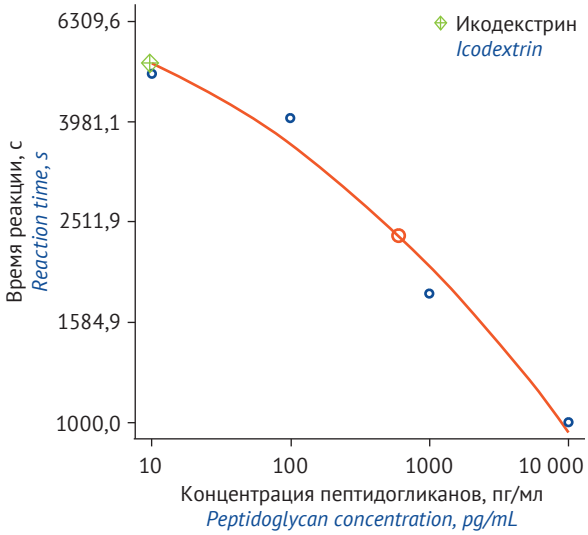


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure was prepared by the authors using their own data

Рис. 5. *Стандартная калибровочная кривая зависимости времени реакции от концентрации пептидогликана и результаты испытаний икодекстрина*

Fig. 5. *Standard calibration curve reflecting reaction time dependence on peptidoglycan concentration and the results of icodextrin tests*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор метода определения БГ и (или) ПГ зависит от целей их определения и состава лекарственного препарата.

Используемые методы и реактивы позволили провести мониторинг наличия БГ и ПГ в исследуемых лекарственных препаратах. Несмотря на то что для препарата «Бупивакаин» не предусмотрено требование к содержанию БГ, данную примесь обнаружили в процессе определения БЭ в препарате с помощью реактива лизата амебоцитов. Выявленное количество БГ (более 2000 пг/мл) выше нормируемого значения, что нежелательно из-за возможных иммунных реакций.

Примесь ПГ эффективно определяли с помощью реактива из плазмы личинок шелкопряда. Последовательные качественные и количественные исследования подтвердили отсутствие ПГ как потенциального источника загрязнений в препарате «Икодекстрин».

При расширении области применения методов определения БГ и ПГ надежность контроля качества лекарственных препаратов может быть существенно повышена, что позволит избежать нежелательных иммунных реакций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ławniczek-Wałczyk A, Górny RL. Endotoxins and β-glucans as markers of microbiological contamination — characteristics, detection, and environmental exposure. *Ann Agric Environ Med*. 2010;17(2):193–208. PMID: 21186760.
2. Barton C, Vigor K, Scott R, et al. Beta-glucan contamination of pharmaceutical products: How much should we accept? *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(11):1289–301. https://doi.org/10.1007/s00262-016-1875-9
3. Johnson DW, Krediet RT. New peritoneal dialysis solutions and solutions on the horizon. In: Khanna R, Krediet RT, eds. *Nolph and Gokal's Textbook of peritoneal dialysis*. Springer, Cham; 2023. P. 393–415. https://doi.org/10.1007/978-3-030-62087-5_11
4. Martis L, Patel M, Giertych JA, et al. Methods and compositions for detection of microbial contaminants in peritoneal dialysis solution. Patent of the USA No. US7618392B2; 2004.
5. Martis L, Patel M, Giertych J, et al. Aseptic peritonitis due to peptidoglycan contamination of pharmacopoeia standard dialysis solution. *Lancet*. 2005;365(9459):588–94. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17908-2
6. Neun BW, Cedrone E, Potter TM, et al. Detection of beta-glucan contamination in nanotechnology-based formulations. *Molecules*. 2020;25(15):3367. https://doi.org/10.3390/molecules25153367
7. Шаповалова ОВ, Неугодова НП, Сапожникова ГА и др. Определение бактериальных эндотоксинов в лекарственных средствах: Мешающие факторы и их устранение. *Фармация*. 2017;(6):9–14. Shapovalova OV, Neugodova NP, Sapozhnikova GA, et al. Detection of bacterial endotoxins in drugs: disturbing factors and their elimination. *Pharmacy*. 2017;(6):9–14 (In Russ.). EDN: ZGZTFT

8. Song J, Kim S, Park J, et al. Comparison of two β-D-glucan assays for detecting invasive fungal diseases in immunocompromised patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(1):115415. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115415
9. Kumar M, Mugunthan M. β-d-Glucan and *Aspergillus Galactomannan* assays in the diagnosis of invasive fungal infections. *Med J Armed Forces India*. 2019;75(4):357–60. https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.10.005
10. Burgmaier L, Illes B, Leiss M, et al. Effects of different container types on (1⟶3)-β-D-glucan recovery. *Molecules*. 2023;28(19):6931. https://doi.org/10.3390/molecules28196931

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад авторов распределен следующим образом: *О.В. Шаповалова* — планирование исследования, получение первичных экспериментальных результатов, сбор литературы, написание, оформление и редактирование текста рукописи; *Н.П. Неугодова* — обоснование концепции исследования, анализ и систематизация экспериментальных данных, критический пересмотр текста рукописи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga V. Shapovalova* planned the research, obtained primary experimental results, collected literature, drafted, formatted, and edited the manuscript. *Natalia P. Neugodova* substantiated the research concept, analysed and systematised experimental data, critically revised the manuscript text and approved the final version for publication.

Благодарности. Авторы выражают особую благодарность и признательность компаниям ООО «Альгимед» и ООО «ЛАЛ-Консалтинг ЛТД» за предоставленную информационную поддержку и техническую помощь.

Acknowledgements. The authors would like to thank OOO Algimed and OOO LAL Consulting Ltd. for their informational assistance and technical support.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шаповалова Ольга Владимировна, канд. фарм. наук / **Olga V. Shapovalova**, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0305-7769
Неугодова Наталия Петровна, канд. биол. наук / **Natalia P. Neugodova**, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8615-952X

Поступила 22.08.2025
После доработки 16.09.2025
Принята к публикации 15.10.2025

Received 22 August 2025
Revised 16 September 2025
Accepted 15 October 2025

УДК 615.07:543.423.1
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-682-691
Оригинальная статья | Original article

Check for updates
CC BY 4.0

М.С. Галенко[1,2] ✉,
Е.О. Бахрушина[2],
И.В. Гравель[2]

Элементный состав настоек пустырника, изготовленных различными методами экстракции

[1] *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*

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

✉ ***Галенко Марта Сергеевна***; *galenkoms@expmed.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Экстракционные растительные препараты широко используются в медицинской практике. Одним из показателей качества этих препаратов является содержание элементных примесей. К числу факторов, влияющих на состав продукта, относится технология его изготовления. Данные об особенностях перехода элементов, в том числе тяжелых металлов и мышьяка, из исходного растительного сырья в экстракционные лекарственные формы практически отсутствуют.

ЦЕЛЬ. Оценка перехода элементных примесей из лекарственного растительного сырья в настойки, изготовленные различными методами экстракции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования — трава пустырника, использующаяся для промышленного производства настоек (АО «Флора Кавказа»). В лабораторных условиях из нее были изготовлены настойки методами дробной мацерации, ультразвуковой экстракции и вихревой экстракции. Элементный состав исходного растительного сырья и полученных настоек определен методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent ICP MS 7900.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В траве пустырника и полученных из нее настойках определено 13 элементов (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Sr, Cd, Tl, Pb), Hg не обнаружена. Концентрации элементов в исходном сырье составили 0,007–121,098 мг/кг, содержание токсичных элементов (Pb, Cd, As) соответствовало фармакопейным требованиям. В настойках содержание тяжелых металлов не превышало 1,25 мг/кг, в бóльших концентрациях присутствовали Zn, Cu, Mn, в минимальных — Tl и Cd. Проведена оценка возможного поступления элементов в организм человека с изученными извлечениями и безопасности их медицинского применения. Рассчитаны степени перехода тяжелых металлов и мышьяка из исходного растительного сырья в полученные настойки — для большинства элементов они не превышали 46%. Установлено, что в наибольших количествах во все изученные настойки извлекается Zn, в наименьших — Cd. При использовании дробной мацерации в наибольших количествах в настойки переходили Zn, Ni, Cu и Tl, вихревой экстракции — V, Cr, Co и Sr. При использовании ультразвуковой экстракции в раствор переходит наименьшее количество примесей тяжелых металлов.

ВЫВОДЫ. Изучен переход элементов в спиртоводные извлечения при разных методах экстракции на примере настоек пустырника. Установлено, что в случае использования методов дробной мацерации и вихревой экстракции могут быть получены настойки с более высоким содержанием эссенциальных элементов, а при использовании ультразвуковой экстракции — с минимальными концентрациями токсичных примесей тяжелых металлов (Pb, Cd) и As.

© М.С. Галенко, Е.О. Бахрушина, И.В. Гравель, 2025

Ключевые слова: тяжелые металлы; настойки; пустырник; элементный состав; элементные примеси; ртуть; мышьяк; масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой; примеси; экстракция; мацерация; вихревая экстракция; ультразвуковая экстракция; транссредовый переход

Для цитирования: Галенко М.С., Бахрушина Е.О., Гравель И.В. Элементный состав настоек пустырника, изготовленных различными методами экстракции. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):682–691. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-682-691

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. И.В. Гравель является заместителем главного редактора журнала «*Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*» с 2024 года. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Marta S. Galenko[1,2] ✉, **Elena O. Bakhrushina**[2], **Irina V. Gravel**[2]

Elemental Composition of Motherwort Tinctures Prepared by Various Extraction Methods

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

[2] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov Univercity), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation*

✉ ***Marta S. Galenko***; *galenkoms@expmed.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. Herbal extraction products are commonly used in medical practice. Elemental impurities is one of their key quality indicators. Process technology is among the factors influencing the final product's composition. Transfer specifics of elements, including heavy metals and As, from the initial plant material into extraction-based dosage are poorly highlighted.

AIM. This study aimed to assess the extraction of elemental impurities from medicinal plant materials into tinctures extracted by different methods.

MATERIALS AND METHODS. The study object was motherwort herb used for the industrial production of tinctures (manufacturer — OAO Flora Kavkaza). Tinctures were prepared under laboratory conditions using fractional maceration, ultrasound-assisted extraction, and vortex extraction. The elemental composition of the initial plant material and the obtained tinctures were analysed by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) using Agilent ICP-MS 7900.

RESULTS. Thirteen elements (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Sr, Cd, Tl, Pb) were identified in the motherwort herb and its tinctures; Hg was not detected. Elemental concentrations in the initial raw material ranged from 0.007 to 121.098 mg/kg, whereas the toxic elements (Pb, Cd, As) complied with compendial requirements. In the tinctures, the heavy metals did not exceed 1.25 mg/kg; Zn, Cu, and Mn were present in higher concentrations, while Tl and Cd were found in minimal amounts. Potential intake of elements within the studied extracts was assessed, as well as their medical safety. The transfer rates of heavy metals and arsenic from the raw material into the obtained tinctures were calculated; for most elements, they did not exceed 46%. It was established that Zn was extracted into all test tinctures in the highest quantities, while Cd was transferred in the smallest amounts. When using fractional maceration, Zn, Ni, Cu, and Tl entered the tinctures in the highest quantities; vortex extraction resulted in the highest transfer of V, Cr, Co, and Sr. Ultrasound-assisted extraction resulted in the lowest amount of heavy metal impurities entering the solution.

CONCLUSIONS. The patterns of elemental transfer into hydroalcoholic extracts with different extraction methods were studied using motherwort tinctures as an example. It was established that fractional maceration and vortex extraction yields tinctures with a higher content of essential elements, whereas the use of ultrasound-assisted extraction results in minimum concentrations of toxic heavy metal impurities (Pb, Cd) and As.

Keywords: heavy metals; tinctures; motherwort; elemental composition; elemental impurities; mercury; arsenic; inductively coupled plasma mass spectrometry; impurities; extraction; maceration; vortex extraction; ultrasonic extraction; cross-media transfer

For citation: Galenko M.S., Bakhrushina E.O., Gravel I.V. Elemental composition of motherwort tinctures prepared by various extraction methods. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):682–691. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-682-691

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. Irina V. Gravel has been Deputy Editor-in-Chief of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2024. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицинской практике широко используются лекарственные растительные препараты (ЛРП). На российском фармацевтическом рынке их доля среди всех препаратов составляет около 25%. Одной из самых часто употребляемых лекарственных форм таких препаратов являются настойки [1–4].

Изучению элементного состава лекарственного растительного сырья (ЛРС) и препаратов из него уделяется недостаточно внимания, несмотря на важнейшую роль металлов и металлоидов в метаболизме растений и их терапевтическом потенциале. Фармакологическое действие экстракционных препаратов обусловлено не только биологически активными соединениями, но и минеральными комплексами. ЛРП можно рассматривать как дополнительный источник микроэлементов для организма человека за счет содержания ионов металлов в легкодоступной органической форме. В исходном ЛРС содержатся эссенциальные элементы, необходимые для организма человека и дополняющие терапевтическое действие биологически активных веществ, и токсичные, которые потенциально опасны [5]. При производстве ЛРП элементы могут переходить в готовые лекарственные формы, поэтому для обеспечения безопасности фитотерапии их содержание контролируется как в исходном ЛРС, так и в готовых лекарственных формах. В настоящее время селективно нормируются токсичные элементы (Pb, Cd, As, Hg), однако ЛРС[1] не применяется в чистом виде (за исключением льна семян и тыквы семян), а используется для дальнейшего изготовления лекарственных форм. В жидких лекарственных формах (настойках[2], экстрактах) суммарное содержание элементов определяется полуколичественным методом, но этот способ не позволяет обеспечить достоверную оценку содержания отдельных тяжелых металлов (ТМ) и мышьяка. Поэтому для ЛРП, аналогично ЛРС, необходимо установление норм содержания ТМ и As, а возможно, и с более расширенным списком элементов для оценки безопасного уровня их поступления в организм.

В случае биологически активных добавок (БАД), также применяющихся в медицинской практике, контролируется как содержание токсичных элементов (для настоек, мг/кг: Pb — 0,5; Cd — 0,03; As — 0,05; Hg — 0,01)[3], так и уровень суточного потребления эссенциальных микроэлементов (V, Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn)[4,5].

Экстракционные препараты получают как классическими методами (мацерация, ремацерация (дробная мацерация (МЭ)), перколяция)[6] [6], так и с использованием более современных технологий (ультразвуковая обработка (УЗЭ) [6–9], вихревая экстракция[7] (ВЭ) [10]), которые позволяют повысить выход биологически активных веществ при уменьшении времени экстракции. Вместе с тем исследования влияния способа получения на степень извлечения элементов, в том числе токсичных (Pb, Cd, As, Hg), немногочисленны. В настоящее время имеются единичные

[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. М.; 2023.
[2] ОФС.1.4.1.19 Настойки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[3] ТР ТС 021/2011 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции». Приложение 1, раздел 1.
[4] Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Приложение 5. М.; 2010.
[5] МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.; 2021.
[6] ОФС.1.4.1.19 Настойки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[7] Рогожникова ЕП. Совершенствование технологии получения настоек из разного вида лекарственного растительного сырья: дис. … канд. фарм. наук. М.; 2021.

данные об элементном составе настоек [5, 11, 12], систематические исследования на эту тему ранее не проводились[8].

Цель работы — оценка перехода элементных примесей из лекарственного растительного сырья в настойки, изготовленные различными методами экстракции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был изучен элементный состав травы пустырника, используемой при производстве настоек (АО «Флора Кавказа»), а также настоек, полученных в лабораторных условиях из этого сырья в соотношении сырье (г) : экстрагент (мл) 1:5 методами ДМ, УЗЭ и ВЭ. В качестве экстрагента использовали этанол 70% (ООО «Гиппократ»)[9]. Снижение вероятности внесения тяжелых металлов и мышьяка из внешней среды и уменьшения потерь элементов при анализе достигали использованием полипропиленовой посуды[10] и расходных материалов, обработанных 3% азотной кислотой и деионизованной водой, для удаления возможных сорбированных металлов со стенок посуды.

Дробная мацерация. Весь объем экстрагента (200 мл) делили на 2 части. Точную навеску сырья (20,0 г) помещали в полипропиленовый стакан, добавляли первую порцию экстрагента и встряхивали на шейкере орбитальном (IKA KS 260 basic, Германия) (скорость вращения — 150 об/мин, длительность обработки — 1 ч), затем выдерживали 2 сут при комнатной температуре. После этого добавляли оставшийся экстрагент, повторяли встряхивание на шейкере при тех же условиях и оставляли на 5 сут при комнатной температуре. Готовую настойку сливали, отстаивали в холодильнике в течение 2 сут и фильтровали через фильтр беззольный с диаметром пор 2–3 мкм (синяя лента).

Мацерация с обработкой сырья на ультразвуковой бане. Точную навеску сырья (20,0 г) помещали в полипропиленовый стакан, добавляли весь объем экстрагента (200 мл) и оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Стакан помещали в ультразвуковую баню (VBS-3DP, ООО «Вилитек», Россия) и проводили обработку смеси ультразвуком в течение 30 мин при нагревании при температуре 45 ºС [7]. После этого настойку выдерживали при комнатной температуре в течение 3 ч, сливали готовую настойку, отстаивали в холодильнике в течение 2 сут и фильтровали через фильтр беззольный с диаметром пор 2–3 мкм (синяя лента).

Вихревая экстракция. Точную навеску сырья (20,0 г) помещали в полипропиленовый стакан, добавляли весь объем экстрагента (200 мл) и оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Содержимое стакана обрабатывали с помощью лабораторного гомогенизатора (IKA 250 digital ULTRA-TURRAX, Германия) в течение 25 мин, полученную смесь отстаивали в течение 3 ч при комнатной температуре, сливали готовую настойку, отстаивали в холодильнике в течение 2 сут и фильтровали через фильтр беззольный с диаметром пор 2–3 мкм (синяя лента) [9].

Элементный состав определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent ICP-MS 7900 (Agilent Technologies, Inc., США) после предварительной минерализации образцов методом микроволнового разложения, фиксируя интенсивность сигналов по следующим единицам массы (а.е.м.): V — 51, Cr — 52, Mn — 55, Fe — 56, Co — 59, Ni — 60, Cu — 63, Zn — 66, As — 75, Sr — 88, Cd — 111, Hg — 202, Tl — 205, Pb — 208 [14]. Измерения проводили для трех параллельных проб каждого объекта, показания прибора регистрировали в пяти повторностях. Концентрации элементов рассчитывали методом калибровочной кривой с использованием стандартных растворов (мультиэлементный стандарт качества IV (Merck, Германия); стандартный раствор ртути 1000 мг/л (Inorganic ventures, США); стандартный раствор мышьяка 100 мг/л (ООО «ЭКРОСХИМ», Россия)). Статистическую обработку и анализ результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сырье и полученных извлечениях найдены V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Sr, Cd, Tl, Pb, не обнаружена Hg *(табл. 1)*. В исходном сырье содержание элементов составило 0,007–121,1 мг/кг, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [15, 16]. Fe, Sr, Mn и Cu обнаружены

[8] Поиск источников литературы проводили в поисковых и библиотечных системах Google Scholar, Science Direct, Киберленинка, библиографических базах данных PubMed, eLIBRARY.RU. Ключевые слова: тяжелые металлы, мышьяк, настойки, переходы. Временной диапазон поиска: 2017–2025.

[9] ОФС.3.4.0007.18 Пустырника травы настойка. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

[10] ОФС.1.5.3.0009 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. XV изд. М.; 2023.

в сырье в наибольших количествах, Cd, As, Pb и Tl — в наименьших. Эссенциальные элементы (Fe, Mn, Zn, Cr, Cu, Co, V)[11] найдены в концентрациях 0,11–121,1 мг/кг; условно эссенциальные и потенциально токсичные (Ni, Sr, Tl) — 0,013–59,9 мг/кг. Эти элементы в настоящее время не нормируются; в качестве ориентировочных критериев допускается использовать суточные нормы потребления[12]. Количества токсичных элементов (Pb, Cd, As) находились в пределах 0,007–0,066 мг/кг, что не превышает предельно допустимые уровни[13].

В настойках концентрации элементов не превышали 1,35 мг/кг: Zn найден в наибольших количествах, Tl и Cd — в наименьших. Содержание токсичных элементов (Pb, Cd, As) составило 0,0001–0,0046 мг/кг, что не превышает допустимого уровня их содержания[14]. Полученные результаты подтверждаются данными литературы по элементному составу настоек пустырника [17, 18]. Элементы в наибольших концентрациях были обнаружены в настойке, изготовленной методом ВЭ, в наименьших — методом УЗЭ. Наиболее высокое содержание Zn, Cu и Ni было зафиксировано в образцах, изготовленных методом ДМ.

На основании полученных данных были построены ряды по убыванию концентраций элементов в изученных объектах:

- дробная мацерация: Zn ⩾ Fe ⩾ Cu ⩾ Ni ⩾ Mn ⩾ Sr ⩾ Cr ⩾ V ⩾ As ⩾ Co ⩾ Pb ⩾ Tl ⩾ Cd;
- мацерация с обработкой сырья на ультразвуковой бане: Zn ⩾ Fe ⩾ Cu ⩾ Ni ⩾ Mn ⩾ Sr ⩾ Cr ⩾ V ⩾ As ⩾ Co ⩾ Pb ⩾ Tl ⩾ Cd;
- вихревая экстракция: Fe ⩾ Zn ⩾ Cu ⩾ Sr ⩾ Mn ⩾ Ni ⩾ Cr ⩾ V ⩾ As ⩾ Co ⩾ Pb ⩾ Tl ⩾ Cd.

Содержание элементов в настойках разных технологий получения в определенной степени схожи. В частности, в наибольших концентрациях содержатся Fe и Cu, в минимальных — Tl, Pb и Cd. Вместе с тем имеются различия: при использовании метода ВЭ содержание Fe и Sr сравнительно выше.

Таблица 1. *Содержание элементов в траве пустырника и настойках, полученных разными методами*

Table 1. *Elemental concentration in motherwort herb and tinctures obtained in different ways*

Элементы *Elements*	**Содержание в сырье, мг/кг** *Concentration in raw materials, mg/kg*	**Содержание в настойках, мг/кг** *Concentration in tinctures, mg/kg*		
		Дробная мацерация *Fractional maceration*	**Ультразвуковая экстракция** *Ultrasound-assisted extraction*	**Вихревая экстракция** *Vortex extraction*
V	0,286±0,014	0,008±0,002	0,006±0,001	0,013±0,011
Cr	0,735±0,081	0,022±0,004	0,012±0,003	0,040±0,011
Mn	11,689±0,351	0,111±0,001	0,059±0,012	0,103±0,021
Fe	121,098±1,563	0,803±0,152	0,700±0,139	0,876±0,157
Co	0,111±0,002	0,003±0,001	0,002±0,001	0,003±0,001
Ni	1,399±0,167	0,130±0,027	0,080±0,018	0,102±0,015
Cu	10,335±0,919	0,545±0,118	0,342±0,007	0,349±0,007
Zn	8,820±0,706	1,351±0,148	0,752±0,008	0,802±0,008
As	0,066±0,014	0,005±0,001	0,003±0,001	0,004±0,001
Sr	59,928±0,719	0,055±0,011	0,040±0,008	0,124±0,022
Cd	0,007±0,002	$0{,}0001\pm3\times10^{-5}$	$0{,}0001\pm4\times10^{-5}$	$0{,}0001\pm3\times10^{-5}$
Tl	0,0133±0,002	0,0009±0,0002	0,0008±0,0002	0,0007±0,0002
Pb	0,074±0,015	0,001±0,0003	0,002±0,001	0,0016±0,0004

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

[11] Гравель ИВ, Шойхет ЯН, Яковлев ГП. *Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах: учебное пособие.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.

[12] Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

[13] 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. М.; 2023.

[14] ТР ТС 021/2011 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции». Приложение 1, раздел 1.

Оценку возможного поступления элементов с настойками пустырника в организм человека проводили согласно инструкции по медицинскому применению (разовая доза 30–50 капель)[15]. Расчеты проведены по среднему значению разовой дозы (40 капель, 1 мл) 0,887 г, поэтому суточная доза составляет 3,5 г. Проведенный анализ показал, что в организм вместе с настойками пустырника поступают элементы в концентрациях не более значений верхних допустимых уровней суточного потребления. Этот факт позволяет считать их безопасными для медицинского применения по содержанию тяжелых металлов, включая токсичные элементы *(табл. 2)*.

Установлено, что в наибольших количествах в организм человека поступают Zn, Cu и Fe. Настойку, полученную методом ДМ, можно рассматривать как потенциальный источник Cr (1,5% от суточной нормы поступления).

Переход большинства элементов (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, As, Sr, Cd, Hg, Tl, Pb) в спиртовые извлечения не превышал 46%, однако в случае Zn достигал 77% от исходного содержания в сырье *(табл. 3)*. В наибольшей степени (30% и выше от исходного содержания в сырье) во все спиртовые извлечения переходили Zn и As. В случае образцов, полученных ДМ, в эксткракты переходили Tl и Ni.

Таблица 2. *Возможное поступление элементов в организм человека с настойками пустырника разных способов получения*

Table 2. *Potential intake of elements with motherwort tinctures obtained in different ways*

Элементы *Elements*	**Возможное суточное поступление с настойкой ДМ, мкг** *Potential daily intake with tincture obtained by fractional maceration, μg*	**Возможное суточное поступление с настойкой УЗЭ, мкг** *Potential daily intake with tincture obtained by ultrasound-assisted extraction, μg*	**Возможное суточное поступление с настойкой ВЭ, мкг** *Potential daily intake with tincture obtained from vortex extraction, μg*	**Рекомендуемый уровень суточного потребления, мкг*** *Recommended daily intake, μg**	**Верхний допустимый уровень суточного потребления, мкг**** *Upper tolerable daily intake, μg***
V	0,028	0,021	0,046	15	–
Cr	0,770	0,042	0,140	40	250
Mn	0,387	0,207	0,361	2000	5000
Fe	2,811	2,450	3,066	10000–18000	25000–40000
Co	0,011	0,007	0,011	10	50
Ni	0,455	0,28	0,357	15	–
Cu	1,908	1,197	1,222	1000	5000
Zn	4,729	2,632	2,807	12000	45000
Sr	0,049	0,035	0,11	–	–
Tl	0,0008	0,0007	0,0006	–	–
As	0,018	0,011	0,014	–	250
Cd	0,0004	0,0004	0,0004	–	5
Pb	0,004	0,007	0,007	–	60

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

Примечание. *Данные приведены для человека массой 70 кг. ДМ — дробная мацерация, УЗЭ — обработка ультразвуковым излучением; ВЭ — вихревая экстракция. «–» — нет данных.*

** — по данным нормативных документов: Решение Коллегии ЕЭК от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей»; МР 2.3.1.0253-21 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.*

*** — по данным нормативных документов ТР ТС 021/2011 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции». Приложение 1, раздел 1. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Приложение 5. М., 2010.*

Note. *For a person weighing 70 kg; –, not available.*

** according to regulatory documents: Decision of Board of the Eurasian Economic Commission No. 138 dated 4 October 2022 On Approval of the Requirements for Conducting Research (Testing) of Medicinal Products in Terms of Assessing and Monitoring the Content of Impurities; Guidelines 2.3.1.0253-21 Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various population groups of the Russian Federation.*

*** according to regulatory documents: TR CU 021/2011 Technical Regulations of the Customs Union Concerning Safety of Food Products. Appendix 1, Section 1. Microbiological safety standards. Appendix 5. Moscow, 2010.*

[15] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=37f2ff03-831d-4a2c-bd48-6ac2b3d864e8

Таблица 3. *Степень перехода элементов в настойки, полученные разными методами*

Table 3. *Elemental transfer from medicinal herbal raw materials to tinctures prepared using different methods*

Элементы *Elements*	Степень перехода, % *Transition degree, %*		
	Дробная мацерация *Fractional maceration*	Ультразвуковая экстракция *Ultrasound-assisted extraction*	Вихревая экстракция *Vortex extraction*
V	13,30	9,79	22,15
Cr	15,14	7,87	26,44
Mn	4,76	2,53	4,41
Fe	3,31	2,89	3,62
Co	14,50	9,06	15,24
Ni	46,58	28,58	36,49
Cu	26,35	16,57	16,89
Zn	76,60	42,65	45,43
As	34,97	22,27	33,72
Sr	0,46	0,33	1,03
Cd	6,75	4,61	6,78
Tl	33,63	28,37	27,35
Pb	8,89	10,43	10,65

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

В количествах 10–30% извлекались Cr, Co, Cu, Pb. В минимальных (до 10% от исходного содержания в сырье) — Mn, Fe, Sr, Cd, что согласуется с ранее полученными данными [19].

Степень перехода V и Cr в настойки зависела от способа их получения. Ni, Cu, Zn и Tl максимально извлекались при использовании ДМ; V, Cr, Co — при ВЭ; при УЗЭ — переход большинства элементов был наименьшим.

Степень экстракции элементов из исходного сырья в настойки разных способов получения убывает в рядах:

- дробная мацерация: Zn > Ni > As > Tl > Cu > Cr > Co > V > Pb > Cd > Mn > Fe > Sr;
- мацерация с обработкой сырья на ультразвуковой бане: Zn > Ni > Tl > As > Cu > Pb > V > Co > Cr > Cd > Fe > Mn > Sr;
- вихревая экстракция: Zn > Ni > As > Tl > Cr > V > Cu > Co > Pb > Cd > Mn > Fe > Sr.

Наибольшее извлечение выявлено для Zn и Ni, наименьшее — для Sr, Fe и Mn. Показано, что в целом ряды степеней переходов ТМ и мышьяка из исходного сырья в спиртоводные извлечения при использовании различных способов экстракции сходны, однако на выход некоторых элементов (V, Cr, Sr) технология получения оказывает значительное влияние. Различия в степени извлечения, по всей вероятности, обусловлены формой элементов в исходном растительном сырье и эффективностью разрушения органической матрицы выбранным методом экстракции [20–24]. Высокая степень экстракции Zn согласуется с данными литературы о его преимущественном нахождении в сырье в составе растворимых комплексов с органическими лигандами[16], которые легко переходят в спиртоводные смеси [20]. Малая доля извлечения Fe, Mn и Sr (<5%), очевидно, связана с депонированием в виде труднорастворимых соединений [21, 22]. Увеличение доли перехода V, Cr, Sr и Co при использовании ВЭ, по сравнению с другими методами получения настоек, вероятно, происходит за счет интенсивного механического перемешивания и гомогенизации, которые приводят к разрушению клеточных структур и максимальному контакту поверхности сырья с экстрагентом [9, 23]. При использовании ДМ в максимальных количествах извлекались Zn, Ni, Cu и Tl. Это обусловлено длительным суммарным временем экстракции (7 сут) и созданием большого градиента концентрации при добавлении свежих порций экстрагента, что способствует более полному переходу наиболее растворимых форм

[16] Kabata-Pendias A. Trace elements in soils and plants. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2011.

элементов [5]. При использовании ультразвуковой обработки выход большинства элементов был ниже в сравнении с остальными методами. Возможно, это связано с недостаточным временем экстракции после ультразвуковой обработки, а также реадсорбцией высвобожденных ионов на матрице сырья [24]. Это согласуется с данными исследований, в которых для достижения более высокого выхода биологически активных веществ при использовании ультразвуковой обработки была введена дополнительная стадия мацерации [7, 8]. Установлено, что при всех методах экстракции выход токсичных элементов не превышал установленных уровней допустимых концентраций и все полученные настойки безопасны для медицинского применения. Извлечение эссенциальных элементов максимально при дробной мацерации и вихревой экстракции, что позволяет обогатить состав готовых лекарственных форм.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружено присутствие 13 элементов (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Sr, Cd, Tl, Pb) в настойках, произведенных различными методами, в количествах 0,0001–1,34 мг/кг. Установлено, что при всех методах экстракции выход токсичных элементов не превышал допустимых концентраций. В случае использования способов дробной мацерации и вихревой экстракции могут быть получены настойки с более высоким содержанием эссенциальных элементов, а при использовании ультразвуковой экстракции — с минимальными концентрациями токсичных примесей тяжелых металлов (Pb, Cd) и As.

2. Проведена оценка возможного поступления тяжелых металлов и мышьяка в организм человека с изученными настойками. Обнаружено, что количество потребляемых элементов не превышает допустимых уровней суточного потребления и настойки безопасны для медицинского применения. Возможное суточное поступление элементов выше при употреблении настоек, полученных методами дробной мацерации и вихревой экстракции.

3. Рассчитаны переходы тяжелых металлов и мышьяка из исходного растительного сырья в настойки. Установлено, что в наибольшей степени извлекается Zn (до 77%), в минимальных — Cd (4,61–6,78%). При использовании дробной мацерации максимально извлекаются Zn (76,6%), Ni (46,6%), Cu (26,4%) и Tl (33,6%), вихревой экстракции — V (22,2%), Cr (26,4%), Co (15,2%) и Sr (1,03%). Ультразвуковая экстракция приводит к наименьшему переходу большинства элементов (0,33–42,7%).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко НН, Бондарев АВ, Жилякова ЕТ и др. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация.* 2017;3(4):30–8. Boyko NN, Bondarev AV, Zhilyakova ET, et al. Phytodrugs, analysis of Russian Federation pharmaceutical market. *Research Result. Medicine and Pharmacy.* 2017;3(4):30–8 (In Russ.). https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38
2. Сафонова НВ, Трофимова ЕО. Обзор российского рынка растительных препаратов. *Ремедиум.* 2021;(3):11–22. Safonova NV, Trofimova EO. Review of the Russian herbal medicines market. *Remedium.* 2021;(3):11–22. https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-3-11-22
3. Saggar S, Mir PA, Kumar N, et al. Traditional and herbal medicines: opportunities and challenges. *Pharmacogn Res.* 2022;14(2):107–14. https://doi.org/10.5530/pres.14.2.15
4. Иванова СД, Багинова ВМ, Хантургаев АГ, Тугдумов БВ. Анализ мирового и отечественного рынков лекарственных трав в условиях новой реальности. *Естественно-гуманитарные исследования.* 2023;(6):218–24. Ivanova SD, Baginova VM, Khanturgaev AG, Tugdumov BV. Analysis of the global and domestic markets of medicinal herbs in the conditions of the new reality. *Natural-Humanitarian Studies.* 2023;(6):218–24. EDN: TOFUIY
5. D'Eusanio V, Marchetti A, Rivi M, et al. Mineral composition analysis of red horse-chestnut (Aesculus × Carnea) seeds and hydroalcoholic crude extract using ICP OES. *Molecules.* 2025;30(4):819. https://doi.org/10.3390/molecules30040819
6. Белокуров СС, Наркевич ИА, Флисюк ЕВ и др. Современные методы экстрагирования лекарственного растительного сырья (обзор). *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;53(6):48–53. https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-6-48-53 Belokurov SS, Narkevich IA, Flisyuk EV, et al. Modern methods of extraction of medicinal plant materials (review). *Pharm Chem J.* 2019;53(6):559–63. https://doi.org/10.1007/s11094-019-02037-5
7. Егорова ЮЕ, Грязнов АЕ. Разработка рецептуры горькой настойки. *Ползуновский вестник.* 2024;(4):79–85. Egorova YuE, Gryaznov AE. Development of a bitter tincture formulation. *Polzunovskiy Vestnik.* 2024;(4):79–85 (In Russ.). https://doi.org/10.25712/ASTU.2072-8921.2024.04.012
8. Турдиева ЗВ, Юнусова ХМ. Разработка технологии получения настойки с седативным эффектом. *Химия растительного сырья.* 2024;(4):260–7. Turdieva ZV, Yunusova KhM. Development of technology for producing a tincture with a sedative effect. *Chemistry of Plant Raw Material.* 2024;(4):260–7. https://doi.org/10.14258/jcprm.20240414185
9. Кочукова АА, Шмыгарева АА, Князева АВ. Разработка технологии настойки травы череды трехраздельной (*Bidens tripartita* L.). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2023;22(3):187–92. Kochukova AA, Shmygareva AA, Knyazeva AV. Development of technology for tincture of the herb tripartite (*Bidens tripartita* L.). *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2023;22(3):187–92 (In Russ.). EDN: KSZPBC

10. Краснова АН, Лопатина АА. Современные методы экстрагирования лекарственного растительного сырья в технологии настоек. В кн.: *Природные соединения и здоровье человека*. Иркутск: ИГМУ; 2021. С. 183–7. Krasnova AN, Lopatina AA. Modern methods of extracting medicinal plant raw material in the technology of tinctures. In: *Natural compounds and human health*. Irkutsk: Irkutsk State Medical University; 2021. P. 183–7 (In Russ.). EDN: MHIAYR
11. Vinogradova N, Glukhov A, Chaplygin V, et al. The content of heavy metals in medicinal plants in various environmental conditions: A review. *Horticulturae*. 2023;9(2):239. https://doi.org/10.3390/horticulturae9020239
12. Ширяева ОЮ, Ширяева ММ. Изменение содержания эссенциальных элементов в растениях разных сортов. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2021;(4):93–8. Shiryaeva OYu, Shiryaeva MM. Changes in the content of essential elements in plants of different varieties. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2021;(4):93–8 (In Russ.). EDN: MLCMQF
13. Субботина НС, Дмитрук СЕ, Бабешина ЛГ и др. Исследование исходного сырья и экстрактов на содержание тяжелых металлов. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2010;8(3):92–7. Subbotina NS, Dmitruk SE, Babeshina LG, et al. The heavy metals content of raw materials and extracts research. *Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2010;8(3):92–7 (In Russ.). EDN: MTXOWJ
14. Щукин ВМ, Жигилей ЕС, Ерина АА и др. 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, 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
15. Дьякова НА. Эколого-фармакогностическая оценка качества травы пустырника пятилопастного, произрастающего в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области. *Традиционная медицина*. 2022;(4):44–8. Dyakova NA. Ecological-pharmacognostic assessment of herb quality of five-lobed wasteberry herb growing in various urb- and agrobiocenoses of Voronezh region. *Traditional Medicine*. 2022;(4):44–8 (In Russ.). https://doi.org/10.54296/18186173_2022_4_44
16. Галенко МС, Гравель ИВ. Изучение элементного состава травы пустырника. В кн.: *Сборник материалов Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы химической безопасности в сфере фармацевтической и медицинской науки и практики», посвященной 50-летию кафедры токсикологической химии*. Пермь; 2022. С. 163–6. Galenko MS, Gravel IV. Study of the elemental composition of motherwort herb. In: *Collection of materials of the Scientific and practical conference with international participation "Actual problems of chemical safety in the field of pharmaceutical and medical science and practice", dedicated to the 50th anniversary of the Department of Toxicological Chemistry*. Perm; 2022. P. 163–6 (In Russ.). EDN: HPYUSO
17. Плетенева ТВ, Потапова НИ, Скальный АВ и др. Тяжелые металлы и стандартизация настоек. *Фармация*. 2004;(4):9–10. Pleteneva TV, Potapova NI, Skalny AV, et al. Heavy metals and tincture standardization. *Pharmacy*. 2004;(4):9–10 (In Russ.). EDN: WBRUDL
18. Матвейко НП, Брайкова АМ, Бушило КА, Садовский ВВ. Инверсионно-вольтамперометрический контроль содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе. *Вестник Витебского государственного технологического университета*. 2016;(1):82–9. Matveiko NP, Braikova AM, Bushilo KA, Sadovsky VV. Stripping voltammetric monitoring of the content of heavy small metals in medical plant raw material and preparations on its basis. *Bulletin of Vitebsk State Technological University*. 2016;(1):82–9 (In Russ.). EDN: WAWFYL
19. Галенко МС, Гравель ИВ. Оценка транссредовых переходов тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах корневищ с корнями валерианы и травы пустырника. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):442–52. Galenko MS, Gravel IV. Assessment of trans-environmental transitions of heavy metals and arsenic in herbal drugs and herbal medicinal products of valerian rhizomes with roots and motherwort herb. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):442–52 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-3-442-452
20. Broadley MR, White PJ, Hammond JP, et al. Zinc in plants. *New Phytol*. 2007;173(4):677–702. https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2007.01996.x
21. Briat JF, Dubos C, Gaymard F. Iron nutrition, biomass production, and plant product quality. *Trends Plant Sci*. 2015;20(1):33–40. https://doi.org/10.1016/j.tplants.2014.07.005
22. Millaleo R, Reyes-Díaz M, Ivanov AG, et al. Manganese as essential and toxic element for plants: transport, accumulation and resistance mechanisms. *J Soil Sci Plant Nutr*. 2010;10(4):476–94. https://doi.org/10.4067/S0718-95162010000200008
23. Belwal T, Ezzat SM, Rastrelli L, et al. A critical analysis of extraction techniques used for botanicals: Trends, priorities, indusrial uses and optimization strategies. *TrAC — Trends Anal Chem*. 2018;100:82–102. https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.12.018
24. Azwanida NN. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med Arom Plants*. 2015;4(3):196.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.С. Галенко* — определение содержания элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, интерпретация результатов исследования, сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста рукописи; *Е.О. Бахрушина* — ответственность за технологические аспекты изготовления настоек, критический пересмотр содержания рукописи; *И.В. Гравель* — разработка дизайна исследования, критический пересмотр содержания рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории спектральных методов анализа ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Щукину В.М., Ериной А.А., Швецовой Ю.Н. и начальнику лаборатории Кузьминой Н.Е. за помощь в выполнении экспериментальных исследований.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Marta S. Galenko* quantified the elements by inductively coupled plasma mass spectrometry, interpreted study results, collected, analysed and systematised the literature, and drafted the manuscript. *Elena O. Bakhrushina* provided technological aspects of tincture production, and critically revised the manuscript. *Irina V. Gravel* developed the research design, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the employees of the Laboratory of Spectral Analysis Methods, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products: Viktor M. Shchukin, Alina A. Erina, Yulia N. Shvetsova and Natalia E. Kuzmina, laboratory supervisor, for their assistance in carrying out experiments.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Галенко Марта Сергеевна / **Marta S. Galenko**
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9050-5947
Бахрушина Елена Олеговна, д-р фарм. наук, доцент / **Elena O. Bakhrushina**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8695-0346
Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор / **Irina V. Gravel**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3735-2291

Поступила 17.07.2025
После доработки 05.11.2025
Принята к публикации 10.12.2025

Received 17 July 2025
Revised 5 November 2025
Accepted 10 December 2025

УДК 615.07:615.322
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-692-700
Обзор | Review

Check for updates
CC BY 4.0

Н.П. Антонова,
С.Д. Кахраманова ✉,
С.Д. Алиджанова,
С.С. Прохватилова,
Е.П. Шефер

Алкалоиды термопсиса: обзор методов количественного определения

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

✉ ***Кахраманова Сабина Джейхуновна***; *kahramanovasd@expmed.ru*

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Основными алкалоидами травы термопсиса ланцетного являются термопсин (N-метилцитизин), пахикарпин и анагирин; в семенах преобладает цитизин, применяемый для лечения табачной зависимости. Различия в токсичности и фармакологической активности индивидуальных алкалоидов требуют не только контроля их общей суммы, но и мониторинга содержания каждого из алкалоидов.

ЦЕЛЬ. Оценка перспективности применения отдельных аналитических методов для количественного определения алкалоидов термопсиса.

ОБСУЖДЕНИЕ. Фармакопейный титриметрический метод является трудоемким, длительным, недостаточно точным, поскольку определение конечной точки титрования сопряжено с существенной погрешностью; требует использования токсичных растворителей и может быть применен только для определения суммы алкалоидов без их дифференциации. Спектрофотометрические методы не позволяют надежно определять индивидуальные алкалоиды из-за недостаточной селективности (наложение спектров отдельных алкалоидов), результаты чувствительны к условиям пробоподготовки. Наиболее надежными инструментальными методами качественного и количественного анализа травы термопсиса являются тонкослойная хроматография и высокоэффективная жидкостная хроматография.

ВЫВОДЫ. В фармакопейном анализе для разделения и количественного определения индивидуальных алкалоидов (цитизина и термопсина), а также для идентификации примесей семян термопсиса в лекарственных препаратах, не предназначенных для лечения табачной зависимости, могут быть использованы методы тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: термопсис ланцетный; стандартизация; лекарственное растительное сырье; хроматография; тонкослойная хроматография; ВЭЖХ; трава; семена; высокоэффективная жидкостная хроматография; титриметрия; спектрофотометрия; количественный анализ; алкалоиды; цитизин; термопсин

Для цитирования: Антонова Н.П., Кахраманова С.Д., Алиджанова С.Д., Прохватилова С.С., Шефер Е.П. Алкалоиды термопсиса: обзор методов количественного определения. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):692–700. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-692-700

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Н.П. Антонова, С.Д. Кахраманова, С.Д. Алиджанова, С.С. Прохватилова, Е.П. Шефер, 2025

Natalia P. Antonova,
Sabina D. Kakhramanova ✉,
Sultana D. Alidzhanova,
Svetlana S. Prokhvatilova,
Elena P. Shefer

Quantitation Methods of Thermopsis Alkaloids: A Review

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

✉ ***Sabina D. Kakhramanova***; *kahramanovasd@expmed.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. The major alkaloids of *Thermopsis lanceolata* (R. Br.) herb are thermopsine (N-methylcytisine), pachycarpine, and anagyrine, while the seeds predominantly contain cytisine used to treat tobacco addiction. Differing toxicity and pharmacological activity of separate alkaloids requires both control of their total content and monitoring of each individual alkaloid.

AIM. This study aimed to prospectively assess the use of certain analytical methods for quantitation of Thermopsis alkaloids.

DISCUSSION. Pharmacopoeial titrimetric method is labour-intensive, time-consuming, has low detection accuracy of the test solution at the titration endpoint, uses toxic solvents, and, most importantly, only determines the sum of alkaloids without differentiating them. Spectrophotometric methods as well do not allow for the reliable determination of individual alkaloids due to the lack of selectivity (spectral overlap for certain alkaloids), and the determination depends heavily on the sampling conditions. So far, the most reliable instrumental methods for Thermopsis herb assay are thin-layer chromatography (TLC) and high-performance liquid chromatography (HPLC).

CONCLUSIONS. TLC and HPLC methods can be used in pharmacopoeial analysis to isolate and quantify individual alkaloids (identify cytisine and thermopsine), as well as to identify the impurities from Thermopsis seeds in medicinal products not intended for the treatment of tobacco addiction.

Keywords: *Thermopsis lanceolata*; standardization; herbal medicinal products; chromatography; thin-layer chromatography; TLC; herb; seeds; high-performance liquid chromatography; HPLC; titrimetry; spectrophotometry; assay; alkaloids; cytisine; thermopsine

For citation: Antonova N.P., Kakhramanova S.D., Alidzhanova S.D., Prokhvatilova S.S., Shefer E.P. Quantitation methods of thermopsis alkaloids: A review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):692–700. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-692-700

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of publicly funded research project No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Трава термопсиса ланцетного (*Thermopsis lanceolata* R. Br.) широко применяется в медицине в качестве отхаркивающего средства [1, 2]. Фармакологическая активность этого лекарственного растительного сырья (ЛРС) обусловлена комплексом биологически активных соединений, основную долю которых составляют хинолизидиновые алкалоиды. В траве термопсиса ланцетного, заготовленной в период с начала цветения до плодоношения, преобладающим алкалоидом является термопсин (N-метилцитизин), обусловливающий отхаркивающий эффект. Кроме термопсина в траве содержатся алкалоиды пахикарпин и анагирин, а также сапонины и дубильные вещества. Основным действующим веществом семян термопсиса ланцетного является алкалоид цитизин, применяемый в качестве средства для лечения табачной зависимости [3–5].

В Российской Федерации и ряде стран СНГ фармакопейным методом количественного определения суммы алкалоидов термопсиса остается титриметрия[1], которая, несмотря на свою доступность, обладает рядом существенных недостатков: не позволяет определять содержание индивидуальных алкалоидов, является трудоемким и длительным методом, имеет недостаточно высокую точность, требует использования большого количества токсичных органических растворителей. Фармакологическая активность и токсичность отдельных алкалоидов термопсиса значительно различаются, поэтому

[1] ФС.2.5.0096.18 Термопсиса ланцетного трава. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

критически важны разработка и внедрение высокоселективных, точных и воспроизводимых инструментальных методик количественного определения содержания индивидуальных соединений, а не только контроля их суммы [6].

Цель работы — оценка перспективности применения отдельных аналитических методов для количественного определения индивидуальных алкалоидов термопсиса.

Для анализа, оценки и обоснования перспективы применения современных инструментальных методов количественного определения алкалоидов термопсиса осуществлялся поиск научной литературы с использованием библиографических баз данных eLIBRARY.RU, Scopus, с помощью поискового инструмента Google Scholar с 2020 г. по настоящее время по ключевым словам «*Thermopsis lanceolata*», «HPLC», «TLC», «thermopsine determination», «cytisine determination», «трава термопсиса ланцетного», «алкалоиды термопсиса».

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Характеристика лекарственного растительного сырья и препаратов термопсиса

Термопсис (*Thermopsis* sp.) — род многолетних травянистых растений (включает около 30 видов) с характерным внешним видом: прямые ветвистые многочисленные стебли; очередные тройчатые листья; желтые крупные цветки, собранные в верхушечные кисти. Цветение с апреля по май, плоды — бобы продолговато-эллиптической формы, созревают к началу августа [7, 8]. Наиболее значимый в медицине вид — термопсис ланцетный (*Thermopsis lanceolata* R. Br.) [9, 10], произрастает на территории Сибири, Дальнего Востока, Китая, Монголии [11]. Трава термопсиса ланцетного содержит хинолизидиновые алкалоиды, сесквитерпены, лигнаны, изофлавоны, птерокарпаны [12, 13] и является официнальным ЛРС в Российской Федерации. Сырье заготавливают с начала цветения до появления плодов[2]. Монографии на ЛРС термопсиса в ведущих мировых фармакопеях отсутствуют[3].

Фармакологическая активность травы термопсиса ланцетного обусловлена комплексом хинолизидиновых алкалоидов, среди которых ключевую роль играют термопсин (основной маркер травы), цитизин (основной маркер семян), пахикарпин (D-спартеин), анагирин и метилцитизин [14]. Цитизин обладает выраженным рефлекторным действием на дыхательный центр (агонист никотиновых рецепторов) [15], а термопсин и пахикарпин оказывают прямое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов, обеспечивая мощный отхаркивающий эффект.

На территории Российской Федерации зарегистрировано 5 лекарственных растительных препаратов на основе травы термопсиса ланцетного, выпускаемых более чем 10 производителями *(табл. 1)*[4]. Все зарегистрированные препараты относятся к фармакотерапевтической группе препаратов, применяемых при кашле и простудных заболеваниях (отхаркивающие средства).

Контроль качества травы термопсиса ланцетного

Стандартные методы контроля качества травы термопсиса ланцетного основываются на способности алкалоидов вступать в реакцию нейтрализации с кислотами с образованием солей. После экстракции из растительной матрицы и очистки от нейтральных и кислых примесей сумма алкалоидов количественно определяется измерением массы их нерастворимых комплексов (гравиметрия) либо методом кислотно-основного титрования (титриметрия).

Титриметрия является основным фармакопейным методом контроля качества травы термопсиса ланцетного, позволяющим определять содержание суммы алкалоидов в пересчете на термопсин. Основные этапы методики: экстракция (выделение и экстракция алкалоидов в органический слой), очистка (промывка хлороформного извлечения водным раствором аммиака с целью удаления веществ неалкалоидной природы, которые также могут быть оттитрованы щелочным титрантом, что приведет к завышению результата), отгонка растворителя и растворение полученного остатка в хлористоводородной кислоте (для перевода оснований алкалоидов в соли), обратное титрование (титрование избытка хлористоводородной кислоты раствором натрия гидроксида в присутствии метилового красного)[5].

[2] Там же.

[3] Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. I. Beijing; 2015; European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg; 2025; British Pharmacopoeia. V. 4. London; 2018; Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. Tokyo; 2006; Государственная фармакопея Республики Беларусь. II изд. Т. 2. Молодечно; 2016; United States Pharmacopeia. USP41-NF36. Rockville; 2024; Indian Pharmacopoeia. New Delhi; 2010; Государственная фармакопея Республики Казахстан. Астана; 2015.

[4] https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx

[5] ФС.2.5.0096.18 Термопсиса ланцетного трава. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

Таблица 1. *Лекарственные растительные препараты на основе термопсиса ланцетного травы, зарегистрированные на территории Российской Федерации*

Table 1. *Russian pharmaceutical market of Thermopsis lanceolata R. Br. herb preparations*

Торговое наименование *Trade name*	**Международное непатентованное наименование** *International non-proprietary name*	**Лекарственная форма** *Dosage form*	**Производитель** *Company*
Термопсиса сироп с солодкой *Thermopsis syrup with licorice*	Термопсиса ланцетного экстракт жидкий, солодки корней экстракт сухой, калия бромид, натрия бензоат, аммония хлорид *Thermopsis lanceolata liquid extract, licorice roots dry extract, potassium bromide, sodium benzoate, ammonium chloride*	Сироп *Syrup*	ЗАО «ВИФИТЕХ» *VIFITEH*
Амтерсол® *Amtersol®*	Аммония хлорид+Калия бромид+Натрия бензоат+Солодки корней экстракт+ Термопсиса ланцетного травы экстракт *Ammonium chloride+Potassium bromide+Licorice root extract+Thermopsis lanceolata herb extract*	Сироп *Syrup*	ООО «Дансон-РУ» *Danhson-RU*
Коделак® Бронхо *Codelac® Broncho*	Амброксол+Натрия гидрокарбонат+Натрия глицирризинат+Термопсиса ланцетного травы экстракт *Ambroxol+Sodium hydrocarbonate+Sodium benzoate+Sodium glycyrrhizinate+Thermopsis lanceolata herb extract*	Таблетки *Tablets*	АО «Отисифарм Про» *OTCPharm Pro*
Микстура от кашля для взрослых сухая *Dry cough mixture for adults*	Аммония хлорид+Натрия бензоат+Натрия гидрокарбонат+Солодки корней экстракт+ Термопсиса ланцетного травы экстракт *Ammonium chloride+Sodium benzoate+Sodium hydrocarbonate+Licorice root extract+ Thermopsis lanceolata herb extract*	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь *Powder for oral solution*	ОАО «Ивановская фармацевтическая фабрика»; ЗАО «ФП Мелиген»; ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»; ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»; ЗАО «ВИФИТЕХ»; ООО «ЛЮМИ» *Ivanovo Pharmaceutical Factory; FP Meligen; Moscow Pharmaceutical Factory; Tula Pharmaceutical Factory; VIFITEH; LUMI*
Таблетки от кашля; «Термопсол®» таблетки от кашля; Таблетки от кашля «Реневал» *Cough tablets; Thermopsol® cough tablets; Renewal cough tablets*	Термопсиса ланцетного трава+[Натрия гидрокарбонат] *Thermopsis lanceolata herb+[Sodium hydrocarbonate]*	Таблетки *Tablets*	ООО «Формула-ФР»; ЗАО «ВИФИТЕХ»; ООО «ЮжФарм»; ООО «Микфетин»; ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм»; АО «ПФК Обновление»; АО «Татхимфармпрепараты»; АО «Усолье-Сибирский химфармзавод»; ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ»; ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика» *Formula-FP; VIFITEH; YuzhPharm; Mikfetin; Pharmstandard-Tomskhimpharm; PFK Renewal; Tatchempharmpreparaty; Usolie-Sibirskoye Chimpharmzavod; DALKHIMPHARM; Moscow Pharmaceutical Factory*

Таблица составлена авторами по данным Государственного реестра лекарственных средств / The table was adapted by the authors from the State Register of Medicines

К основным преимуществам титриметрического определения можно отнести относительную простоту и доступность. Однако такой способ стандартизации является недостаточным в случае стандартизации ЛРС, морфологические группы которого содержат сильнодействующие биологически активные соединения с различающейся активностью и токсичностью.

Другим методом, используемым в анализе алкалоидов термопсиса, является ***спектрофотометрия (СФМ)***. Прямая спектрофотометрия позволяет количественно определить содержание цитизина и термопсина благодаря способности алкалоидов поглощать свет в ультрафиолетовой области спектра. Максимумы поглощения цитизина и термопсина близки: максимумы поглощения цитизина отмечены при длине волны 240–250 и 305–310 нм, а термопсин имеет сходный спектр с незначительными батохромными и гипсохромными сдвигами [16]. Для повышения селективности и чувствительности анализа применяются реакции алкалоидов с кислыми красителями (например, бромтимоловый синий) с образованием устойчивых окрашенных ион-ассоциатов, которые экстрагируются в органическую фазу [16]. Преимуществами СФМ можно назвать относительную простоту и быстроту

анализа, доступность оборудования, высокую чувствительность. Недостатками, как и в титриметрии, является невозможность дифференциации индивидуальных соединений (определяют сумму алкалоидов), длительная пробоподготовка, наложение спектров других соединений и неспецифичность реакций с красителями. В современной лабораторной практике данный метод используется чаще в качестве экспресс-скрининга, а в арбитражном анализе предпочтение отдается хроматографическим методам, обеспечивающим необходимую селективность [17].

Для полноценной оценки качества, особенно с точки зрения стандартизации отдельных биологически активных веществ, классические методы анализа должны дополняться современными селективными инструментальными методами высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)[6].

Тонкослойная хроматография (ТСХ). Метод основан на разделении сложной смеси компонентов экстракта термопсиса за счет их различной способности к сорбции на неподвижной фазе и десорбции подвижной фазой (системой растворителей). Идентификация термопсина и цитизина возможна благодаря их поглощению УФ-излучения и дальнейшей визуализации на пластинке с флуоресцентным индикатором в виде темных пятен на зеленом флуоресцирующем фоне. Для повышения специфичности в качестве раствора для обработки пластинки используется реактив Драгендорфа [18].

Для полуколичественного анализа применим метод высокоэффективной ТСХ с денситометрическим детектированием (ВЭТСХ-денситометрия). После хроматографического разделения и обработки пластинки реактивом Драгендорфа проводится сканирование в денситометре. Интенсивность сигнала (площадь пика) пропорциональна количеству вещества в зоне адсорбции, что позволяет оценить содержание цитизина или термопсина по калибровочному графику [19].

ТСХ представляет собой незаменимый скрининговый и качественный метод для стандартизации травы термопсиса [20]. Его ключевыми преимуществами являются наглядность и возможность прямого сравнения многих образцов. Для полуколичественного определения индивидуальных алкалоидов метод ТСХ-денситометрии представляется хорошей альтернативой ВЭЖХ, однако для арбитражного анализа и получения более точных и воспроизводимых результатов метод ВЭЖХ более предпочтителен.

Капиллярный электрофорез. Смесь алкалоидов разделяют за счет образования при подкислении положительных ионов, мигрирующих к катоду с разной скоростью в зависимости от размера частицы (молекулы), ее заряда и гидрофобности. Для проведения анализа не требуются дорогостоящие реактивы, скорость разделения составляет 15 мин [21]. Основными недостатками метода по сравнению с ВЭЖХ являются относительно низкая чувствительность и производительность, а также сложность проведения анализа при рутинном контроле.

Иммуноферментный анализ (ИФА) — высокоспецифичный метод, основанный на реакции «антиген–антитело». В качестве антигена выступает молекула конкретного алкалоида (например, цитизина) [22, 23]. Алкалоид конъюгируют с белком-носителем и иммунизируют животных для получения специфических антител. Специфические антитела, иммобилизованные на планшете, избирательно связывают только целевой алкалоид из образца. Связывание детектируется вторичными антителами, меченными ферментом (например, пероксидазой хрена), который катализирует окрашивание субстрата. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации определяемого алкалоида [24, 25]. К преимуществам метода можно отнести высокую специфичность и чувствительность, к недостаткам — непригодность для анализа многокомпонентных смесей и высокую стоимость. Метод мог бы найти применение в научных лабораториях, проводящих узкоспециализированные исследования, например по изучению динамики накопления конкретного алкалоида в растении в ответ на различные воздействия без учета остальных компонентов смеси. Однако для стандартизации лекарственного растительного сырья метод малопригоден.

Высокоэффективная жидкостная хроматография основана на разделении компонентов сложной смеси за счет их взаимодействия с подвижной и неподвижной фазами при прохождении образца через хроматографическую колонку. В анализе алкалоидов, как правило, используется обращенно-фазовая ВЭЖХ [26]. После очистки от балластных веществ метод ВЭЖХ позволяет разделить и количественно определить основные алкалоиды травы и семян термопсиса (термопсин, пахикарпин, цитизин

[6] Чайковская ДЛ, Гавриченкова СС. Медицинские аспекты химического производства таблеток от кашля с термопсисом. В кн.: *Химия и жизнь.* Новосибирск: Золотой колос; 2022. С. 452–8.

и др.), что является основным преимуществом метода [27]. Относительная погрешность метода, как правило, не превышает 2%. К преимуществам метода ВЭЖХ относят высокую чувствительность и возможность полной автоматизации. С использованием ВЭЖХ можно установить содержание не только суммы, но и основных индивидуальных алкалоидов (например, термопсина или цитизина), контролируя тем самым стабильность фармакологического действия лекарственных препаратов, содержащих лекарственное растительное сырье термопсиса. Метод ВЭЖХ используется в научной деятельности для поиска новых биологически активных соединений в термопсисе ланцетном и близкородственных видах [13, 26–29].

Для наглядности информация о методах анализа алкалоидов травы термопсиса ланцетного представлена в *таблице 2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Титриметрия может использоваться в фармакопейном анализе и рутинном контроле, но не обеспечивает полноценной оценки качества травы термопсиса ланцетного; методы ТСХ и СФМ применимы в экспресс-скрининге; КЭ и ИФА не нашли практического применения в рутинном анализе многокомпонентных смесей и могут быть использованы только для узкопрофильных исследований. Для селективного и точного количественного определения индивидуальных алкалоидов

Таблица 2. *Сравнительная характеристика методов анализа алкалоидов термопсиса*

Table 2. *Comparison of analytical methods for Thermopsis alkaloids*

Метод анализа *Method*	**Принцип метода** *Principles*	**Преимущества** *Advantages*	**Недостатки** *Disadvantages*	**Основная сфера применения** *Primary use*
Титриметрия *Titrimetry*	Экстракция, очистка, кислотно-основное титрование суммы алкалоидов *Extraction, purification, acid-base titration*	• Простота; • доступность • *Simplicity;* • *availability*	• Невозможность определения отдельных алкалоидов; • трудоемкость и длительность анализа; • нечеткий переход окраски в конечной точке титрования; • недостаточная специфичность; • использование токсичных растворителей • *Inability to identify certain alkaloids;* • *labour intensity and duration of an analysis;* • *lack of specificity;* • *use of toxic solvents*	Рутинный анализ, фармакопейный контроль качества *Routine analysis, pharmacopoeial quality control*
Спектрофотометрия *Spectrophotometry*	Измерение поглощения в видимой области спектра алкалоидами или их окрашенными комплексами с красителями *Absorption measurement by alkaloids/ alkaloid-colourant complexes in the visible spectrum*	• Относительная простота; • относительная доступность; • высокая чувствительность • *Relatively simple;* • *relatively affordable;* • *highly sensitive*	• Не позволяет определять отдельные алкалоиды; • высокие требования к пробоподготовке; • высокая погрешность измерений • *Individual alkaloids not identifiable;* • *high sampling requirements;* • *inaccuracy of measurements*	Экспресс-скрининг; научные исследования *Express screening; scientific research*
Тонкослойная хроматография, высокоэффективная тонкослойная хроматография с денситометрическим детектированием *Thin-layer chromatography, thin-layer chromatography-densitometry*	Разделение на хроматографической пластинке смеси алкалоидов; идентификация после обработки реактивом Драгендорфа; полуколичественное определение денситометром *Separation of mixed alkaloids on a chromatographic plate; identification after treating with Dragendorff's reagent*	• Наглядность; • возможность одновременного сравнения нескольких образцов; • высокая селективность; • доступная альтернатива ВЭЖХ • *Good visualisation;* • *simultaneous comparison of several samples;* • *highly selective;* • *an affordable alternative to high-performance liquid chromatography*	• Недостаточная точность количественного определения по сравнению с ВЭЖХ; • трудоемкость денситометрического сканирования • *Lack of assay precision compared to high-performance liquid chromatography;* • *labour-intensive densitometry*	Качественный и полуколичественный анализ; экспресс-скрининг *Qualitative and semi-quantitative analysis; express screening*

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Метод анализа *Method*	**Принцип метода** *Principles*	**Преимущества** *Advantages*	**Недостатки** *Disadvantages*	**Основная сфера применения** *Primary use*
Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) *High-performance liquid chromatography*	Высокоселективное разделение в колонке с обращенной фазой с УФ или масс-спектрометрическим детектированием *Highly selective separation in the reverse phase column with UV- or mass spectrometry detection*	• Высокая селективность, точность и чувствительность; • возможность определения индивидуальных алкалоидов; • возможность разделения сложных смесей *• Highly selective, precise and sensitive;* *• individual alkaloids are identifiable;* *• chemical compounds can be separated*	• Высокая стоимость оборудования; • необходимость очистки испытуемого образца *• High equipment cost;* *• test sample requires purification*	Научные исследования; арбитражный анализ; разработка новых лекарственных препаратов *Scientific research; arbitration analysis; development of new medicinal products*
Капиллярный электрофорез *Capillary electrophoresis*	Разделение заряженных частиц (алкалоидов) в капилляре под действием высокого напряжения *Separation of charged particles (alkaloids) in a capillary under high voltage*	• Высокая эффективность разделения; • высокая скорость анализа; • малый расход реактивов *• Highly efficient separation;* *• high-speed analysis;* *• low expense of reagents*	• Относительно низкая чувствительность; • меньшая воспроизводимость по сравнению с ВЭЖХ; • недостаточная распространенность в рутинном анализе *• Relatively low sensitivity;* *• lower reproducibility compared to high-performance liquid chromatography;* *• uncommon in the routine analysis*	Научные исследования *Scientific research*
Иммуноферментный анализ *Enzyme-linked immunosorbent assay*	Высокоспецифичное определение на основе реакции антиген–антитело для конкретного алкалоида (например, цитизина) *Highly-specific determination based on antigen-antibody reaction for a given alkaloid (e.g., cytisine)*	• Высокая специфичность и чувствительность; • возможность одновременного скрининга большого количества образцов *• Highly-specific and sensitive;* *• multiple samples can be used simultaneously*	• Непригодность для анализа многокомпонентных смесей; • крайне высокая стоимость; • непригодность для рутинных анализов *• Not applicable in complex compounds;* *• extremely high cost;* *• not suitable for routine analysis*	Научные исследования *Scientific research*

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

травы термопсиса ланцетного наилучшим методом является ВЭЖХ, для полуколичественного определения — ВЭТСХ-денситометрия.

Разработка и внедрение ВЭЖХ-методики анализа алкалоидов термопсиса ланцетного в фармакопейную практику позволит дополнить контроль суммарного содержания алкалоидов анализом индивидуальных соединений, что соответствует общемировым тенденциям стандартизации сильнодействующего ЛРС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горелов АВ, Орлова СН, Усенко ДВ и др. Результаты Всероссийского многоцентрового исследования применения комбинированного препарата Коделак® Бронхо у пациентов с продуктивным кашлем. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2024;13(4):139–49. Gorelov AV, Orlova SN, Usenko DV, et al. The results of the All-Russian multicenter study of the use of the antitussive drug Codelac®Broncho in patients with productive cough. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2024;13(4):139–49 (In Russ.). https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-4-139-149
2. Kakhramanova SD, Bokov DO, Rendyuk TD, et al. Evaluation of the nomenclature of herbal expectorants on Russian pharmaceutical market: current status and future prospects. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020;11(6):196–205. EDN: SREGOQ
3. Liu CF, Tan JG, Wu XY, et al. Isoflavones and stilbenes with antifungal activities from the seeds of *Thermopsis lanceolata* R. Br. *J Agric Food Chem.* 2025;73(19):12014–25. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c00617
4. Namdar D, Mulder PP, Ben-Simchon E, et al. New analytical approach to quinolizidine alkaloids and their assumed

biosynthesis pathways in lupin seeds. *Toxins*. 2024;16(3):163. https://doi.org/10.3390/toxins16030163
5. Ning F, Zhu H, Yan H, et al. Separation and purification of quinolyridine alkaloids from seeds of *Thermopsis lanceolata* R. Br. by conventional and pH-zone-refining counter-current chromatography. *J Sep Sci*. 2023;46(16):2300053. https://doi.org/10.1002/jssc.202300053
6. Оковитый СВ, Марьюшкина ВС, Суханов ДС, Селизарова НО. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(12):41–5. Okovity SV, Mar'yushkina VS, Sukhanov DS, Selizarova NO. Pharmacological approaches to the rational choice of combined mucoactive drugs. *Lechaschy Vrach*. 2020;(12):41–5 (In Russ.). https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.33.009
7. Abdiniyazova GJ, Madiyarova NO. Medicinal value of plants *Thermopsis alterniflora* Regel &Scmalsh. *Journal of Modern Educational Achievements*. 2023;5(5):498–501.
8. Dorjee T, Gao F, Zhou Y. The complete chloroplast genome of *Thermopsis lanceolata*: genome structure and its phylogenetic relationships within the family *Fabaceae*. *Mitochondrial DNA Part B*. 2022;7(12):2076–80. https://doi.org/10.1080/23802359.2022.2154623
9. Олейникова ТА. Региональный фармацевтический рынок отхаркивающих лекарственных препаратов: структура и оценка доступности. *Региональный вестник*. 2020;(3):85–7. Oleynikova TA. Regional pharmaceutical market of expectorant drugs: Structure and availability assessment. *Regional Bulletin*. 2020;(3):85–7 (In Russ.). EDN: ZYZWRY
10. Рябова ОА. Препараты растительного происхождения, обладающие противокашлевым действием, в ассортименте аптек Иркутской области. В кн.: *Природные соединения и здоровье человека*. Иркутск; 2020. С. 127–30. Ryabova OA. Plant preparations with antitussive effect in the range of pharmacies in the Irkutsk region. In: *Natural compounds and human health*. Irkutsk; 2020. P. 127–30 (In Russ.). EDN: PPNOME
11. Grudzinskaya LM, Gemejiyeva NG, Karzhaubekova ZZ. The Kazakhstan medicinal flora survey in a leading families volume. *Bulletin of Karaganda University*. 2020;100(4):39–51. https://doi.org/10.31489/2020bmg4/39-51
12. Wu XY, Tan JG, Liu CF, et al. Chemical constituents of the herb of *Thermopsis lanceolata* R. Br. and their stimulation of seed germination of *Triticum aestivum* L. *Phytochemistry*. 2025;236:114512. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2025.114512
13. Zhang P, An Q, Yi P, et al. Thermlanseedlines A–G, seven thermopsine-based alkaloids with antiviral and insecticidal activities from the seeds of *Thermopsis lanceolata* R. Br. *Fitoterapia*. 2022;158:105140. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2022.105140
14. Zhang P, Zou JB, An Q, et al. Two new cytisine-type alkaloids from the seeds of *Thermopsis lanceolata*. *J Asian Nat Prod Res*. 2022;24(12):1141–9. https://doi.org/10.1080/10286020.2021.2020759
15. Wang X, Yang J, Huang P, et al. Cytisine: state of the art in pharmacological activities and pharmacokinetics. *Biomed Pharmacother*. 2024;171:116210. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116210
16. Bucci AM, Bustos AY, Frias MDLA, Ledesma AE. Characterization of interaction between low-density lipoprotein (LDL) and alkaloid N-methyl cytisine: The potential protective effect on lipid oxidation. *Chemistry Select*. 2025;10(7):e202402990. https://doi.org/10.1002/slct.202402990
17. Peng H, Yang F, Luo Y, et al. Identification and content determination of toxic alkaloids in *Aconitum brachypodum*. *Matrix Sci Pharma*. 2023;7(1):17–21. https://doi.org/10.4103/mtsp.mtsp_6_23
18. Gadhvi K, Modi K, Shah M. Quantitative analysis of cytisine in Thermopsis alterniflorae using high-performance thin-layer chromatography. *Int J Curr Pharm Res*. 2023;15(2):33–5. https://doi.org/10.22159/ijcpr.2023v15i2.2087
19. Моргунов ИМ, Антонова НП, Шефер ЕП и др. Применение метода ВЭТСХ-денситометрии в количественном определении суммы алкалоидов термопсиса экстракта сухого. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2):173–83. Morgunov IM, Antonova NP, Shefer EP, et al. Determination of the total alkaloid content of thermopsis dry extract by HPTLC-densitometry. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2):173–83 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-446
20. Ibrayev MK, Nurkenov OA, Rakhimberlinova ZB, et al. Synthesis, properties and spatial structure of 4-[(3, 5-Dimethyl-1, 2-oxazol-4-yl) sulfonyl] cytosine. *Plants*. 2022;12(1):137. https://doi.org/10.3390/plants12010137
21. Сандрюхина МВ, Никитина ТГ. Определение содержания хинолизидиновых алкалоидов в семенах люпина дикорастущего и термопсиса ланцетного методами капиллярного электрофореза и ВЭЖХ. В кн.: *Разработка лекарственных средств — традиции и перспективы*. Томск; 2021. С. 60–62. Sandryukhina MV, Nikitina TG. Determination of quinolizidine alkaloids in wild lupine and lanceolate Thermopsis seeds by capillary electrophoresis and HPLC. In: *Drug development: Traditions and prospects*. Tomsk; 2021. P. 60–62 (In Russ.).
22. Yang Y, Hu L, Chen T, et al. Chemical and biological investigations of antiviral agents against plant viruses conducted in China in the 21st century. *Genes*. 2024;15(12):1654. https://doi.org/10.3390/genes15121654
23. Yuan S, Ibrahim IAA, Ren R. Anti-urolithiatic activity of daidzin in ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Appl Biochem Biotechnol*. 2023;195(2):905–18. https://doi.org/10.1007/s12010-022-04124-y
24. Bandopadhyay R, Rathod SSS, Mishra A. Enzyme-linked immunosorbent assay. In: *Analysis of naturally occurring food toxins of plant origin*. CRC Press; 2022. P. 215–44.
25. Li X, Guo L, Sun M, et al. Broad-specificity immunochromatographic strip assay for alkaloids: From hapten design to antibody recognition. *Anal Chem*. 2025;97(34):18509–18. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5c02224
26. Jia X, Zhang H, Jiang X, et al. Profiling and quantitation of alkaloids in different parts of *Sophora* alopecuroides L. extracts by high-performance liquid chromatography with electrospray ionisation ion mobility spectrometry detection. *Phytochem Anal*. 2021;32(6):1003–10. https://doi.org/10.1002/pca.3042
27. Hoyer C, Ostermann AI, Kappenstein O. Validation of multi-analyte methods for the determination of quinolizidine alkaloids in food and feed with LC-MS/MS–results of a collaborative method validation study. In: *11th International Symposium on recent advances in food analysis*. Prague; 2024.
28. Nowak K, Szpot P, Zawadzki M, Chłopaś-Konowałek A. Method for determination of cytisine in post-mortem biological matrices and its application to two forensic cases. *Forensic Toxicol*. 2025;43(2):385–94. https://doi.org/10.1007/s11419-024-00710-3
29. Terzi H, Yıldız M, Yıldız SH, et al. Organ-specific antioxidant capacities and cytotoxic effects of *Thermopsis turcica* extracts in breast cancer. *İstanbul J Pharm*. 2024;54(1):80–8. https://doi.org/10.26650/IstanbulJPharm.2024.1354832

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *С.Д. Кахраманова* — работа с источниками литературы, написание текста рукописи, формулировка выводов; *С.Д. Алиджанова* — работа с источниками литературы; *Н.П. Антонова* — концепция работы, участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *С.С. Прохватилова* — работа с источниками литературы, участие в формулировании выводов; *Е.П. Шефер* — участие в формулировании выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Sabina D. Kakhramanova* analysed literature data, drafted the manuscript, and formulated conclusions. *Sultana D. Alidzhanova* analysed literature data. *Natalia P. Antonova* conceptualised the study, participated in formulating conclusions, and approved the final version for publication. *Svetlana S. Prokhvatilova* analysed literature data and participated in formulating conclusions. *Elena P. Shefer* participated in formulating conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Антонова Наталия Петровна, канд. биол. наук / **Natalia P. Antonova**, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7818-5303
Кахраманова Сабина Джейхуновна, канд. фарм. наук / **Sabina D. Kakhramanova**, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8160-7829
Алиджанова Султана Джумалиевна / **Sultana D. Alidzhanova**
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-9988-8931
Прохватилова Светлана Степановна, канд. фарм. наук / **Svetlana S. Prokhvatilova**, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3278-1994
Шефер Елена Павловна, канд. фарм. наук / **Elena P. Shefer**, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8389-4799

Поступила 26.09.2025
После доработки 17.11.2025
Принята к публикации 10.12.2025

Received 26 September 2025
Revised 17 November 2025
Accepted 10 December 2025

УДК 582.948.2:615.07
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711
Оригинальная статья | Original article

Check for updates
CC BY 4.0

В.В. Величко[1] ✉,
Д.Н. Оленников[2],
Е.Д. Олешко[1],
К.И. Ершов[1,3],
Д.С. Круглов[1],
К.А. Кошлич[1]

Пирролизидиновые алкалоиды растений семейства *Boraginaceae* и оценка безопасности их применения по критерию острой токсичности

[1] *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр-т, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Российская Федерация*

[2] *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Сахьяновой, д. 6, г. Улан-Удэ, 670047, Российская Федерация*

[3] *Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Арбузова, д. 6, г. Новосибирск, 630117, Российская Федерация*

✉ ***Величко Виктория Владимировна***; velichkvik@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Растения семейства бурачниковые (*Boraginaceae*) *Pulmonaria mollis*, *Nonea rossica*, *Onosma simplicissima* и *Cynoglossum officinale* широко распространены на территории Российской Федерации и могут являться источниками лекарственных средств, обладающих противомикробными, противоанемическими, антикоагулянтными свойствами. В настоящее время данные растения не являются официнальными, что может быть связано с содержанием в них пирролизидиновых алкалоидов, способных вызывать гепатотоксические эффекты.
ЦЕЛЬ. Оценка безопасности применения растений семейства *Boraginaceae* по критерию острой токсичности и содержанию пирролизидиновых алкалоидов.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве объектов исследования использовали высушенные надземные части растений *Pulmonaria mollis*, *Nonea rossica*, *Onosma simplicissima* и *Cynoglossum officinale*, заготовленные в период цветения. Состав и содержание алкалоидов в спиртовых извлечениях определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детектированием с ионизацией электрораспылением. Определение острой токсичности проводили на 102 половозрелых мышах обоего пола стока CD-1 весом 24,0±2,0 г в возрасте 12 нед., полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Животным однократно внутрижелудочно вводили сухие экстракты изучаемых видов сырья, растворенные в дистиллированной воде, в дозе 5 г/кг.
РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено отсутствие пирролизидиновых алкалоидов в траве *P. mollis*, наличие их следовых количеств (0,01 мкг/г) в листьях *P. mollis*. В других изученных видах растений обнаружены пирролизидиновые алкалоиды — энантиомеры интермедина и ликопсамина и их производные: в траве *O. simplicissima* — 1,07±0,03 мкг/г, в траве *N. rossica* — 8,25±0,08 мкг/г, в траве *C. officinale* — 676,3±7,4 мкг/г. По результатам оценки острой токсичности сухие экстракты из травы и листьев *P. mollis*, травы *N. rossica* и травы *O. simplicissima* отнесены к 5 классу токсичности, экстракт из травы *C. officinale* — к 4 классу токсичности.
ВЫВОДЫ. Извлечения из травы и листьев *P. mollis* в исследуемых дозах являются нетоксичными, для извлечений из травы *O. simplicissima* и *N. rossica* необходимо проведение дальнейших исследований для определения токсичности при длительном применении. Извлечения из травы *C. officinale* токсичны и не могут использоваться для внутреннего применения.

© В.В. Величко, Д.Н. Оленников, Е.Д. Олешко, К.И. Ершов, Д.С. Круглов, К.А. Кошлич, 2025

Ключевые слова: медуница мягкая; нонея русская; оносма простейшая; чернокорень лекарственный; *Pulmonaria mollis*; *Nonea rossica*; *Onosma simplicissima*; *Cynoglossum officinale*; ВЭЖХ; алкалоиды; острая токсичность; безопасность; пирролизидины

Для цитирования: Величко В.В., Оленников Д.Н., Олешко Е.Д., Ершов К.И., Круглов Д.С., Кошлич К.А. Пирролизидиновые алкалоиды растений семейства *Boraginaceae* и оценка безопасности их применения по критерию острой токсичности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(6):701–711. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Viktoriya V. Velichko[1] ✉,
Daniil N. Olennikov[2],
Egor D. Oleshko[1],
Konstantin I. Yershov[1,3],
Dmitriy S. Kruglov[1],
Ksenia A. Koshlich[1]

Pyrrolizidine Alkaloids of *Boraginaceae* Family and Safety Assessment of Acute Toxicity

[1] *Novosibirsk State Medical University, 52 Krasny Ave., Novosibirsk 630091, Russian Federation*

[2] *Institute of General and Experimental Biology, 6 Sakhyanova St., Ulan-Ude 670047, Russian Federation*

[3] *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of Institute of Cytology and Genetics, 6 Arbuzov St., Novosibirsk 630117, Russian Federation*

✉ ***Viktoriya V. Velichko***; *velichkvik@rambler.ru*

ABSTRACT

INTRODUCTION. Plants of *Boraginaceae* family (Pulmonaria mollis, Nonea rossica, Onosma simplicissima, and Cynoglossum officinale) are widespread over the Russian Federation and are promising sources of phytomedicines with important pharmacological properties, such as antimicrobial, antianaemic, anticoagulant etc. Currently, *Boraginaceae* are not classified as officinal plants, presumably due to pyrrolizidine alkaloids (PA) that can cause hepatotoxic effect.

AIM. This study aimed to assess safety using *Boraginaceae* plants based on acute toxicity and content of pyrrolizidine alkaloids.

MATERIALS AND METHODS. The research objects were dried herbs of *Pulmonaria mollis, Nonea rossica, Onosma simplicissima,* and *Cynoglossum officinale*, collected from flowering plants in Novosibirsk region over 2023–2024. The composition and amount of alkaloids in alcohol extracts were determined by high-performance liquid chromatography with diode array and mass-spectrometry detection with electrospray ionisation. Acute toxicity was tested *in vivo* in 102 mature male and female CD-1 mice weighing 24.0±2.0 g, aged 12 weeks, taken from Conventional Animal Vivarium of Scientific Center of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. The animals received a single dose of dried study extracts diluted in distilled water at 5 g/kg.

RESULTS. The absence of PA in *P. mollis* herb was established, alongside with its trace amounts (0.01 μg/g) in *P. mollis* leaves. In other studied plant species, PA, such as enantiomers of intermedine, lycopsamine and their derivatives were found: *O. simplicissima* herb — 1.07±0.03 μg/g, *N. rossica* herb — 8.25±0.08 μg/g; in *C. officinale* herb — 676.3±7.4 μg/g. Assessed acute toxicity made it possible to classify dry extracts from *P. mollis* herbs and leaves, *N. rossica* herb and *O. simplicissima* herb as toxicity class 5, and *C. officinale* herb as toxicity class 4.

CONCLUSIONS. Study doses of extracts taken from herbs and leaves of *P. mollis* are non-toxic. For extracts from *O. simplicissima* and *N. rossica* herb, further research is relevant to determine toxicity in prolonged use. Extracts from *C. officinale* herb are toxic and cannot be used *per os*.

Keywords: *Pulmonaria mollis*; *Nonea rossica*; *Onosma simplicissima*; *Cynoglossum officinale*; HPLC; alkaloids; acute toxicity; safety; pyrrolizidines

For citation: Velichko V.V., Olennikov D.N., Oleshko E.D., Yershov K.I., Kruglov D.S., Koshlich K.A. Pyrrolizidine alkaloids of *Boraginaceae* family and safety assessment of acute toxicity. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(6):701–711. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

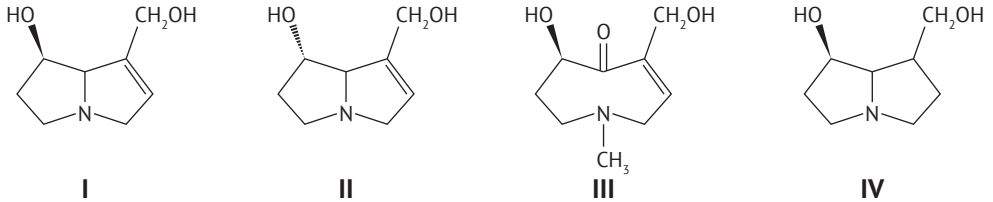
ВВЕДЕНИЕ

Семейство бурачниковые (*Boraginaceae*), по данным Angiosperm Phylogeny Group IV (APG IV) (цит. по [1]), объединяет 90 родов и насчитывает около 1700 видов растений, произрастающих по всему миру, в основном в Европе и Азии. Растения данного семейства содержат нафтохиноны, флавоноиды, терпеноиды, фенилпропаноиды и другие биологически активные соединения [1–3], обладающие различными видами фармакологической активности, в том числе противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, антиагрегантной [4, 5]. Изучение растений семейства *Boraginaceae* является актуальным с точки зрения возможности их применения в фармакологии и косметологии.

На территории Западной Сибири встречаются представители нескольких триб семейства *Boraginaceae*, которые имеют обеспеченную сырьевую базу [6]. Из представителей трибы *Borageineae* широкое распространение имеют медуница мягкая (*Pulmonaria mollis* Wulf. ex Hornem.) и нонея русская (*Nonea rossica* Steven), из трибы *Lithospermeae* — оносма простейшая (*Onosma simplicissima* L.), из трибы *Cynoglossinae* — чернокорень лекарственный (*Cynoglossum officinale* L.) [7, 8]. Растения рода *Pulmonaria* используют в народной и доказательной медицине ряда стран в качестве противовоспалительных и отхаркивающих средств [9]. Представители рода *Nonea* оказывают антикоагулянтное [10], противовоспалительное, противомикробное, противогрибковое действие, ингибируют ацетилхолинэстеразу [11]. Растения рода *Onosma* применяют в качестве противовоспалительных, противомикробных и антиоксидантных средств [12]. *C. officinale* также используют в народной медицине: извлечения из корней — чаще наружно в качестве кровоостанавливающего, антибактериального, обезболивающего и противовоспалительного средства, настой травы или спиртовую настойку принимают внутрь при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, кашле, кровохарканий, гнойных инфекциях и мышечных судорогах. В гомеопатии используется извлечение из свежего цветущего растения при диарее, судорогах и суставных болях [10, 13].

Для растений семейства бурачниковые характерно накопление пирролизидиновых алкалоидов (ПА), потенциально оказывающих токсическое действие на организм [10]. По химической природе ПА делят на 4 группы: ретронецин (I), гелиотридин (II), отонецин (III) и платинецин (IV). Структура и количественное содержание алкалоидов у разных представителей семейства *Boraginaceae* варьирует в широком диапазоне [14], что, в свою очередь, определяет степень выраженности токсических проявлений или их отсутствие.

Наличие алкалоидов в *C. officinale* является основанием запрета использовать все части растения в составе биологически активных добавок к пище[1]. Известны случаи гибели сельскохозяйственных животных при поедании *C. officinale* [15], что связано с высоким содержанием в различных частях растения ПА подгруппы гелиотридина [10, 16–18]. В то же время траву бурачника лекарственного (*Borago officinalis* L.) в некоторых странах выращивают как овощную культуру и широко используют в пищу [19].



I II III IV

[1] Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», Приложение № 7 «Перечень растений и продуктов их переработки, объектов животного происхождения, микроорганизмов, грибов и биологически активных веществ, запрещенных для использования в составе биологически активных добавок к пище в связи с содержанием психотропных, наркотических, сильнодействующих или ядовитых веществ».

В настоящее время *P. mollis*, *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale* в Российской Федерации не являются официнальными видами. Тем не менее для этих и некоторых других представителей семейства бурачниковые проведены фитохимические исследования, определены различные метаболиты [4, 20], представляющие интерес как биологически активные соединения, установлены их фармакологические свойства [5]. Выбранные для изучения растения по данным скрининговых исследований [21] представляют интерес для разработки новых фитопрепаратов. Вместе с тем наличие характерных для этого семейства ПА, которые могут оказывать гепатотоксическое действие [22], свидетельствует о необходимости предварительной оценки токсикологических исследований.

Цель работы — оценка безопасности применения растений семейства *Boraginaceae* по критерию острой токсичности и содержанию пирролизидиновых алкалоидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Лекарственное растительное сырье. В качестве объектов исследования *(табл. 1)* были выбраны высушенные надземные части *P. mollis*, *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale*, заготовленные в период цветения и вегетации производящих растений на территории Новосибирской области в 2023–2024 гг.

Приготовление экстракта. Сухие экстракты получали в соответствии с подобранными ранее технологическими параметрами [23, 24]: сырье измельчали до частиц размера 3 мм, помещали в колбу и заливали 70% спиртом этиловым в соотношении 1:20 (г:мл). Колбу с присоединенным обратным холодильником выдерживали на водяной бане при температуре 55 °C 60 мин, охлаждали при непрерывном перемешивании в течение 60 мин. После охлаждения экстракт фильтровали, удаляли экстрагент конвективной сушкой при температуре 30–40 °C.

Стандартные образцы. Реактивы производства BioCrick Co., Ltd. (Китай): 7-ацетиликопсамин (кат. № BCN2000, ⩾98%), *N*-оксид 7-О-ацетиликопсамина (кат. № BCN8935, ⩾98%); реактивы по каталогу Sigma-Aldrich: ликопсамин (кат. № PHL89726, ⩾95%), *N*-оксид ликопсамина (кат. № PHL83447, ⩾90%); реактивы производства MedChemExpress (США): интермедин (кат. № HY-113845, ⩾99,0%), интермедин

Таблица 1. *Характеристика источников лекарственного растительного сырья*

Table 1. *Herbal raw material sources*

Наименование сырья *Herb raw material*	Дата сбора, фенофаза *Date of collection, phenophase*	Место произрастания *Place of growth*		
		Описание *Description*	Координаты *Coordinates*	
			Широта *Latitude*	Долгота *Longitude*
Медуницы мягкой трава *Pulmonarie mollis herba*	15.05.2024 цветение *flowering*	Под пологом березового колка в окрестностях д. Козловка Венгеровского р-на Новосибирской обл. *Novosibirsk region, Vengerovo district, surroundings of Kozlovka village, birch grove*	55°60'	76°94'
Медуницы мягкой листья *Pulmonarie mollis folia*	20.07.2024 вегетация *vegetation*	Под пологом березового колка в окрестностях д. Козловка Венгеровского р-на Новосибирской обл. *Novosibirsk region, Vengerovo district, surroundings of Kozlovka village, birch grove*	55°60'	76°94'
Нонеи русской трава *Noneae rossicae herba*	18.07.2023 цветение *flowering*	Остепненный луг в окрестностях с. Воробьево Колыванского р-на Новосибирской обл. *Novosibirsk region, Kolyvan district, surroundings of Vorobyevo village, steppe meadow*	55°31'	82°57'
Оносмы простейшей трава *Onosmae simplicissimae herba*	28.06.2023 цветение *flowering*	Каменистый склон реки Шипуниха в 1,5 км на восток от ж/д станции Ложок Искитимского р-на Новосибирской обл. *Novosibirsk region, Iskitim district, 1.5 km to the east of Lozhok railway station, rocky slope of the Shipunikha river*	54°34'	83°21'
Чернокорня трава *Cynoglossi officinali herba*	28.06.2023 цветение *flowering*	Обочина проселочной дороги в 1,5 км на восток от ж/д станции Ложок Искитимского р-на Новосибирской обл. *Novosibirsk region, Iskitim district, 1.5 km to the east of Lozhok railway station, country roadside*	54°34'	83°21'

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

N-оксид (кат. № HY-W707957, ⩾99,0%); реактивы производства ChemFaces (Китай): *N*-оксид виридифлорина (кат. № CFN00337, ⩾98,0%), 7'-ацетил-интермедин (кат. № CFN00286, ⩾98,0%), 7'-ацетил-интермедин *N*-оксид (кат. № CFN00518, ⩾98,0%).

Лабораторные животные. Определение острой токсичности проводили на 102 половозрелых мышах стока CD-1: самцах весом 25±2 г и самках весом 23±2 г в возрасте 12 нед., полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики (ИЦиГ) СО РАН (г. Новосибирск).

Животные находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде и корму. Условия содержания и манипуляции с животными соответствовали стандартам, установленным в нормативных документах, регламентирующих работу с лабораторными животными[2]. Протокол исследования (№ 162 от 28.11.2024) согласован комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (НГМУ) Минздрава России.

Методы

Хроматографическое исследование. Состав и количественное содержание алкалоидов в экстрактах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией-ионизацией электрораспылением (ВЭЖХ-ИЭР-МС). Анализ осуществляли на хроматомасс-спектрометре, оснащенном ВЭЖХ системой LC-20 Prominence (Shimadzu, США), масс-спектрометрическим детектором с тройным квадрупольным масс-анализатором LCMS-8050 (Shimadzu, США; ИЭР-МС) и колонкой ReproSil-Pur 120 C18-AQ (250×4,6×5 мм; Dr. Maisch GmbH, Германия).

Условия ВЭЖХ: подвижная фаза, элюент А — вода, элюент В — ацетонитрил; программа градиента — 0–20 мин 2–80% В, 20–30 мин 80–100% В, 30–35 мин 100% В, 35–40 мин 100–2% В; инжектируемый объем — 1 мкл; скорость потока — 1 мл/мин, температура колонки — 30°С. Условия ИЭР-МС: режим ионизации — электрораспыление, положительная ионизация; температура интерфейса — 300°С; температура линии десольватации — 250°С; температура нагревательного блока — 400°С; скорость газа-распылителя (азот) — 3 л/мин; скорость газа-нагревателя (воздух) — 10 л/мин; давление газа (Ar), используемого для диссоциации, индуцируемой соударением — 270 кПа; скорость Ar — 0,3 мл/мин; напряжение на капилляре — 3 кВ; диапазон сканирования масс (*m/z*) 100–1900.

Количественный анализ индивидуальных соединений проводили, как описано ранее [25], для этого серию растворов (1–100 мкг/мл) веществ сравнения (ликопсамин, ликопсамин *N*-оксид, 7'-ацетил-ликопсамин, 7'-ацетил-ликопсамин *N*-оксид, интермедин, интермедин *N*-оксид, 7'-ацетил-интермедин, 7'-ацетил-интермедин *N*-оксид, виридифлорин *N*-оксид) хроматографировали в описанных выше условиях трижды для каждой концентрации вещества.

Градуировочные графики строили в координатах «концентрация соединения, мкг/мл — площадь масс-спектрометрического пика соединения в режиме регистрации выделенного иона (соответствует величине *m/z* протонированного иона $[M+H]^+$, см. *табл. 2*), усл. ед.». с применением пакета программ Advanced Grapher v.2.2 (Alentum Software, Inc., США). Данные были представлены в виде среднего значения в серии из пяти определений.

Количественный анализ 3,7'-диацетил-интермедин *N*-оксида и 3,7'-диацетил-ликопсамин *N*-оксида проводили с использованием внешних веществ сравнения — 7'-ацетил-интермедин *N*-оксида и 7'-ацетил-ликопсамин *N*-оксида соответственно. Расчет содержания 3,7'-диацетил-интермедин *N*-оксида и 3,7'-диацетил-ликопсамин *N*-оксида осуществляли с использованием поправочного коэффициента (k = 1,117), учитывающего разницу в молекулярных массах ди- и моноацетатов ПА.

Изучение острой токсичности. Объектами исследования при определении острой токсичности служили сухие экстракты из травы и листьев *P. mollis*, травы *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale*.

Лабораторных животных разделяли на 10 групп по 6 животных с учетом пола, возраста, массы тела и принципа рандомизации; для проведения пробит-анализа формировали 7 групп по 6 животных в каждой. Дозирование экстрактов проводили в мг/кг массы тела экспериментальных животных. Введение сухого экстракта

[2] Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований»; Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными, 1996.

осуществляли однократно внутрижелудочно в максимально возможной общей дозе 5 г на 1 кг массы тела животных. Сухой экстракт растворяли в дистиллированной воде для получения раствора с концентрацией 0,6 г/мл, объем введения составил 0,17 мл на 20 г массы животного.

При оценке острой токсичности сухих экстрактов из травы и листьев *P. mollis*, травы *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale* учитывали общее состояние мышей (поведение, внешний вид, двигательная активность, потребление пищи и воды, реакция на внешние раздражители, масса тела), характер клинических проявлений интоксикации, возможный летальный исход[3]. Время непрерывного наблюдения для выявления первых признаков острой токсичности составляло 8 ч сразу после введения экстрактов. Затем наблюдение продолжалось в течение 14 сут регулярно в дневное время, принимая во внимание нормальный циркадный ритм животного. В качестве параметров острой токсичности рассматривали изменение общего состояния и внешнего вида животных, массы тела на 14 сут после введения препарата, число павших и выживших животных, продолжительность жизни.

В случае гибели животных проводили дополнительные исследования с помощью пробит-анализа по методу В.Б. Прозоровского в компьютерной программе StatPlus с определением основных летальных доз (ЛД): $ЛД_{10}$, $ЛД_{50}$, $ЛД_{90}$ [26] и морфологическое исследование внутренних органов.

Гистологическое исследование препаратов печени павших животных проводили с использованием микроскопа Nikon Eclipse 200 (Япония), камеры Levenhuk 1400M (США) при увеличении в 10–40 раз. Окраску препаратов проводили стандартным методом окраски гематоксилином и эозином.

Статистические методы. Описательная статистика (среднее арифметическое, стандартное отклонение (M±SD)) выполнена с помощью программного обеспечения «Statsoft Statistica 10.0.1011». Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате хроматографического разделения этанольных экстрактов из травы *N. rossica*, *O. simplicissima* и *C. officinale* были обнаружены и идентифицированы ПА *(табл. 2)*. Их качественный состав и количественное содержание сильно варьировали в зависимости от объекта исследования. В генеративных побегах *P. mollis* алкалоиды не обнаружены, а из листьев они извлекались в следовых количествах.

Наибольшим разнообразием по качественному составу алкалоидов отличалась *N. rossica,* трава которой накапливает их в количестве до 8,25±0,8 мкг/г воздушно-сухого сырья. В целом в составе надземной части *N. rossica* преобладали алкалоиды-энантиомеры интермедина и ликопсамина, а также их дериваты. В составе надземной части *O. simplicissima*, помимо производных ликопсамина, обнаружен виридифлорин *N*-оксид, суммарное содержание ПА в сырье составило 1,07±0,03 мкг/г. Наибольшее количественное содержание ПА выявлено в траве *C. officinale*: 676,3±7,4 мкг/г. Результаты хроматографического исследования соединений приведены в *таблице 2*.

Ликопсамин проявляет противоопухолевую активность в отношении рака легких, его антипролиферативные эффекты связаны со способностями к аутофагии, апоптозу и ингибированию экспрессии интерлейкина-2 [27]. Учитывая значительное содержание производных ликопсамина в траве *C. officinale*, перспективно выделение данного соединения и проведение скрининга в отношении антипролиферативных свойств.

Генеративные побеги *P. mollis* не накапливают ПА, а ее листья содержат минимальное количество — менее 0,01 мкг на 1 г воздушно-сухого сырья, что косвенно свидетельствует о безопасности этих видов сырья. Для подтверждения этого предположения на следующем этапе проводили определение острой токсичности всех исследуемых видов сырья в эксперименте *in vivo*.

Гепатотоксическое действие большинства ПА развивается при хроническом применении, а при введении высоких доз — при остром отравлении [28, 29]. В эксперименте животным вводили внутрижелудочно извлечения в высоких дозах — 5000 мг/кг. При этом отсутствовала летальность у животных, получавших сухие экстракты из травы и листьев *P. mollis*, травы *O. simplicissima* и *N. rossica (табл. 3. Масса тела мышей после однократного внутрижелудочного введения экстрактов из надземной части некоторых растений в дозе 5000 мг/кг*. Опубликована на сайте журнала[4]), что не позволило установить параметры острой токсичности методом пробит-анализа ($ЛД_{10}$, $ЛД_{50}$, $ЛД_{90}$). Полученные данные свидетельствуют о безопасности

[3] Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.
[4] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table

Таблица 2. *Количественный состав пирролизидиновых алкалоидов в надземных частях некоторых растений*

Table 2. *Quantitative composition of pyrrolizidine alkaloids in herbs of certain plants*

Соединения *Compounds*	[M+H]+	Уровень идентификации* *Identification level*	Содержание пирролизидиновых алкалоидов, мкг/г воздушно-сухого сырья (M±SD) *Content of pyrrolizidine alkaloids, mg/g of air-dried raw material (M±SD)*				
			Pulmonaria mollis		*Onosma simplicissima*	*Nonea rossica*	*Cynoglossum officinale*
			трава *herb*	листья *leaves*	трава *herb*	трава *herb*	трава *herb*
Интермедин *Intermedine*	300	1	–	–	–	0,34±0,01	35,64±0,70
Ликопсамин *Lycopsamine*	300	1	–	–	0,25±0,01	0,19±0,01	22,83±0,44
Виридифлорин *N*-оксид *Viridiflorine N-oxide*	302	1	–	–	0,07±0,01	–	3,29±0,07
Интермедин *N*-оксид *Intermedine N-oxide*	316	1	–	–	–	2,52±0,05	206,04±4,33
Ликопсамин *N*-оксид *Lycopsamine N-oxide*	316	1	–	0,01±0,01	0,74±0,02	2,20±0,04	285,39±5,73
7'-Ацетил-интермедин *7'-Acetyl-intermedine*	342	1	–	–	–	0,04±0,01	1,67±0,03
7'-Ацетил-ликопсамин *7'-Acetyl-lycopsamine*	342	1	–	–	0,01±0,01	0,03±0,01	8,22±0,17
7'-Ацетил-интермедин *N*-оксид *7'-Acetyl-intermedine N-oxide*	358	1	–	–	–	1,48±0,03	54,67±1,08
7'-Ацетил-ликопсамин *N*-оксид *7'-Acetyl-lycopsamine N-oxide*	358	1	–	–	–	1,45±0,03	55,28±1,14
3,7'-Диацетил-интермедин *N*-оксид *3,7'-Diacetyl-intermedine N-oxide*	400	2	–	–	–	<0,01	2,32±0,04
3,7'-Диацетил-ликопсамин *N*-оксид *3,7'-Diacetyl-lycopsamine N-oxide*	400	2	–	–	–	<0,01	0,93±0,02
Суммарное содержание *Total content*			–	0,01±0,01	1,07±0,03	8,25±0,08	676,3±7,4

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

Примечание. *«–» — не обнаружено.*
** 1 — идентифицированное соединение после анализа данных УФ-, масс-спектрометрии в сравнении со спектрами стандартного образца полученного в тех же условиях соединения; 2 — соединения, идентифицированные путем сравнения данных УФ- и масс-спектров с данными справочной литературы.*
Notes. *–, not found.*
** level of identification: (1) compound identified after UV analysis and mass spectrometry in comparison with the reference compound spectra registered in the same conditions; (2) compound identified by comparison of UV and mass spectra with the reference database.*

извлечений из данных видов сырья в указанных дозах.

Из-за отсутствия летальных случаев при максимально возможной дозировке $ЛД_{50}$ для сухих экстрактов из травы и листьев *P. mollis*, травы *O. simplicissima* и *N. rossica* при внутрижелудочном введении мышам $ЛД_{50}$ должна составлять 5 г/кг, что позволяет отнести изучаемые объекты к 5 классу токсичности (малотоксичные вещества) согласно действующей нормативной документации[5]. Необходимы дальнейшие исследования субхронической токсичности, что позволит выявить возможные функциональные нарушения при введении экстракта.

При внутрижелудочном введении экстракта из травы *C. officinale* все животные из группы погибли в течение первых трех суток наблюдения, после чего были произведены вскрытие

[5] ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности.

животных и забор материала для гистологического исследования.

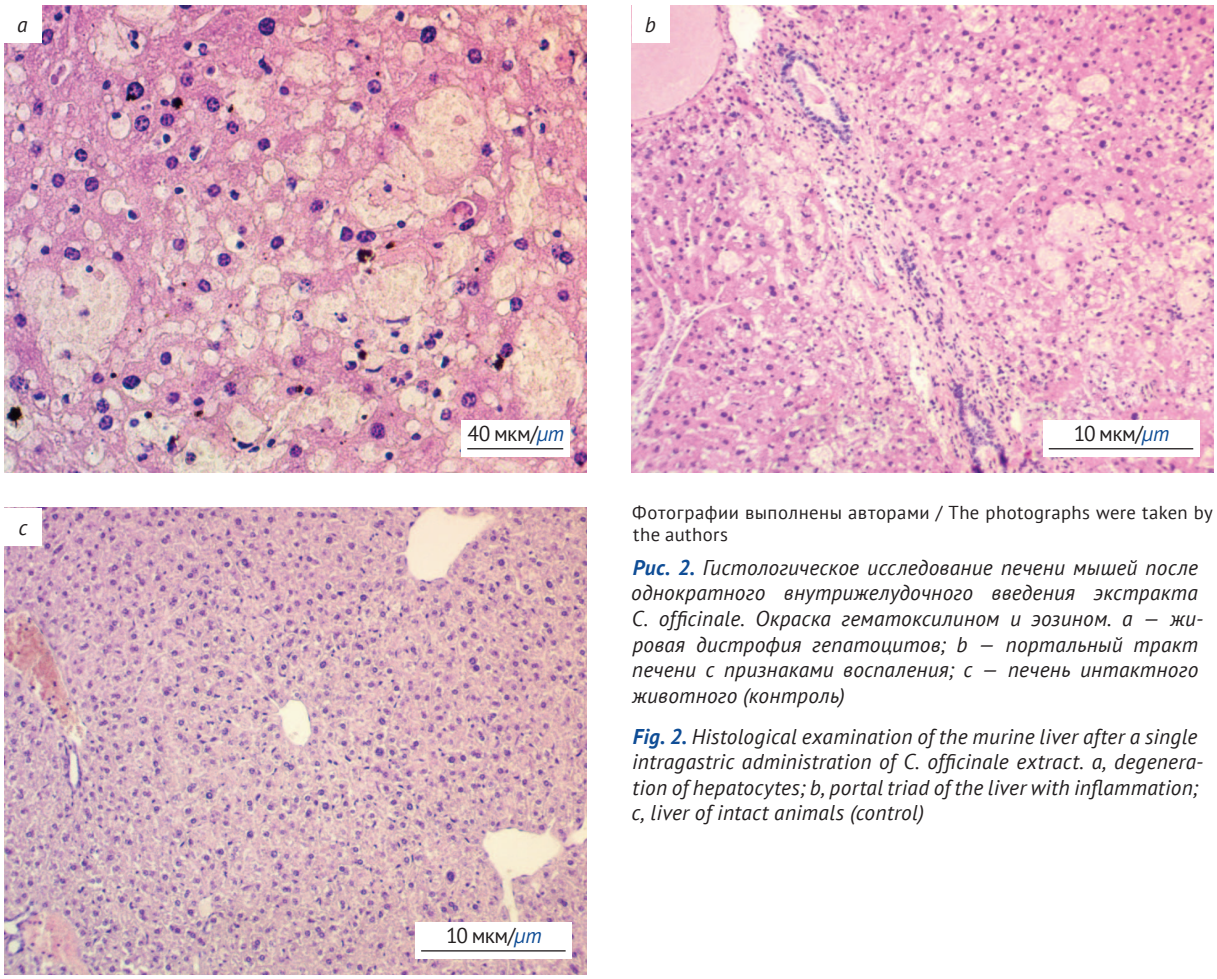
При исследовании морфологии внутренних органов наблюдали изменения в желудочно-кишечном тракте: желудок растянут (вздут); поджелудочная железа имела признаки острой воспалительной реакции, цвет темно-коричневый с редкими мелкими фокусами стеатоза, некроза; печень увеличена незначительно, цвет неравномерный — крупные фокусы светло-коричневого и темно-коричневого цвета, границы между ними нечеткие; остальные органы выраженных изменений не имели.

При гистологическом исследовании печени *(рис. 2)* выявлены признаки повреждения: центролобулярное полнокровие и обширные кровоизлияния; синусоиды расширены, полнокровны. Морфологические изменения в печени представлены жировой дистрофией гепатоцитов (*рис. 2a*) и мононуклеарной (воспалительной) инфильтрацией в портальных трактах (*рис. 2b*). Строение печени в норме представлено на *рисунке 2c*.

Определен диапазон доз экстракта *C. officinale*, при введении которых наблюдали переход от отсутствия гибели животных до 100% летальности: от 2,75 до 4,25 г/кг. В данном диапазоне с шагом 0,25 мг/г животным вводили исследуемые экстракты для установления количества смертей при каждой дозе *(табл. 4. Летальность животных после внутрижелудочного введения экстракта травы C. officinale*. Опубликована на сайте журнала[6]).

С применением пробит-анализа по методу В.Б. Прозоровского для спиртового извлечения (70%) из травы *C. officinale* были рассчитаны ЛД различных уровней и определено, что $ЛД_{50}$ составила 3,51±0,13 г/кг. Выявленные значения позволяют отнести экстракт из травы *C. officinale* к 4 классу токсичности согласно действующей нормативной документации.

Токсичность экстракта из травы *C. officinale*, вероятно, обусловлена метаболизмом ПА и их производных в соответствующие пирролы [30], обладающие высокой реакционной способностью



Фотографии выполнены авторами / The photographs were taken by the authors

Рис. 2. *Гистологическое исследование печени мышей после однократного внутрижелудочного введения экстракта C. officinale. Окраска гематоксилином и эозином. a — жировая дистрофия гепатоцитов; b — портальный тракт печени с признаками воспаления; c — печень интактного животного (контроль)*

Fig. 2. *Histological examination of the murine liver after a single intragastric administration of C. officinale extract. a, degeneration of hepatocytes; b, portal triad of the liver with inflammation; c, liver of intact animals (control)*

[6] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table

и прерывающие репликацию ДНК, в результате которой возникают мутации, приводящие к раку печени [31, 32].

В некоторых странах ведется мониторинг и нормирование содержания ПА в пищевых продуктах и фитопрепаратах в связи с риском возрастания уровня хронических заболеваний печени [33]. При норме допустимого потребления алкалоидов 1 мкг/кг [34] максимально допустимая доза ПА составит 70 мкг/сут.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что извлечения из травы и листьев *P. mollis* в исследуемых дозах при пероральном применении являются нетоксичными, для извлечений из травы *O. simplicissima* и *N. rossica* необходимо проведение дальнейших исследований для определения токсичности при длительном применении, а извлечения из травы *C. officinale* — токсичны и не могут использоваться для внутреннего применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом ВЭЖХ установлено отсутствие ПА в траве *P. mollis*, наличие их следовых количеств (0,01 мкг/г) в листьях *P. mollis*. Трава и листья *P. mollis* не обладают гепатотоксическим действием при внутрижелудочном введении мышам в дозе 5 г/кг.

В траве *O. simplicissima* содержание ПА составило 1,07±0,03 мкг/г, в траве *N. rossica* — 8,25±0,08 мкг/г, в траве *C. officinale* выявлено высокое содержание ПА — 676,3±7,4 мкг/г.

Различия в компонентном составе и количественном содержании ПА явились причиной развития токсического эффекта при однократном внутрижелудочном введении исследуемых экстрактов мышам. Экстракты из травы и листьев *P. mollis,* травы *N. rossica* и травы *O. simplicissima* относятся к 5 классу токсичности (малотоксичные вещества), экстракт из травы *C. officinale* — к 4 классу токсичности[7].

Таким образом, исследуемые растения семейства *Boraginaceae* содержат разное количество ПА и в связи с этим имеют различные перспективы медицинского применения. Так, трава и листья *P. mollis* не вызывают признаков проявления острой токсичности при однократном внутрижелудочном введении лабораторным животным; применение препаратов на основе травы *N. rossica* и *O. simplicissima* требует проведения дальнейших исследований для определения токсичности при длительном пероральном применении, а лекарственные формы на основе травы *C. officinale* токсичны, и их использование для внутреннего применения исключено.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тамахина АЯ. Микроморфологические особенности эпидермы листьев и вторичные метаболиты перспективного лекарственного растения чернокорня лекарственного (*Cynoglossum officinale* L.) флоры Кабардино-Балкарии. *Известия Горского государственного аграрного университета.* 2023;60(2):118–28. Tamakhina AYa. Micromorphological features of the leaf epidermis and secondary metabolites of a promising medicinal plant hound's-tongue (*Cynoglossum officinale* L.) flora of Kabardino-Balkarian. *Proceedings of Gorsky State Agrarian University.* 2023;60(2):118–28 (In Russ.). EDN: NLKUMW
2. Dresler S, Szymczak G, Wójcik M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the *Boraginaceae* family. *Pharm Biol.* 2017;55(1):691–5. https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1265986
3. Chrzanowska E, Denisow B, Ekiert H, Pietrzyk Ł. Metabolites obtained from Boraginaceae plants as potential cosmetic ingredients — A review. *Molecules.* 2024;29(21):5088. https://doi.org/10.3390/molecules29215088
4. Yan Y, Wei X, Qiu B, et al. Exploring pharmaphylogeny from multiple perspectives: A case study on *Lithospermeae*. *Sci Rep.* 2023;13(1):7636. https://doi.org/10.1038/s41598-023-34830-4
5. Kararenk AC, Sönmez HR, Asgarli T, et al. Comprehensive analysis of elemental and metabolite composition in *Boraginaceae* species from Türkiye. *Chem Biodivers.* 2025;22(5):e202402331. https://doi.org/10.1002/cbdv.202402331
6. Величко ВВ, Круглов ДС, Турышев АЮ, Белоногова ВД. Определение запасов сырья *Pulmonaria mollis* и *P. obscura* (*Boraginaceae*). *Растительные ресурсы.* 2025;61(3):52–9. Velichko VV, Kruglov DS, Turyshev AYu, Belonogova VD. Estimation of *Pulmonaria mollis* and *P. obscura* (*Boraginaceae*) raw material stocks. *Rastitelnye Resursy.* 2025;61(3):52–9 (In Russ.).
7. Chacón J, Luebert F, Hilger HH, et al. The borage family (*Boraginaceae* s.str.): a revised infrafamilial classification based on new phylogenetic evidence, with emphasis on the placement of some enigmatic genera. *Taxon.* 2016;65(3):523–46. https://doi.org/10.12705/653.6
8. Vasile M-A, Böhnert T, Jeiter J, et al. An updated phylogeny of Boraginales based on the Angiosperms353 probe set: a roadmap for understanding morphological evolution. *Ann Bot.* 2025;136(1):77–97. https://doi.org/10.1093/aob/mcaf061
9. Grünwald J, Jänicke Ch. *Grüne Apotheke: Das moderne Standardwerk zur Pflanzenheilkunde*. Berlin: Gräfe und unzer Verlag GmbH; 2015.
10. Николаев НА, Ливазан МА, Скирденко ЮП, Мартынов АИ. *Биологически активные растения и грибы Сибири в клинической медицине*. М.: Академия Естествознания; 2019. Nikolaev NA, Livazan MA, Skirdenko YuP, Martynov AI. *Biologically active plants and fungi of Siberia in clinical medicine*. M.: Academy of Natural Sciences; 2019 (In Russ.). EDN: PCKISJ

[7] ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности.

11. Mohammed HH, Abdullah FO. Microwave-assisted extraction and phytochemical profile of *Nonea pulmonarioides* and its antifungal, antibacterial, and antioxidant activities. *J Food Qual*. 2022;2022(1):1–12. https://doi.org/10.1155/2022/5135880
12. Jabbar AA, Abdullah FO, Hassan AO, et al. Ethnobotanical, phytochemistry, and pharmacological activity of *Onosma* (*Boraginaceae*) an updated review. *Molecules*. 2022;27(24):8687. https://doi.org/10.3390/molecules27248687
13. Барагунова МА. Разработка и обоснование экстракта жидкого чернокорня лекарственного, применяемого при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Научный лидер*. 2022;(7):85–91. Baragunova MA. Development and justification of liquid extract of medicinal comfrey for using gastric ulcer and duodenal ulcer. *Scientific Leader*. 2022;(7):85–91 (In Russ.). EDN: UGTPCT
14. These A, Bodi D, Ronczka S, et al. Structural screening by multiple reaction monitoring as a new approach for tandem mass spectrometry: presented for the determination of pyrrolizidine alkaloids in plants. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405(29):9375–83. https://doi.org/10.1007/s00216-013-7365-4
15. Яковлева ЕГ. Диагностика, лечение и профилактика отравлений животных растениями, содержащими пирролизидиновые алкалоиды. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2008;(4):30–3. Yakovleva EG. Diagnostics, treatment and prevention of animal poisoning by plants containing pyrrolizidine alkaloids. *Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy*. 2008:(4):30–3 (In Russ.). EDN: KZVGFR
16. Van Dam Nicole M, Witte L, Theuring C, et al. Distribution, biosynthesis and turnover of pyrrolizidine alkaloids in *Cynoglossum officinale*. *Phytochemistry*. 1995;39(2):287–92. https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)00944-O
17. Pfister JA, Molyneux RJ, Baker DC. Pyrrolizidine alkaloid content of houndstongue (*Cynoglossum officinale* L). *J Range Manag*. 1992:45(3):254–6. https://doi.org/10.2307/4002973
18. El-Shazly A, Sarg T, Ateya A, et al. Pyrrolizidine alkaloids of *Cynoglossum officinale* and *Cynoglossum amabile* (family *Boraginaceae*). *Biochem Syst Ecol*. 1996:24(5):415–21. https://doi.org/10.1016/0305-1978(96)00035-X
19. Montaner C, Zufiaurre R, Movila M, Mallor C. Evaluation of borage (*Borago officinalis* L.) genotypes for nutraceutical value based on leaves fatty acids composition. *Foods*. 2021;11(1):16. https://doi.org/10.3390/foods11010016
20. Величко ВВ, Ластовка АВ, Карташова МЕ и др. Разработка и валидация ВЭЖХ-методики определения кофейной кислоты в траве нонеи русской. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):222–8. Velichko VV, Lastovka AV, Kartashova ME, et al. Development and validation of an analytical procedure for the determination of caffeic acid in *Nonea rossica* herb by HPLC. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):222–8 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-680
21. Величко ВВ. Фармакогностическое исследование наиболее распространенных представителей трибы *Boragineae*. В кн.: *Сборник материалов Международной конференции «Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов»*. М.; 2024. С. 106–10. Velichko VV. Pharmacognostic study of widespread *Boragineae* tribe plants. In: *Collection of materials of the International Conference «Achievements and prospects of creating new herbal medicines»*. Moscow; 2024. P. 106–10 (In Russ.). EDN: OLWRSN
22. Jayawickreme K, Świstak D, Ozimek E, et al. Pyrrolizidine alkaloids-pros and cons for pharmaceutical and medical applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16972. https://doi.org/10.3390/ijms242316972
23. Карташова МЕ, Величко ВВ, Круглов ДС. Товароведческие показатели лекарственного растительного сырья «Нонеи русской трава». В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Кромеровские чтения 2024»*. Пермь; 2024. Kartashova ME, Velichko VV, Kruglov DS. Commodity science indicators of medicinal plant raw materials Nonea herb. In: *All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Kromer Readings 2024»*. Perm; 2024 (In Russ.). EDN: NILHDN
24. Олешко ЕД, Круглов ДС. Оптимальные условия извлечения фенольных соединений из травы оносмы простейшей. В кн.: Сборник материалов международной научно-практической конференции «*Достижения и перспективы создания новых лекарственных растительных препаратов*». М.; 2025. С. 444–7. Oleshko ED, Kruglov DS. Optimal conditions for phenolic compounds extraction from *Onosma simplicissima* herb. In: *Collection of materials of the International Scientific and Practical Conference «Achievements and prospects of creating new herbal medicines»*. Moscow; 2025. P. 444–7 (In Russ.). EDN: MRKHMR
25. Kashchenko NI, Olennikov DN, Chirikova NK. Phenolic compounds and pyrrolizidine alkaloids of two north bluebells: *Mertensia stylosa* and *Mertensia serrulate*. *Appl Sci*. 2023;13(5):3266. https://doi.org/10.3390/app13053266
26. Прозоровский ВБ. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты. *Токсикологический вестник*. 1998;(1):28–32. Prozorovsky VB. Determining average effective measures of impact on biological objects by tabular express method. *Toxicological Review*. 1998;(1):28–32 (In Russ.).
27. Wei X, Ruan W, Vrieling K. Current knowledge and perspectives of pyrrolizidine alkaloids in pharmacological applications: A mini-review. *Molecules*. 2021;26(7):1970. https://doi.org/10.3390/molecules26071970
28. Lu Y-S, Qiu J, Mu X-Y, Qian Y-Z, Chen L. Levels, toxic effects, and risk assessment of pyrrolizidine alkaloids in foods: a review. *Foods*. 2024;13(4):536. https://doi.org/10.3390/foods13040536
29. Fu PP, Xia Q, Lin G, Chou MW. Pyrrolizidine alkaloids — genotoxicity, metabolism, enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drug Metab Rev*. 2004;36(1):1–55. https://doi.org/10.1081/dmr-120028426
30. El-Shazly A, Wink M. Diversity of pyrrolizidine alkaloids in the Boraginaceae structures, distribution, and biological properties. *Diversity*. 2014;6(2):188–282. https://doi.org/10.3390/d6020188
31. Cooper RA, Huxtable RJ. The relationship between reactivity of metabolites of pyrrolizidine alkaloids and extrahepatic toxicity. *Proc West Pharmacol Soc*. 1999; 42:13–6.
32. Wang Z, Han H, Wang C, et al. Hepatotoxicity of pyrrolizidine alkaloid compound intermedine: comparison with other pyrrolizidine alkaloids and its toxicological mechanism. *Toxins*. 2021;13(12):849. https://doi.org/10.3390/toxins13120849
33. Wang Z, Qiao L, Zheng Q, et al. Combined hepatotoxicity and toxicity mechanism of intermedine and lycopsamine. *Toxins*. 2022;14(9):633. https://doi.org/10.3390/toxins14090633
34. Casado N, Morante-Zarcero S, Sierra I. The concerning food safety issue of pyrrolizidine alkaloids. An overview. *Trends Food Sci Technol*. 2022;120:123–39. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.01.007

Дополнительная информация. Таблицы 3, 4 размещены на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад авторов распределен следующим образом: *В.В. Величко* — концепция и дизайн исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации; *Д.Н. Оленников* — получение, анализ данных химического состава, их интерпретация, редактирование текста рукописи; *Е.Д. Олешко* — пробоподготовка, получение экспериментальных данных; *К.И. Ершов* — проведение экспериментов с животными, статистическая обработка и интерпретация экспериментальных данных; *Д.С. Круглов* — статистическая обработка экспериментальных данных, работа с источниками литературы, критический пересмотр и доработка текста рукописи; *К.А. Кошлич* — морфологическое и гистохимическое исследование, интерпретация данных.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено на заседании Комитета по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 162 от 28.11.2024).

Additional information. Tables 3, 4 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-701-711-table

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Viktoriya V. Velichko* developed research concept and design, wrote the manuscript, formulated conclusions, and finally approved the manuscript for publication. *Daniil N. Olennikov* obtained and analysed chemical composition, interpreted them and corrected the manuscript. *Egor D. Oleshko* prepared the samples and obtained experimental data. *Konstantin I. Ershov* conducted animal experiments, processed and interpreted statistical data. *Dmitriy S. Kruglov* statistically processed experimental data, worked with literature sources, and critically revised the manuscript. *Ksenia A. Koshlich* performed morphological and histochemical study and interpreted the data.

Ethics approval. The research was approved at a meeting of Ethics Committee, Novosibirsk State Medical University (Meeting Minutes No. 162 of 11 November 2024).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Величко Виктория Владимировна, канд. фарм. наук, доцент / **Viktoriya V. Velichko**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9224-9350
Оленников Даниил Николаевич, д-р. фарм. наук, профессор / **Daniil N. Olennikov**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8194-1061
Олешко Егор Данилович / **Egor D. Oleshko**
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7127-310X
Ершов Константин Игоревич, канд. биол. наук, доцент / **Konstantin I. Ershov**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4139-036X
Круглов Дмитрий Семенович, канд. техн. наук, доцент / **Dmitriy S. Kruglov**, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1904-7901
Кошлич Ксения Александровна, канд. мед. наук / **Ksenia A. Koshlich**, Cand. Sci. (Med.)
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-8571-7375

Поступила 23.06.2025
После доработки 20.08.2025
Принята к публикации 15.10.2025

Received 23 June 2025
Revised 20 August 2025
Accepted 15 October 2025

УДК 615.014
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719
Оригинальная статья | Original article

Check for updates
CC BY 4.0

Т.Д. Синева,
Н.А. Криштанова ✉,
А.С. Сутайкина,
А.В. Караваева

Многокомпонентный поливитаминный сироп для детей младшего возраста: подбор состава, оптимизация технологии, увеличение срока годности

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

✉ ***Криштанова Надежда Александровна;***
nadezhda.krishtanova@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. На современном фармацевтическом рынке ассортимент готовых жидких лекарственных форм поливитаминов для детей от 1 года до 3 лет представлен в основном биологически активными добавками. Они содержат вспомогательные вещества (консерванты, сахарозу, синтетические ароматизаторы и красители), которые небезопасны для применения у детей младшего возраста. Экстемпоральное изготовление дает возможность минимизировать количество вспомогательных веществ, нежелательных для детского организма. Перспективными путями усовершенствования экстемпорального мелкосерийного изготовления являются: унификация прописей, модернизация технологического процесса и экспериментально обоснованное продление сроков годности лекарственного препарата.

ЦЕЛЬ. Подбор состава и оптимизация технологии поливитаминного сиропа аптечного изготовления для педиатрической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования: сорбитолсодержащий поливитаминный сироп аптечного изготовления, в состав которого входят водорастворимые витамины: аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, тиамина гидрохлорид, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид (C, PP, B_1, B_2, B_6) в концентрациях, соответствующих физиологическим потребностям детей младшего возраста от 1 года до 3 лет. Для получения сиропа использовали фармацевтические субстанции, соответствующие требованиям нормативной документации на вышеуказанные витамины и сорбитол. Компоненты идентифицированы специфическими качественными реакциями, количественное содержание компонентов определяли химическими и физико-химическими методами (спектрофотометрия, спектрофлуориметрия, рефрактометрия), модифицированными с учетом совместного присутствия витаминов в составе сиропа. В ходе анализа контролировали технологические (плотность, значение pH) и органолептические (вкус, запах, цвет) показатели сиропа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для изготовления поливитаминного сиропа в условиях производственных аптек предложены два варианта технологии: с использованием стерильного раствора сорбитола (технология 1) и с применением для стерилизации метода мембранной фильтрации готового продукта (технология 2). Проведен качественный и количественный анализ сиропов, полученных обоими методами. Показано, что технологические (плотность, значение pH) и органолептические показатели (цвет, запах, вкус) не изменились в течение 30 сут при хранении в защищенном от света прохладном месте.

ВЫВОДЫ. Предложены два варианта технологии изготовления сорбитолсодержащего сиропа, в состав которого включены водорастворимые витамины C, PP, B_1, B_2, B_6 в концентрациях, соответствующих физиологическим потребностям детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Обе предлагаемые технологии могут быть использованы в условиях производственных аптек, однако применение

© Т.Д. Синева, Н.А. Криштанова, А.С. Сутайкина, А.В. Караваева, 2025

мембранной фильтрации повышает себестоимость изготовления, поскольку требует наличия дополнительного лабораторного оборудования (система вакуумной фильтрации и вакуумный насос).

Ключевые слова: экстемпоральное изготовление; аптечное изготовление; детские лекарственные формы; поливитаминный сироп; сорбитол; тиамина гидрохлорид; рибофлавин; пиридоксина гидрохлорид; аскорбиновая кислота; никотиновая кислота; стерилизация; мембранная фильтрация; стабильность

Для цитирования: Синева Т.Д., Криштанова Н.А., Сутайкина А.С., Караваева А.В. Многокомпонентный поливитаминный сироп для детей младшего возраста: подбор состава, оптимизация технологии, увеличение срока годности. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):712–719. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tatiana D. Sineva,
Nadezhda A. Krishtanova ✉,
Arina S. Sutaykina,
Anna V. Karavaeva

Multi-Component Multivitamin Syrup for Young Children: Selecting Composition, Optimising Technology, Increasing Shelf Life

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

✉ ***Nadezhda A. Krishtanova;*** *nadezhda.krishtanova@pharminnotech.com*

ABSTRACT

INTRODUCTION. Modern pharmaceutical market mainly offers the range of multivitamin liquid medicinal products for children aged 1 to 3 years as dietary supplements. They contain excipients (preservatives, sucrose, synthetic flavours and dyes) unsafe for use in young children. Extemporaneous medicinal products allow minimising the amount of excipients undesirable for children. Some promising ways to improve small-scale extemporaneous preparation include unified prescriptions, modified process, and reasonably extended shelf life.

AIM. This study aimed to optimise formulation and production process of an extemporaneous multivitamin for paediatric patients.

MATERIALS AND METHODS. The research object was sorbitol-based multivitamin syrup prepared extemporaneously that contains ascorbic acid, nicotinic acid, thiamine hydrochloride, riboflavin, pyridoxine hydrochloride (vitamins C, PP, B_1, B_2, B_6) in the concentrations meeting physiological needs of young children aged 1 to 3 years. The authors used active pharmaceutical ingredients that meet regulatory requirements for the above vitamins and sorbitol. Components were identified by specific quality tests; assay of the components included chemical and physico-chemical methods (spectrophotometry, spectrofluorimetry, and refractometry), adapted considering their total content. Both process parameters of the syrup (density, pH values) and organoleptic parameters (taste, smell, and colour) were part of the analysis.

RESULTS. Two syrup production methods have been developed for industrial pharmacies: technology 1 — based on a sterile sorbitol solution, technology 2 — sterilising the finished product with membrane filtration. For both products, identification and assay of all ingredients was carried out. Neither process parameters (density, pH) nor organoleptic properties (colour, smell, taste) changed within 30 days of storage at a cool place without direct sunlight.

CONCLUSIONS. Two process options have been proposed for sorbitol-based syrup containing water-soluble vitamins C, PP, B_1, B_2, B_6 at concentrations suitable for physiological needs of children aged 1 to 3 years. Both technologies can be used in industrial pharmacies. However, using membrane filtration increases the production net cost, since it uses laboratory equipment in the pharmacy (a vacuum filtration system and a vacuum pump).

Keywords: extemporaneous preparation; production; paediatric dosage forms; multivitamin syrup; sorbitol; thiamine hydrochloride; riboflavin; pyridoxine hydrochloride; ascorbic acid; nicotinic acid; sterilization; membrane filtration; stability

For citation: Sineva T.D., Krishtanova N.A., Sutaykina A.S., Karavaeva A.V. Multi-component multivitamin syrup for young children: selecting composition, optimising technology, increasing shelf life. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(6):712–719. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

К лекарственным препаратам (ЛП), предназначенным для детей, относятся препараты, изготовленные в дозировках, соответствующих возрасту, обеспечивающие необходимый терапевтический эффект и удобство применения[1]. При изготовлении препаратов в лекарственных формах для детей необходимо учитывать состав действующих и вспомогательных веществ, способ введения в организм, тип высвобождения и частоту дозирования[2]. При изготовлении, упаковке, хранении нестерильных ЛП для детей должны быть использованы материалы и методы, предотвращающие загрязнение и обеспечивающие их соответствие требованиям нормативной документации по микробиологической чистоте[3].

Витамины занимают важное место в поддержании здоровья и гармоничном развитии детского организма. Они выполняют существенную роль в формировании иммунной системы, оказывают влияние на зрение, состояние кожи, костей, зубов [1, 2]. Поливитаминные комплексы сочетают в разовой дозе препарата несколько витаминов, что удобно для применения у детей младшего возраста. В рецептуре производственных аптек поливитаминные препараты для детей изготавливаются в виде порошков, в состав которых в различных комбинациях входят водорастворимые витамины. Следует, однако, отметить, что, согласно рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии, более предпочтительной ЛФ для младших пациентов педиатрического профиля для внутреннего применения являются жидкие ЛФ[4]. Сиропы как лекарственная форма имеют хорошие перспективы для освоения их изготовления в производственных аптеках.

В качестве подсластителя при производстве сиропов достаточно часто используется сорбитол, он входит в состав около 30% сиропов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств РФ [3]. Сорбитолсодержащие сиропы имеют определенные преимущества перед сиропами, содержащими сахарозу или декстрозу, в том числе они меньше подвергаются микробиологической контаминации [4]. В результате доклинических исследований установлены концентрации сорбитола, позволяющие обеспечить коррекцию вкуса без сопутствующих эффектов (диуретического, желчегонного и слабительного) [5].

Увеличение срока годности ЛП аптечного изготовления, регламентированного действующей нормативной документацией (НД), может быть установлено после проведения исследований, которые включают разработку технологических и аналитических методик, а также оценку микробиологической чистоты [6].

Цель работы — подбор состава и оптимизация технологии поливитаминного сиропа аптечного изготовления для педиатрической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Подобран состав жидкого лекарственного поливитаминного препарата для мелкосерийного экстемпорального изготовления, содержащий пять водорастворимых витаминов: С, РР, B_1, B_2, B_6 в сиропе сорбитола. При изготовлении препарата использовались субстанции водорастворимых витаминов, соответствующие требованиям НД[5]): тиамина

[1] ОФС.1.8.0002 Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[2] ОФС.1.4.1.0043 Выбор лекарственных форм для детей. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[3] ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.
[4] Рекомендация Коллегии ЕЭК от 13.09.2021 № 23 «О Руководстве по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению».
[5] ФС 2.1.0188 Тиамина гидрохлорид; ФС 2.1.0159 Пиридоксина гидрохлорид; ФС 2.1.0058 Аскорбиновая кислота; ФС 2.1.0144.18 Никотиновая кислота; ФС 2.1.0559 Рибофлавин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

гидрохлорида, пиридоксина гидрохлорида (обе — Hubei Maxpharm Industries Co.Ltd, Китай), аскорбиновой кислоты (Northeast Pharmaceutical Group Co. Ltd, Китай), никотиновой кислоты (G. Amphray Laboratories, Индия), рибофлавина (DSM Nutritional Products GmbH, Германия), субстанция сорбитола (ООО «Компания «Сладкий мир»).

Дозировки витаминов в пятикомпонентном поливитаминном сиропе соответствуют нормам физиологических потребностей детей в возрасте от 1 года до 3 лет[6] *(табл. 1)*. Содержание витаминов в его разовой дозе соответствует нормам потребления данной возрастной группы.

Оборудование

Для технологической части работы применяли колбы, мешалки, плитку, вакуумную одноразовую систему фильтрации «Millipore» (Merck Millipore, Германия) и вакуумный насос VALUE VE245N (Китай). Для аналитического сопровождения эксперимента использовали стандартный набор посуды для химического контроля (колбы, стаканы, бюретки, пробирки), а также спектрофотометр СФ-2000 (АОЗТ «ОКБ Спектр»), люминесцентный спектрометр FL 6500 (Scheltec AG, Швейцария), рефрактометр ИРФ-454Б2М (АО «Казанский оптико-механический завод» (КОМЗ)).

Методы

Определение показателей качества. Образцы поливитаминного сиропа после изготовления и в процессе хранения подвергали качественному и количественному анализу, контролю технологических[7] (плотность и значение pH среды) и органолептических показателей качества (цвет, запах, вкус) (*табл. 2 «Технологические показатели пятикомпонентного поливитаминного сиропа»*, опубликована на сайте журнала[8]), а также анализу микробиологической чистоты, который выполняли в соответствии с НД[9] в разведении 1:10, после изготовления и через 30 сут хранения в защищенном от света прохладном месте.

Идентификацию компонентов сиропа проводили с использованием специфических качественных реакций [7]. Количественный анализ проводили следующими методами: определение аскорбиновой кислоты — безиндикаторная прямая йодометрия; никотиновой кислоты — алкалиметрия с индикатором бромтимоловым синим (с учетом присутствия аскорбиновой кислоты, пиридоксина гидрохлорида и тиамина гидрохлорида); тиамина гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида (в сумме) — прямая аргентометрия по Фаянсу в уксуснокислой среде с индикатором бромфеноловым синим; рибофлавина — спектрофотометрия в видимой области и флуориметрия; сорбитола — рефрактометрия (с учетом содержания других компонентов сиропа); тиамина гидрохлорида — фотометрия (метод селективного определения после осаждения солью Рейнеке) [7].

Таблица 1. *Состав пятикомпонентного поливитаминного сиропа для детей*

Table 1. *Formulation of a five-component multivitamin syrup for children*

Наименование витамина *Vitamin*	Нормы потребления*, г/сут *Recommended daily intake, g/day*	Содержание витамина в 100 мл сиропа, г *Vitamin content in 100 ml of syrup, g*	Содержание витамина в разовой дозе сиропа, г *Vitamin content in a single dose of syrup, g*
Тиамина гидрохлорид, витамин B_1 *Thiamine hydrochloride, vitamin B_1*	0,0008	0,016	0,0008
Рибофлавин, витамин B_2 *Riboflavin, vitamin B_2*	0,0009	0,018	0,0009
Пиридоксина гидрохлорид, витамин B_6 *Pyridoxine hydrochloride, vitamin B_6*	0,0009	0,018	0,0009
Никотиновая кислота, витамин PP *Nicotinic acid, vitamin PP*	0,008	0,16	0,008
Аскорбиновая кислота, витамин C *Ascorbic acid, vitamin C*	0,045	0,90	0,045

Таблица составлена авторами в соответствии с данными методических рекомендаций 2.3.1.0253-21 / The table was prepared by the authors in accordance with the guidelines No. 2.3.1.0253-21

* *Нормы потребления даны для детей в возрасте от 1 года до 3 лет*
*, *Norms of vitamin consumption are given for children aged 1 to 3 years*

[6] МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».
[7] ОФС.1.2.1.0014 Плотность; ОФС.1.2.1.0004 Ионометрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[8] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719-annex
[9] ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с ОФС.1.1.0013[10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку ЛП для детей проходят особый микробиологический контроль[11], а витамины в данном сочетании не подлежат совместной термической стерилизации [8], нами предложены следующие технологии изготовления сиропа. Сиропы изготавливали в асептических условиях: технология 1 — в условиях асептического блока производственной аптеки с использованием стерильного раствора сорбитола, технология 2 — в ламинарном шкафу GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» МЗ РФ с применением метода мембранной фильтрации готового продукта.

Технология 1. *Получение стерильного раствора сорбитола (1000 мл).* В термически стойком стакане в 750 мл воды очищенной растворяли при нагревании до температуры 40–50°С на электрической плитке 500 г сорбитола. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, переносили в мерную колбу на 1000 мл и доводили водой очищенной до метки. Разливали по 100 мл в 10 флаконов марки НС-2, укупоривали резиновыми пробками марки ИР-21, обкатывали алюминиевыми колпачками и стерилизовали в автоклаве ВКа-75Р-ПЗ при температуре 120 ˚С в течение 8 мин.

Получение поливитаминного сиропа (10 флаконов по 100 мл). После охлаждения флаконов со стерильным раствором сорбитола их вскрывали, часть раствора сорбитола (около 900 мл) отливали в стерильную колбу. Далее в колбе растворяли рибофлавин (при перемешивании и нагревании, не допуская кипячения); затем в раствор температуры 40–50°С добавляли никотиновую кислоту (Раствор А). В другой части (около 100 мл) охлажденного до комнатной температуры стерильного сиропа сорбитола последовательно растворяли тиамина гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид и аскорбиновую кислоту (Раствор Б). Для приготовления поливитаминного сиропа объединяли в асептических условиях растворы А и Б, доводили в мерной колбе на 1000 мл до метки, фильтровали через стерильный бумажный фильтр в стерильные флаконы для отпуска оранжевого стекла марки ОС-1 вместимостью 100 мл. Укупоривали стерильными полиэтиленовыми пробками и навинчиваемыми пластмассовыми крышками. Содержание витаминов (г) в 100 мл сиропа указано в *таблице 1*.

Технология 2. *Получение раствора сорбитола (1000 мл).* В термически стойком стакане в 750 мл воды очищенной растворяли при нагревании до температуры 40–50°С на электрической плитке 500 г сорбитола. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, переносили в мерную колбу на 1000 мл и доводили водой очищенной до метки.

Получение поливитаминного сиропа (10 флаконов по 100 мл). После охлаждения часть раствора сорбитола (около 900 мл) отливали в стерильную колбу, добавляли рибофлавин (при перемешивании и нагревании, не допуская кипения); затем в раствор температуры 40–50°С добавляли никотиновую кислоту (Раствор А). В другой части (около 100 мл) охлажденного до комнатной температуры сиропа сорбитола последовательно растворяли тиамина гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид и аскорбиновую кислоту (Раствор Б). Растворы А и Б в асептических условиях объединяли, доводили в мерной колбе на 1000 мл до метки, с помощью вакуумной одноразовой системы фильтрации и вакуумного насоса проводили фильтрацию и фасовку поливитаминного сиропа в стерильные флаконы для отпуска оранжевого стекла марки ОС-1 вместимостью 100 мл. Укупоривали стерильными полиэтиленовыми пробками и навинчиваемыми пластмассовыми крышками. Содержание витаминов в 100 мл сиропа указано в *таблице 1*.

Технологические схемы изготовления сиропа представлены на *рисунке 1*.

Поливитаминный сироп, полученный по обоим вариантам технологии, представляет собой желтую вязкую прозрачную жидкость со слабым запахом витаминов, кисло-сладкого вкуса. Изменения органолептических показателей, а также показателей плотности и значений pH в процессе хранения в течение 30 сут не наблюдалось (*табл. 2 «Технологические показатели пятикомпонентного поливитаминного сиропа в процессе хранения»*, опубликована на сайте журнала[12]).

Результаты микробиологического исследования показали, что в 1 мл сиропа, изготовленного по обеим технологиям, содержится менее

[10] ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.
[11] ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.
[12] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719-annex

10 КОЕ/мл аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов и не обнаружено энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (*табл. 4 «Контроль микробиологической чистоты пятикомпонентного поливитаминного сиропа в процессе хранения»*, опубликована на сайте журнала[13]), что соответствует требованиям НД[14].

Результаты количественного определения компонентов пятикомпонентного поливитаминного сиропа, изготовленного по обеим предлагаемым технологиям, показали стабильность всех компонентов в течение 30 сут хранения в защищенном от света прохладном месте *(табл. 3 «Результаты количественного определения компонентов пятикомпонентного поливитаминного сиропа в процессе хранения»*, опубликована на сайте журнала[15]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках представленной работы подобран состав и оптимизирована технология поливитаминного сиропа аптечного изготовления для педиатрической практики, в состав которого входят пять водорастворимых витаминов (тиамина гидрохлорид, рибофлавин, пиридоксина гидрохлорид, аскорбиновая кислота, никотиновая

а

[13] https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719-annex
[14] Там же.
[15] Там же.

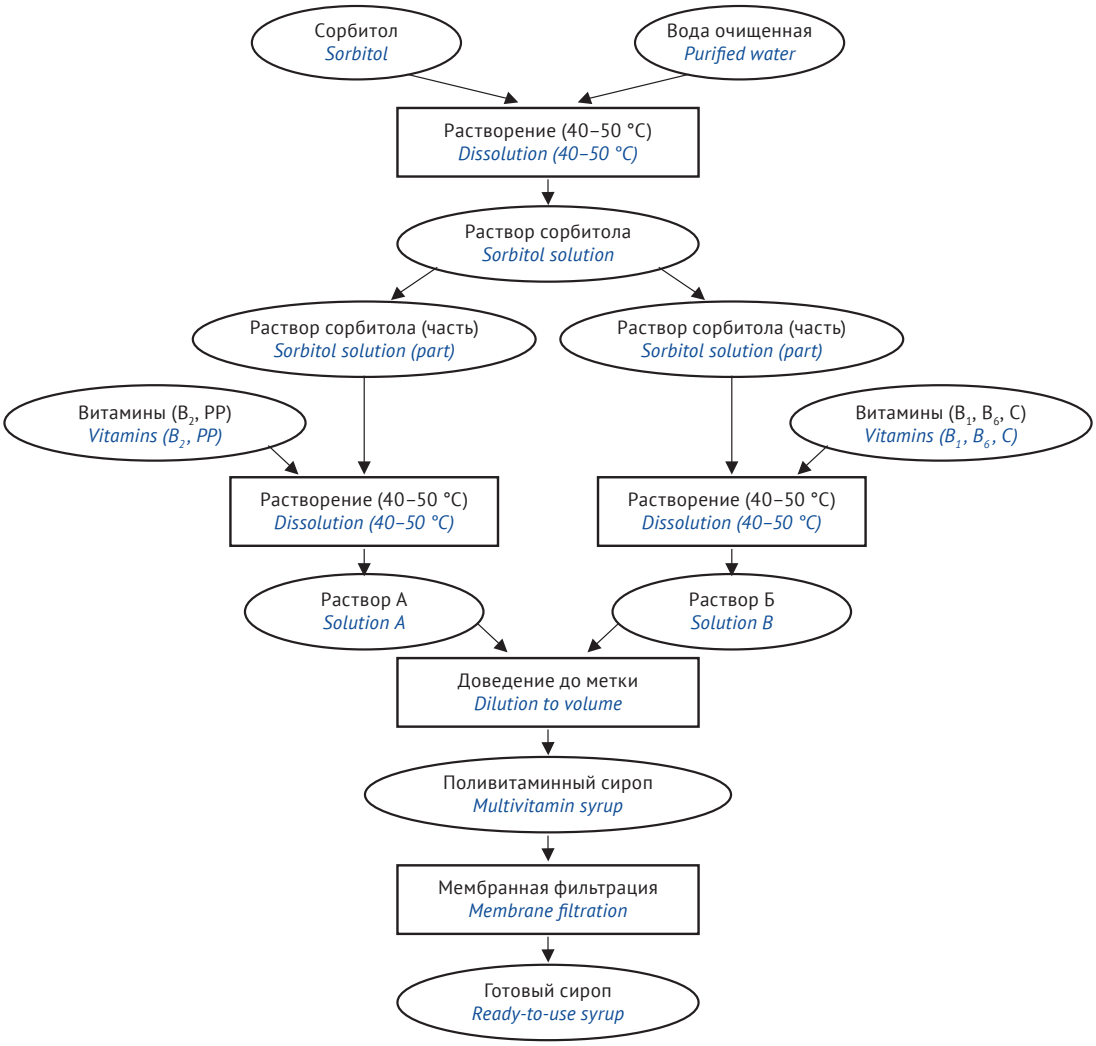


Рисунок подготовлен авторами / The figure was prepared by the authors

Рис. 1. *Технологическая схема изготовления пятикомпонентного поливитаминного сиропа для детей: a — технология 1, b — технология 2*

Fig. 1. *Process flow chart for preparation of five-component multivitamin syrup: a, technology 1, b, technology 2*

кислота) в концентрациях, соответствующих физиологическим потребностям детей в возрасте от 1 года до 3 лет. В качестве дисперсионной среды сиропа использован 50% раствор сорбитола. Предлагаемый состав и технология сиропа аптечного изготовления позволяют минимизировать количество вспомогательных веществ, содержащихся в ЛП промышленного производства и нежелательных для детского организма, в том числе консервантов, стабилизаторов, красителей; в процессе хранения сиропа в течение 30 сут не установлено фармацевтического взаимодействия ингредиентов.

Разработаны два технологических способа изготовления пятикомпонентного поливитаминного препарата в виде сорбитолсодержащего сиропа для детей: на стерильном растворе сорбитола и с применением метода мембранной фильтрации готового продукта. Обе технологии позволили получить сиропы, соответствующие требованиям НД (в течение 30 суток хранения). Однако технология с применением мембранной фильтрации предполагает наличие в аптеке лабораторного оборудования (система вакуумной фильтрации и вакуумный насос). Используемое малогабаритное оборудование может быть приобретено производственной аптекой для мелкосерийного изготовления других ЛФ, в том числе других жидких ЛФ для детей младшего возраста, глазных капель и т.д.

Предложенные технологии позволяют получить препараты, соответствующие требованиям действующей нормативной документации, предъявляемым к лекарственным препаратам, применяемым у детей в возрасте от 1 года до 3 лет, после изготовления и в процессе хранения.

Срок годности сиропов, изготовленных по обоим вариантам технологии, составляет 30 сут при хранении в защищенном от света прохладном месте.

В дальнейшем результаты исследования будут использованы при разработке нормативной документации (ФС и СОП) на ЛП аптечного изготовления — Поливитаминный сироп для детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Старостина ЛС. Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(4):319–25. Starostina LS. Vitamin and mineral supply in children: A pediatrician's view. *Russian Medical Journal. Mother and Child.* 2020;3(4):319–25 (In Russ.). https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325
2. Делягин ВМ. Иммунитет, витамины и питание. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(34):16–19. Delyagin VM. Immunity, vitamins, and nutrition. *Effective Pharmacotherapy.* 2020;16(34):16–19 (In Russ.). https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-34-16-19
3. Косенко ВВ, Новиков ЯС, Егорова СН и др. Роль и безопасность вспомогательных веществ в лекарственной форме «сиропы»: обзор. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(2):190–205. Kosenko VV, Novikov YaS, Egorova SN, et al. Role and safety of excipients in syrups (Review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2025;15(2):190–205 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-190-205
4. Потехина ТС, Синева ТД. Микробиологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2010;(4):43–6. Potekhina TS, Sineva TD. Microbiological aspects of the application of sorbite as the auxiliary substance in the medicines for the children. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2010;(4):43–6 (In Russ.). EDN: MGUOUR
5. Синева ТД, Фролова НЮ. Фармакологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2008;(2):41–5. Sineva TD, Frolova NYu. Pharmacological aspects of the use of sorbitol as an excipient in medicinal preparations for children. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2008;(2):41–5 (In Russ.). EDN: KAJRIP
6. Шишова ЛИ, Яруткин АВ, Багирова ВЛ. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстемпоральных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2024;14(4):386–99. Shishova LI, Yarutkin AV, Bagirowa VL. Current and prospective pharmacopoeial requirements for the quality of extemporaneous medicinal products: a review of regulatory approaches. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2024;14(4):386–99. (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399
7. Сутайкина АС, Криштанова НА, Вишняков ЕВ, Синева ТД. Оценка качества экстемпорального поливитаминного сиропа для детей: разработка аналитических методик. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(4):411–8. Sutaikina AS, Krishtanova NA, Vishnyakov EV, Sineva TD. Quality assessment of extemporal multivitamin syrup for children: development of analytical techniques. *Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2024;14(4):411–8 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649
8. Schnellbaecher A, Binder D, Bellmaine S, Zimmer A. Vitamins in cell culture media: Stability and stabilization strategies. *Biotechnol Bioeng.* 2019;116(6):1537–55. https://doi.org/10.1002/bit.26942

Дополнительная информация. На сайте журнала «*Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*» размещены таблицы 2–4.
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719-annex

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Т.Д. Синева* — концепция работы, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Н.А. Криштанова* — выполнение аналитической части эксперимента, участие в формулировании выводов; *А.С. Сутайкина* — работа с источниками литературы, проведение эксперимента, статистическая обработка данных эксперимента, написание текста рукописи; *А.В. Караваева* — проведение микробиологического эксперимента.

Additional information. Tables 2–4 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation.*
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719-annex

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Tatiana D. Sineva* developed the concept, formulated conclusions, and approved the final version for publication. *Nadezhda A. Krishtanova* supervised the analytical part of the experiment and participated in formulating conclusions. *Arina S. Sutaykina* worked with literature sources, conducted the experiment and statistical processing of experimental data, and wrote the manuscript. *Anna V. Karavaeva* supervised and conducted microbiological part of the experiment.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Синева Татьяна Дмитриевна, канд. фарм. наук, доцент / **Tatiana D. Sineva**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-1725-643X
Криштанова Надежда Александровна, канд. фарм. наук, доцент / **Nadezhda A. Krishtanova**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4761-2077
Сутайкина Арина Сергеевна / **Arina S. Sutaykina**
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0791-1488
Караваева Анна Владимировна, канд. биол. наук, доцент / **Anna V. Karavaeva**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8231-6364

Поступила 07.07.2025
После доработки 22.09.2025
Принята к публикации 15.10.2025

Received 7 July 2025
Revised 22 September 2025
Accepted 15 October 2025

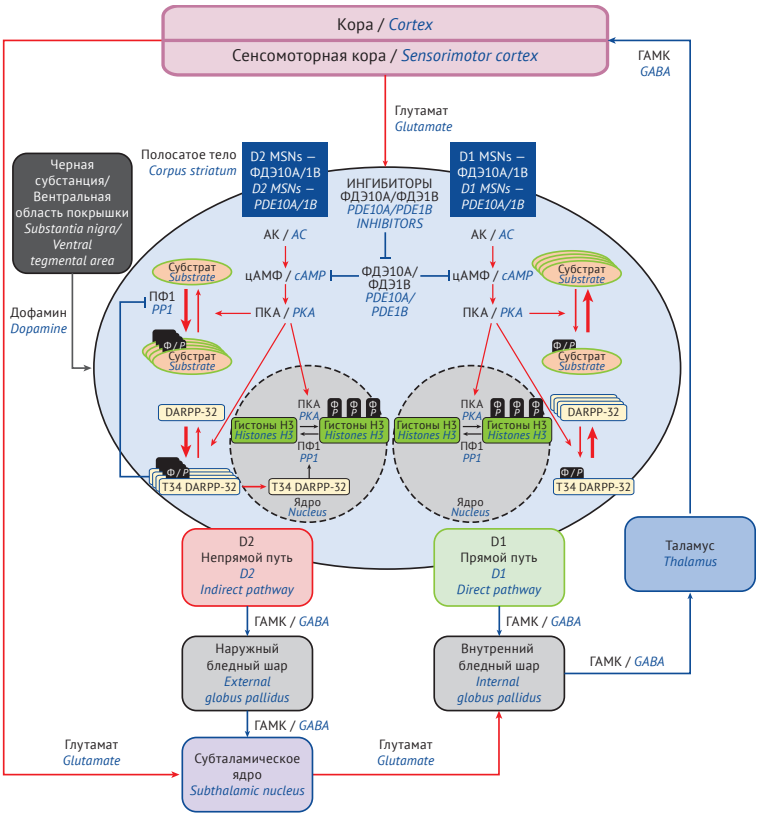
Уважаемые читатели!

Публикуем перечень статей журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» 2025 г., которые были отобраны редакцией и редакционной коллегией для дальнейшего продвижения в научном информационном пространстве и соответствовали следующим критериям: актуальность, научная новизна, практическая и клиническая значимость, междисциплинарность и востребованность.

Горячев Д.В., Лысикова И.В., Черная А.А., Кушнир Д.Д. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(1):105–20. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120

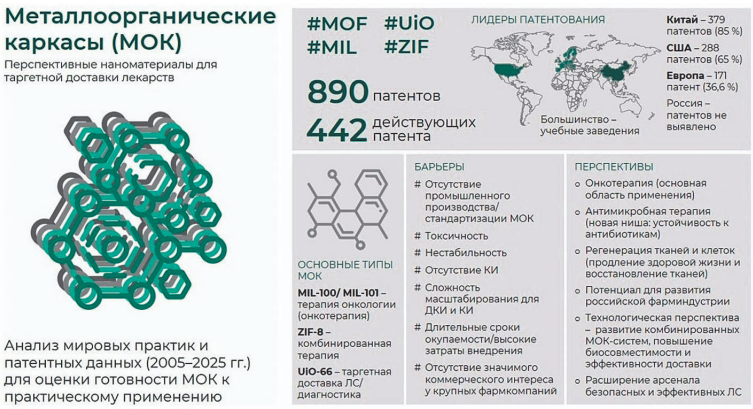
На основе российского опыта экспертизы и международных методических документов предложен структурированный план клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов. Выделены наиболее критичные моменты при составлении протоколов (дизайн исследования, выбор популяции, определение конечных точек), разработаны практические решения для повышения качества регистрационных досье лекарственных препаратов.

Доротенко А.Р., Суханов И.М., Искаревский Г.В., Улитина А.С., Савченко А.А., Тур М.А. Фосфодиэстераза 10А как терапевтическая мишень в нейропсихофармакологии: обзор. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(2):148–67. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-723



Обзор суммирует данные о фосфодиэстеразе А10, как о перспективной терапевтической мишени при различных нейропсихических патологиях, приведены результаты доклинических и клинических исследований. Выявлены причины неудач при клинических испытаниях, связанные со сложностью сигнальных путей в стриатуме и недостаточным пониманием функции мишени *in vivo*.

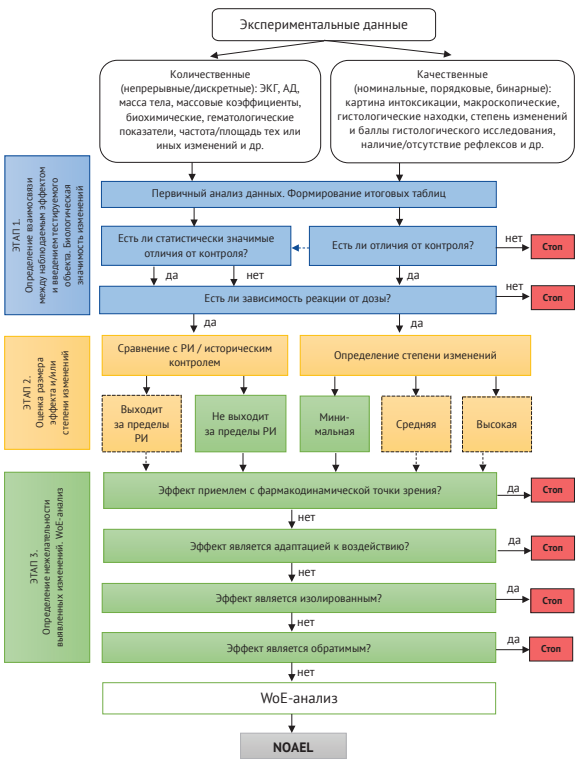
Иващенко В.В. Инновационные системы доставки лекарственных средств на примере металлоорганических каркасов: перспективы развития направления (библиометрический и патентный анализ). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(2):134–47. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-134-147



На основе анализа мирового опыта применения металлоорганических каркасов в качестве систем доставки лекарственных средств выявлены ключевые технологические и коммерческие барьеры, сдерживающие практическую реализацию применения этих материалов в разработке лекарственных средств. Перечислены основные области клинического применения таких средств доставки активных фармацевтических субстанций; показаны положительные экономические перспективы развития направления.

Крышень К.Л., Гущин Я.А., Фаустова Н.М., Гущина С.В., Устенко Ж.У., Кательникова А.Е., Султанова К.Т., Матичин А.А., Вавилова В.А., Муразов Я.Г., Мирошников М.В., Ковалева М.А., Шубин Д.В., Макаров В.Г., Макарова М.Н. Интерпретация данных токсикологических исследований лекарственных средств при определении дозы, не вызывающей видимых нежелательных эффектов (NOAEL). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(3):262–77. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-3-262-277

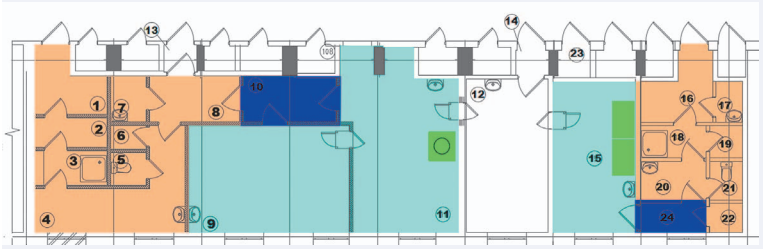
Предложен подход к интерпретации данных токсикологических исследований, основанный на последовательном анализе биологической значимости, размера эффекта и критериев нежелательности выявленных изменений. В основу подхода положен принцип весомости доказательств. Применение подхода позволяет повысить объективность и обоснованность установления дозы NOAEL для последующего перехода к клиническим исследованиям.



Васютина М.Л., Лепик К.В., Истомина М.С., Левчук К.А., Петухов А.В., Щелина Е.В., Ершова А.Е., Демидов О.Н., Торопова Я.Г. Методы доклинической оценки эффективности противоопухолевых лекарственных средств *in vivo* (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(3):289–300. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-655

Систематизированы существующие подходы к моделированию опухолевых процессов у лабораторных животных и способы оценки эффективности противоопухолевых препаратов в доклиническом эксперименте. Выстроена методологическая основа для планирования доклинических исследований, направленная на повышение достоверности результатов и успешности их трансляции на дальнейшие стадии исследований, а также в клиническую практику.

Кодина Г.Е., Власова О.П., Тищенко В.К., Дороватовский С.А., Рыжикова Т.П., Иванов С.А., Шегай П.В., Каприн А.Д., Трапкова А.А. Регуляторные требования к аптечному изготовлению радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(4):404–420. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-404-420



Выделены ключевые регуляторные и организационные проблемы, сдерживающие развитие аптечного изготовления радиофармацевтических препаратов в России. Разработан план первоочередных действий, направленных на создание функциональной системы — от подготовки кадров и адаптации законодательства до финансирования и организации консультативной поддержки ядерных аптек.

Литвин Л.С., Куликова Е.А. Стратегические индикаторы в разработке оригинальных препаратов в 2024 году: анализ пайплайнов международных фармацевтических лидеров. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(4):471–84. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-752

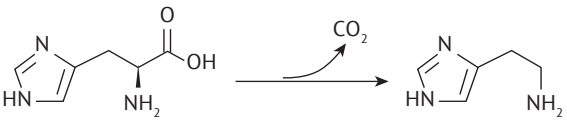
На основе комплексного анализа пайплайнов ведущих мировых фармацевтических компаний выявлены ключевые тренды и зарождающиеся тенденции в разработке оригинальных препаратов. Обзор систематизирует стратегические приоритеты исследований, выделяет доминирование таргетной терапии в онкологии. Предметно рассматриваются перспективные «синтетически летальные» мишени для низкомолекулярных ингибиторов.

Изображение создано с использованием ChatGPT и программного обеспечения Adobe Illustrator

Косман В.М., Карлина М.В., Фаустова Н.М., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Вопросы валидации биоаналитических методик количественного определения биомаркеров: обзор нормативных документов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(5):550–64. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-766

В обзоре рассмотрены сущности аналитической и клинической валидации биомаркеров, выделены этапы аналитической валидации биомаркеров, выделены ключевые показатели валидации биоаналитической методики в зависимости от задачи. Предложен алгоритм выбора уровня аналитической валидации биомаркера в зависимости от особенностей метода и решаемых задач.

Смирягин Е.А., Корнилова О.Г., Багирова В.Л. Определение содержания примеси гистамина в биологических лекарственных средствах: перспективы перехода от методов *in vivo* к методам *in vitro*. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(5):595–603. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-5-595-603



гистидин гистамин

В обзоре описана стратегия перехода от фармакопейного биологического испытания на гистамин к методам *in vitro*, соответствующая концепции 3R (Replacement, Reduction, Refinement). Обоснован выбор высокоэффективной жидкостной хроматографии и иммуноферментного анализа как альтернативных методов исследования.

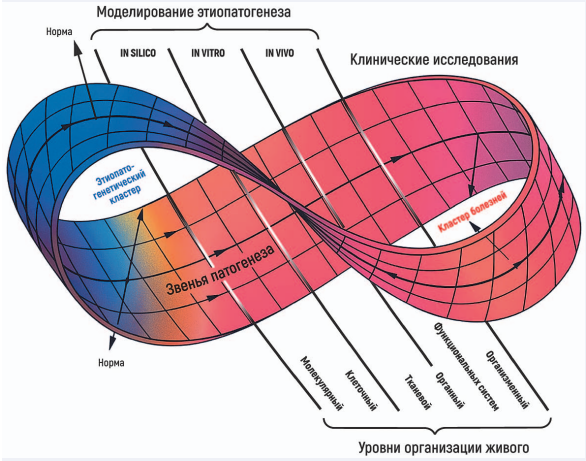
Ярошинский М.А., Андреева М.В., Балакин Е.И., Савченко А.Ю., Павлов А.С., Пустовойт В.И. Нейросетевые технологии в регистрации лекарственных средств: методология машинного анализа документов и интеллектуальных систем реального времени. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):630–641. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-630-641

Систематизированы перспективы и ограничения применения искусственного интеллекта при процедуре разработки и подготовки материалов регистрационного досье лекарственных средств — от автоматизации документооборота до предиктивной аналитики. Внедрение документоцентричных платформ и искусственного интеллекта может позволить сократить сроки подготовки регистрационных документов на 45–64% при сохранении соответствия регуляторным требованиям.

Аладышева Ж.И., Мешковский А.П., Пятигорская Н.В. Руководство ICH Q12: перспективы внедрения в законодательство ЕАЭС. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):616–629. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-616-629

Авторы оценивают перспективы внедрения международного руководства ICH Q12 в регуляторную практику Евразийского экономического союза. Предложен план адаптации действующих нормативных актов, перестройки экспертных процедур и запуска пилотного проекта, определяющего дорожную карту гармонизации управления жизненным циклом лекарственных средств.

Авдеева Е.В., Варина Н.Р., Рязанова Т.К., Куркин В.А., Исакова Н.В., Волова Л.Т., Полторецкий Д.А. Этиопатогенетическая архитектура разработки лекарственных средств (на примере этиопатогенеза подагры). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(6):642–654. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-724



Предложена методология построения этиопатогенетической архитектуры как отражение причинно-следственных связей с разным уровнем значимости в формировании патологических состояний и заболеваний организма. Этиопатогенетический подход может стать связующей основой между всеми этапами разработки и применения новых лекарственных средств, а также при исследовании возможности расширения показаний к применению уже использующихся лекарственных средств.

БЛАГОДАРНОСТИ РЕЦЕНЗЕНТАМ
THANK YOU TO ALL OUR REVIEWERS

Выражаем искреннюю признательность рецензентам, которые оказали неоценимую помощь при подготовке выпусков журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».
В 2025 г. объективную оценку и рекомендации авторам поступивших в редакцию рукописей дали:

Авдеева Е.В. (Самара)
Аганов А.В. (Казань)
Алексеева И.В. (Пермь)
Антонова Н.П. (Москва)
Аполлонова С.А. (Москва)
Басевич А.В. (Санкт-Петербург)
Безбородова О.А. (Москва)
Белоус С.С. (Москва)
Бибик Е.Ю. (Луганск)
Бунятян Н.Д. (Москва)
Васильев В.Г. (Москва)
Величко В.В. (Новосибирск)
Вербицкая Е.В. (Санкт-Петербург)
Гаврилин М.В. (Санкт-Петербург)
Гиба И.С. (Сочи)
Глембоцкая Г.Т. (Москва)
Годовиков И.А. (Москва)
Грехнева Е.В. (Курск)
Гудкова А.А. (Воронеж)
Гурина Н.С. (Минск, Беларусь)
Дурнев А.Д. (Москва)
Дьякова Н.А. (Воронеж)
Евдокимова О.В. (Москва)
Евтеев В.А. (Москва)
Егорова С.Н. (Казань)
Емшанова С.В. (Москва)
Енгалычева Г.Н. (Москва)
Жохова Е.В. (Санкт-Петербург)
Журавлева М.В. (Москва)
Иванов Р.А. (Сочи)
Ивкин Д.Ю. (Санкт-Петербург)
Калитин К.Ю. (Волгоград)
Карабинцева Н.О. (Новосибирск)
Карлина М.В. (Санкт-Петербург)
Карпенко Ю.Н. (Пермь)
Клементьева О.Е. (Москва)
Кляритская И.Л. (Симферополь)
Кобелева Т.А. (Тюмень)
Ковальская Г.Н. (Иркутск)
Кодина Г.Е. (Москва)
Компанцева Е.В. (Пятигорск)
Косман В.М. (Санкт-Петербург)
Кошечкин К.А. (Москва)
Круглов Д.С. (Новосибирск)
Крышень К.Л. (Санкт-Петербург)
Курзина И.А. (Томск)
Ларенков А.А. (Москва)
Лунёв А.С. (Москва)
Малахов Б.А. (Москва)
Малышева А.О. (Москва)
Мальцева Е.М. (Кемерово)
Мельникова О.А. (Екатеринбург)
Мельникова Е.В. (Москва)
Мизина П.Г. (Москва)
Моисеев Д. В. (Москва)
Морозов В.Н. (Москва)
Новокрещенова И.Г. (Саратов)
Павлов Д.И. (Новосибирск)
Платова А.И. (Москва)
Поздняков Д.И. (Пятигорск)
Полковникова Ю.А. (Воронеж)
Потанина О.Г. (Москва)
Прутнова О.В. (Владимир)
Пятигорская Н.В. (Москва)
Рождественский Д.А. (Москва)
Рязанова Т.К. (Самара)
Савинова Т.А. (Москва)
Сайбель О.Л. (Москва)
Салимова Е.Л. (Санкт-Петербург)
Синауридзе Е.И. (Москва)
Смехова И.Е. (Санкт-Петербург)
Смирнов В.В. (Москва)
Смирнова Л.А. (Волгоград)
Солдатов В.О. (Белгород)
Сорокина А.В. (Москва)
Ставрианиди А.Н. (Москва)
Станжевский А.А. (Санкт-Петербург)
Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
Сурин А.К. (Москва)
Сюбаев Р.Д. (Москва)
Темердашев А.З. (Краснодар)
Тернинко И.И. (Санкт-Петербург)
Титова А.В. (Москва)
Тишков С.В. (Москва)
Торопова Я.Г. (Санкт-Петербург)
Тринеева О.В. (Воронеж)
Ульяновский Н.В. (Архангельск)
Успенская М.В. (Санкт-Петербург)
Ферубко Е.В. (Москва)
Хамитов Р.А. (Москва)
Чукреева Н.В. (Москва)
Чурин А.А. (Томск)
Шефер Е.П. (Москва)
Шпрах З.С. (Москва)
Шугуров М.В. (Саратов)
Парфёнова Е.Ю. (Москва)
Ягудина Р.И. (Москва)

Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств