

13. Chen, L. The murine excisional wound model: Contraction revisited/ L.Chen [et al.]// Wound Repair Regen. – 2015. – 23(6). : – C.874–877.

REFERENCES

1. Averyanov S.V., Khairzamanova K.A., Kazakova M.A. Prevalence of traumatic lesions of the oral mucosa during orthodontic treatment. Pediatric dentistry and prevention. 2017; 2: 76-79. (in Russ)
2. Buslaeva T.M. The actual directions in the chemistry and technology of platinum metals. Fine Chemical Technologies. 2007; 2(3): 5-14. (in Russ)
3. Akhmetova V.R., Bikbulatova E.M., Mescheryakova E.S., Gil'manova E.N., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A. Synthesis, crystal structure, and in vitro evaluation of the anticancer activity of new Pt(Pd) complexes with 1-[(dimethylamino)methyl]-2-naphthol ligand. Metallomics. 2021; 13(11): mfab063. (in Engl.). Doi: 10.1093/mtomcs/mfab063.
4. Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boiko T.F., Ibragimov A.G. Nickel-catalyzed multicomponent heterocyclization of 2,4-pentanedione to sulfanylmethyl-1H-pyrazoles. Chem. Heterocycl. Comp. 2018; 54: 344-350. (in Engl.). Doi: 10.1007/s10593-018-2271-5.
5. Akhmadiev N.S., Mescheryakova E.S., Khairullina V.R., Akhmetova V.R., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. Synthesis, crystal structure and docking studies as potential anti-inflammatory agents of novel antipyrine sulfanyl derivatives. J. Mol. Struct. 2021; 1228: 129734. (in Engl.). Doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129734.
6. Ahmadiev N.S. Kataliticheskoe tiometilirovanie 1,3-dikarbonil'nyh soedinenij s uchastiem al'degidov i SH-kislot (*Catalytic thiomethylation of 1,3-dicarbonyl compounds with the participation of aldehydes and SH-acids*): avtoreferat dis.... kand. chim. nauk. Ufa, 2015:24. (in Russ)
7. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Starikova Z.A., Tulyabaev A.R., Mescheryakova E.S., Ibragimov A.G. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1, 3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphanyl) alkanes. Tetrahedron. 2015; 71, 40: 7722-7728. (in Engl.). Doi: 10.1016/j.tet.2015.07.055.
8. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast'pervaya (*Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1*). Moskva: Grif i K, 2013:944. (in Russ).
9. Akhmetova V.R., Galimova R.A., Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Khisamutdinov R.A., Nurtdinova G.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfanyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2018; Vol. 8(2): 267-275. (in Engl.). Doi: 10.15171/apb.2018.031.
10. Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Akhmetova V.R., Khairullina V.R., Galimova R.A., Agletdinov E.F., Ibragimov A.G., Kataev V.A. Molecular docking and preclinical study of five-membered S,S- palladaheterocycle as hepatoprotective agent. Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2019; 9(4): 674-684. (in Engl.). Doi: 10.15171/apb.2019.079.
11. Helatnyj cis-S,S-kompleks dihlorid-1,6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-2,5-ditiageksan palladija(II), proyavljajushhij gepatoprotektornuju aktivnost' (*Hepatoprotective chelate cis-S,S-complex of dichloro-di-1,6-(3,5-dimethylisoxazole-4-yl)-2,5-dithiohexane of palladium (II)*): patent 2612131 Ross. Federation; zajavl. 09.11.2015; opubl. 02.03.2017. Bjul. № 7:8. (in Russ.)
12. Salishcheva O.V., Prosekov A.Yu., Moldagulova N.E., Pugachev V.M. Platinum (II) and palladium (II) complexes: synthesis, antimicrobial and antifungal activity. Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology. 2021; 11(4): 651-662. (in Russ.) Doi: 10.21285/2227-2925-2021-11-4-651-662.
13. Chen L, Mirza R, Kwon Y, DiPietro LA, Koh TJ. The murine excisional wound model: Contraction revisited. Wound Repair Regen. 2015;23(6):874. (in Engl.).

УДК 615.072

© Коллектив авторов, 2024

С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.В. Зыкова, М.В. Белоусов
СТАНДАРТИЗАЦИЯ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
СУБСТАНЦИИ α (1,2)-L-РАМНО- α (1,4)-D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛУРОНАНА
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск

Целью работы являлась стандартизация фармацевтической субстанции α (1,2)-L-рамно- α (1,4)-D-галактопиранозилуронана и разработка проекта спецификации.

Материал и методы. Объект исследования – фармацевтическая субстанция α (1,2)-L-рамно- α (1,4)-D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus* L. Подлинность устанавливалась методом инфракрасной спектроскопии. Количественное содержание определяли спектрофотометрически. Валидность методик устанавливали в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств и Государственной Фармакопеей РФ.

Результаты. Субстанция представляет собой белый с кремовым оттенком порошок без запаха, медленно растворимый в воде, окраска 5%-го водного раствора бледнее эталона ВУ5. В спектре содержится несколько характерных областей поглощения, отличающихся от аналогов углеводородной природы. Методика количественного определения линейна в диапазоне концентраций 0,01-0,50 мг/мл, аналитическая область – 40-240%. При оценке повторяемости методики, значения относительного стандартного отклонения находились в диапазоне 0,70-1,10%. При определении правильности процент восстановления составил 98,5-101,5%. Правильность методики определения молекулярно-массового распределения составила 4,09-4,84% (линейная модель регрессии). Содержание белка составляет менее 1,55%, тяжелых металлов и мышьяка – менее 0,0001%. Потеря в массе при высушивании составляет 2,11% для серии 011122 и 1,68% для серии 031119, pH 1% раствора – 3,05 для серии 011122 и 3,08 для серии 031119.

Выводы. Субстанция α (1,2)-L-рамно- α (1,4)-D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus* L. стандартизована по заявленным показателям, разработан проект спецификации.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, валидация, метрологическое сопровождение методик.

S.V. Krivoshechekov, D.A. Isakov, A.V. Zykova, M.V. Belousov
STANDARDIZATION OF THE ACTIVE PHARMACEUTICAL
SUBSTANCE α (1,2)-L-RAMNO- α (1,4)-D-GALACTOPYRANOSYLURONANE

The aim of the research was the standardization of the pharmaceutical substance α (1,2)-L-rhamno- α (1,4)-D-galactopyranosyluronane and the development of a draft specification.

Material and methods. The object of the study is the pharmaceutical substance $\alpha(1,2)$ -L-rhamno- $\alpha(1,4)$ -D-galactopyranosyluronane *Acorus calamus* L. Authenticity was established by infrared spectroscopy. The quantitative content was determined by spectrophotometry. The validation of the methods was established in accordance with the Guidelines for the validation of analytical Methods for testing medicines and the State Pharmacopeia of the Russian Federation.

Results. The substance is an odorless white powder with a creamy tint, slowly soluble in water, the color of 5% aqueous solution is paler than the BY5 standard. The spectrum contains several characteristic absorption regions that differ from analogues of a hydrocarbon nature. The method of quantitative determination is linear in the concentration range of 0.01-0.50 mg/ml, the analytical range is 40-240%. When assessing the repeatability of the technique, the values of the relative standard deviation were in the range of 0.70-1.10%. When determining the correctness, the recovery percentage was 98.5-101.5%. The accuracy of the method for determining the molecular weight distribution was 4.09-4.84% (linear regression model). The protein content is less than 1.55%, heavy metals and arsenic are less than 0.0001%. The weight loss during drying is 2.11 for 011122 series and 1.68% for 031119 series, the pH of 1% solution is 3.05 and 3.08 respectively.

Conclusion. The substance $\alpha(1,2)$ -L-rhamno- $\alpha(1,4)$ -D-galactopyranosyluronane *Acorus calamus* L. has been standardized according to the declared indicators, a draft specification has been developed.

Key words: water-soluble polysaccharides, validation, metrological support of methods.

Аир болотный (*Acorus calamus* L.) – многолетнее травянистое растение из рода Аирные (Acoraceae). Установлено, что водорастворимые полисахариды, выделенные из корневищ аира, обладают противоопухолевыми [1-4], гиполипидемическим, иммуностимулирующими [5-7], антиоксидантными [8] свойствами. При этом показано отсутствие острой токсичности при двукратном внутрижелудочном, подкожном и внутривенном введении [9] и общетоксических свойств при длительном парентеральном введении [10].

Ранее в СибГМУ проведены доклинические исследования нового препарата на основе $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана аира болотного (*Acorus calamus* L.), который с 2022 года находится на I фазе клинических испытаний [11-13].

Разработка новых лекарственных препаратов требует стандартизации фармацевтических субстанций (ФС), заключающейся в определении параметров качества. Кроме того, существует необходимость поддержания нормативной документации на разрабатываемые препараты в актуальном состоянии в соответствии с изменяющимися требованиями к субстанциям и готовым лекарственным формам (ГЛФ).

Согласно требованиям Государственной Фармакопеи (ГФ) фармацевтическая субстанция должна характеризоваться рядом параметров: описание, растворимость, подлинность, количественное определение и др. Кроме того, исследуемая ФС является полисахаридом, следовательно, её биологическая активность напрямую зависит от молекулярной массы и молекулярно-массовых характеристик, в связи с этим дополнительно требуется разработка методики контроля молекулярно-массового распределения.

Целью данной работы и явилась стандартизация фармацевтической субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus* L. и разработка проекта спецификации.

Материал и методы

Для приготовления растворов использовали воду Milli-Q, полученную из системы Direct-Q Ultrapure Water System от Millipore (Бедфорд, Массачусетс, США) с электропроводностью 0.054 мкСм \times см⁻¹. Реагенты: кислота серная (ГОСТ 4204-77, ч.д.а.), кислота сульфаминовая (ТУ 6-09-2437-79, х.ч.), карбазол (ТУ 6-09-3255-78, ч.), натрия тетраборнокислый 10-водный (ГОСТ 4199-76, ч.д.а.), натрия хлорид (ГОСТ 4233-77, х.ч.), натрия азид (ГОСТ 4168-79, ч.д.а.), калия бромид (ГОСТ 4160-74, ч.д.а.), реактив Фолина-Чокалтеу (Central Drug House, Индия). В качестве стандартных образцов использовали D-(+)-кислоту галактуроновую моногидрат $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, США), декстраны в диапазоне молекулярных масс 1000-670000 Да (Sigma-Aldrich, США). Объектом исследования являлась активная фармацевтическая субстанция, произведенная в Центре внедрения технологий СибГМУ, представляющая собой полисахарид из корней и корневищ аира болотного – $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронан *Acorus calamus* L. (серии 011122, 031119)

Подлинность устанавливали методом инфракрасной спектроскопии. Запись ИК-спектров образцов субстанции и модельных смесей, таблетированных с калия бромидом, проводили на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ 2201 («Инфраспек», Россия).

Количественное определение субстанции выполняли методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области на спектрофотометре Unico 2800 (United products & instruments, USA).

Валидность методик устанавливали в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [14] и ГФ РФ.

Подготовка проб для количественного определения. Около 0,10 г (точная навеска) испытуемого образца помещали в мерную

колбу вместимостью 100 мл, растворяли в 40 мл воды очищенной. После чего объем раствора в колбе доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Аликвоту 5,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивали (испытуемый раствор ФС, концентрация 0,1 мг/мл), 250 мкл испытуемого раствора помещали в пробирку, параллельно готовили раствор сравнения, используя 250 мкл воды очищенной. В пробирки с анализируемым и контрольным растворами добавляли 0,01 мл 4 М раствора сульфаминовой кислоты и тщательно перемешивали. Затем пробирки помещали в емкость со льдом и осторожно, по каплям, по стенке пробирки добавляли по 1,5 мл 0,25% раствора тетрабората натрия в серной кислоте, охлажденного до 4°C, не допуская нагревания смеси. Пробирки нагревали в кипящей водяной бане в течение 6 мин, после чего охлаждали до комнатной температуры. В пробирки с анализируемым и стандартным растворами добавляли 0,05 мл 0,2% раствора карбазола и помещали в кипящую водяную баню на 10 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и измеряли оптическую плотность анализируемого раствора относительно стандартного раствора при длине волны 525 ± 2 нм. Концентрацию галактурононовой кислоты определяли по калибровочному графику, построенному по стандартным растворам галактурононовой кислоты в диапазоне концентраций 0,01-0,5 мг/мл.

Молекулярно-массовое распределение определяли методом эксклюзионной хроматографии на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 («Thermo», Германия) с рефрактометрическим детектором RI-101 («Shodex», Япония). Анализ осуществляли на колонке Ultrahydrogel 120 $7,8 \times 300$ мм, размер пор 120 \AA , размер частиц 6 мкм. Подвижная фаза – водный раствор, содержащий 0,9% натрия хлорида и 0,1% натрия азиды. Объем вводимой пробы 20 мкл, скорость потока элюента 1 мл/мин, температура термостата колонки 30°C, температура ячейки детектора 40°C.

Приготовление стандартных растворов. Около 1 мг (точная навеска) рабочего стандартного образца (РСО) декстрана с установленной молекулярной массой помещали в пробирку, добавляли 1 мл подвижной фазы и перемешивали до полного растворения декстрана. Затем раствор центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали для анализа.

Приготовление испытуемого раствора. Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещали в мерную колбу на 10 мл, приливали 5 мл подвижной фазы и перемешивали в течение 30 минут. Затем объем содержимого колбы доводили до метки тем же растворителем и перемешивали, далее раствор центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали для анализа.

Определение белка проводили в соответствии с ОФС.1.2.3.0012 «Определение белка» по методу 2В (с предварительным осаждением белка) на спектрофотометре Unico 2800 (United products & instruments, USA) при длине волны 750 нм.

Определение тяжелых металлов и мышьяка проводили по ОФС.1.2.2.2.0012 «Тяжелые металлы» методом 1 и по ОФС.1.2.2.2.0004 «Мышьяк» методом 1. Потерю в массе при высушивании определяли по ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» методом 1. Показатель pH раствора определяли по ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия» на анализаторе жидкости FIVE Easy F20 (Mettler Toledo, США). Степень окраски жидкостей определяли по ОФС.1.2.1.0006 «Степень окраски жидкостей» методом 2.

Результаты и обсуждение

Визуальным методом установлено, что ФС представляет собой белый с кремовым оттенком порошок без запаха. Фармацевтическая субстанция (ФС) медленно растворима в воде с образованием прозрачного вязкого раствора без запаха. Окраска 5% водного раствора субстанции менее интенсивна, чем окраска эталона ВУ5. Фармацевтическая субстанция нерастворима в органических растворителях (этанол, хлороформ, бензол).

Подлинность. В спектре содержится несколько характерных областей поглощения, отличающихся от аналогов углеводородной природы (крахмал, галактурононовая кислота и другие некрахмальные полисахариды) при волновых числах 603 ± 4 и $676 \pm 4 \text{ см}^{-1}$. Широкая интенсивная полоса $900 - 1150 \text{ см}^{-1}$ с максимумами при $1010 \pm 10 \text{ см}^{-1}$; $1050 \pm 10 \text{ см}^{-1}$; $1070 \pm 10 \text{ см}^{-1}$. Уширенные полосы низкой интенсивности $1190 - 1270 \text{ см}^{-1}$, $1350 - 1450 \text{ см}^{-1}$, $1550 - 1650 \text{ см}^{-1}$. Сдвоенная широкая полоса с максимумами $2915 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ и $2975 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ (см. рисунок).

Количественное определение. Определен диапазон концентрации галактурононовой кислоты, в котором наблюдается линейная зависимость оптической плотности – 0,01-0,5 мг/мл, аналитическую область методики исследовали путем изменения объема раствора

А (0,1-0,6 мл). Установлено, что график имеет линейный характер в диапазоне содержания 40-240%; коэффициент корреляции составил 0,999. Результаты валидации методики, полученные при оценке повторяемости (сходимости) методики, показали ее пригодность для определения содержания галактуроновой кислоты в субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранан *Acorus calamus* L. в диапазоне содержаний 80-120%, значения RSD лежат в диапазоне 0,70-1,10% и в диапазоне относительного доверительного интервала среднего значения – 0,74-1,16% (табл. 1).

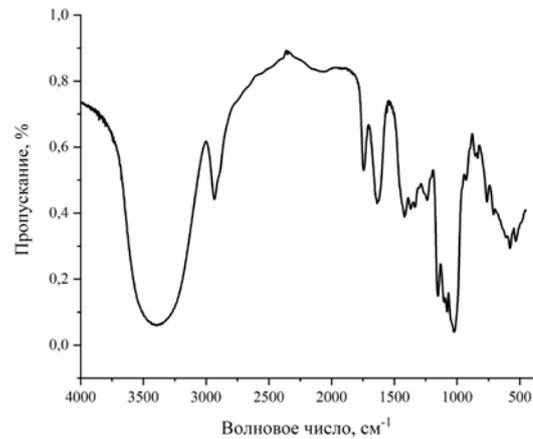


Рис. Репрезентативный ИК-спектр фармацевтической субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана

Таблица 1

Результаты оценки метрологических характеристик методики количественного определения

Уровень содержания, %	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность		Воспроизводимость		Правильность	
	σ_r , %	ΔX	σ_R , %	ΔX	σ , %	ΔX	ε , %	ΔX
80	0,93	0,98	3,11	3,15	4,57	4,61	100,1	0,69
100	0,70	0,74	2,57	2,62	2,33	2,38	98,5	0,77
120	1,10	1,16	3,73	3,78	2,10	2,15	101,5	1,05

Относительные стандартные отклонения среднего не превышают критериев приемлемости как для внутрилабораторной прецизионности 2,57-3,73%, так и для межлабораторной прецизионности 2,10-4,57% (табл. 1).

Правильность устанавливали добавлением известного количества стандартного образца галактуроновой кислоты. Критерием приемлемости являлся средний процент восстановления при использовании растворов заданных концентраций, скорректированный на 100%, средняя величина которого должна находиться в пределах $100 \pm 5\%$. В разработанной методике процент восстановления находился в пределах 98,5-101,5 (табл. 1).

Молекулярно-массовое распределение. Для валидации методики построена калибровочная зависимость $\lg(M_w) = f(t_r)$ по результатам хроматографирования стандартных образцов декстранов с M_w : 1000, 5220, 11600, 21400, 40600, 80900, 150000, 270000, 670000 Да. Правильность методики оценивали по относительному стандартному отклонению расчетных молекулярных масс от номинальных во всем диапазоне M_w по формуле 1 (табл. 2).

Метрологические характеристики методики, определенные в эксперименте, составили от 4,09 до 4,84%, что удовлетворяет требованиям, предъявляемым к методикам в фармацевтическом анализе

$$RSD(\%) = \frac{100}{\bar{X}} * \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (1)$$

Таблица 2

Результаты определения правильности методики молекулярно-массового распределения

Номинал	tR среднее	lg Mw среднее	Mw среднее	RSD (%)
1000	7,147	3,0053	1012	4,56
5220	6,270	3,7270	5333	4,43
11600	5,867	4,0586	11443	4,30
21400	5,539	4,3287	21317	4,37
40600	5,207	4,6014	39937	4,15
80900	4,836	4,9073	80770	4,40
150000	4,510	5,1751	149666	4,84
270000	4,204	5,4267	267119	4,01
670000	3,720	5,8251	668430	4,15

Белок. Результаты определения количественного содержания белка представлены в табл. 3. Согласно полученным экспериментальным данным, количество белковых примесей в субстанциях не превышало 1,55%.

Таблица 3

Результаты определения содержания белка, %.

Номер серии	011122	031119
Параллель 1	1,53	1,55
Параллель 2	1,20	1,18

Тяжелые металлы и мышьяк. В результате анализа установлено, что содержание тяжелых металлов и мышьяка не превышает 0,0001% для обеих серий испытуемого образца.

Потеря в массе при высушивании. Установлено, что значение показателя «потеря в массе при высушивании» составило 2,11% для серии 011122 и 1,68% для серии 031119.

Значение pH. Показатель pH 1% раствора субстанции составил 3,05 для серии 011122 и 3,08 для серии 031119.

В табл. 4 приведен проект спецификации на активную фармацевтическую субстанцию $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L.

Таблица 4

Проект спецификации на активную фармацевтическую субстанцию $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L.

Наименование показателя	Результат
Описание	Белый с кремовым оттенком порошок без запаха.
Растворимость	Медленно растворим в воде с образованием вязкого раствора без запаха. Нерастворим в органических растворителях (этанол, хлороформ, бензол).
Цветность	5% раствор субстанции должен выдерживать испытание при сравнении с эталоном ВУ ₅
Подлинность	Коричнево-красное окрашивание при реакции с тимолом в сернистой среде. ИК-спектр исследуемого вещества должен совпадать со спектром стандартного образца $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона.
Молекулярно-массовое распределение	Массовая доля фракций ≥ 300 кДа не менее 10%
Белок	Не более 1,8%
Тяжелые металлы	Не более 0,0001 %
Мышьяк	Полоска бумаги из прибора с испытуемым раствором не должна быть окрашена или ее окраска не должна быть интенсивнее полоски эталонной.
Потеря в массе при высушивании	Не более 9,0 %
Микробиологическая чистота	Общее число аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) не более 10 КОЕ в 1 г. Отсутствие энтеробактерий, устойчивых к желчи, в 1 г. Отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г. Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.
Бактериальные эндотоксины	Не более 3,5 ЕЭ/мг
Количественное определение	Содержание галактуронозойной кислоты не менее 20,00%

Заключение

Метрологические характеристики методики количественного определения галактуронозойной кислоты в субстанции $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L. и определения молекулярно-массовых характеристик, установленные экспериментально, удовлетворяют требованиям, предъявляемым к методикам в фармацевтическом анализе. Субстанция стандартизована по показателям: описание, растворимость, цветность, подлинность, количественное определение, молеку-

лярно-массовое распределение, содержание белка, тяжелых металлов и мышьяка, потеря в массе при высушивании, значение pH, которые вошли в проект нормативной документации на активную фармацевтическую субстанцию $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранона *Acorus calamus* L.

Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования 720000Ф.99.1.БН 62АВ30000 в рамках государственного задания № 056-00116-23-01

Сведения об авторах статьи:

Кривошеков Сергей Владимирович – к.х.н., доцент кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: ksv_tsu@mail.ru.

Исаков Денис Александрович – аспирант кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: den.isakov.1998@mail.ru.

Зыкова Анастасия Васильевна – аспирант кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: anastasya.zykova@mail.ru.

Белоусов Михаил Валерьевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050. г. Томск. Московский тракт 2. стр. 7. E-mail: mvb63@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние полисахарида из *Acorus calamus* L. на экспрессию CD274 и CD326 клетками карциномы легких Льюис у мышей / К.А. Лопатина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 7. – С. 119-122.
2. Клиникова, М. Г. Природные стимуляторы цитопротекторных реакций в постхимиотерапевтический период / М. Г. Клиникова, Н. В. Турсунова, Б. В. Чуринов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 25.
3. Experimental evidence for use of *Acorus calamus* (asarone) for cancer chemoprevention / В.К. Das [et al.] // Heliyon – 2019. – 5(5). – P. e01585.
4. Кокоев Л.А. Изучение химиопротекторной активности средств растительного происхождения на модели канцерогенеза печени и пищевода, индуцированного N-нитрозодизэтиламином: автореф. дис. канд. мед. наук. – Владикавказ, 2022, – 24 с.
5. Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines / Bains J.S. [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2005; Vol. 5, № 9. – P.1470-8.
6. Хобракова, В.Б. Иммуномодулирующие свойства растительных глюканов при экспериментальной иммунодепрессии / В.Б. Хобракова, Д.Н. Оленников // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – № 6. – С. 103-104.

7. Кокоев, Л.А. Изучение возможных механизмов антиканцерогенного действия полисахаридов айра болотного на модели экспериментального рака печени и пищевода / Л.А. Кокоев // International Journal of Medicine and Psychology. – 2019. – Т. 2, № 4. – С. 147-152.
8. Гурьев, А.М. Исследование острой токсичности комплекса водорастворимых полисахаридов корневищ айра болотного (*Acorus calamus* L.) / А.М. Гурьев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 36-39.
9. Гурьев, А.М. Исследование влияния длительного введения водорастворимых полисахаридов айра болотного (*Acorus calamus* L.) на функциональные показатели лабораторных животных / А.М. Гурьев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 18-23.
10. Лопатина, К.А. Доклиническое исследование лекарственной формы $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана из корневищ айра болотного *Acorus calamus* L. в онкологическом эксперименте / К.А. Лопатина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №1. – С. 59-63.
11. Неупокоева О.В. Изучение мутагенных свойств $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана *Acorus calamus* L. / О.В. Неупокоева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №2 (60) – С. 22-23.
12. Кривошеков, С.В. Оптимизация полупромышленной технологии получения активной фармацевтической субстанции «Полистан» / С.В. Кривошеков [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – №4 (13). – С. 52-58.
13. Лопатина, К.А. Доклиническое исследование общетоксического действия $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуранана *Acorus calamus* L. в форме инъекционного лекарственного / К.А. Лопатина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. № 2. – С. 21-24.
14. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 N 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств» [Электронный ресурс] / URL: <https://rulaws.ru/acts/Reshenie-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-17.07.2018-N-113/> (дата обращения 10.11.2023)

REFERENCES

1. K.A. Lopatina [et al.] Effect of *Acorus calamus* L. polysaccharide on CD274 and CD326 expression by Lewis lung carcinoma cells in mice. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017; 164(7): 119-122. (In Russ).
2. Klinnikova M.G., Tursunova N.V., Churin B.V. Natural stimulators of cytoprotective reactions after chemotherapy. Modern problems of science and education. 2018;6:25 (In Russ).
3. Das B.K., Swamy A.V., Koti B.C., Gadad P.C. Experimental evidence for use of *Acorus calamus* (asarone) for cancer chemoprevention. Heliyon. 2019;5(5):e01585. (in Engl)
4. Kokoev L.A. Izuchenie khimioprofilakticheskoy aktivnosti sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya na modeli kantserogeneza pecheni i pishchevoda, inditsirovannogo N-nitrozodietilaminom (*To study the chemoprophylactic activity of herbal remedies on a model of carcinogenesis of the liver and esophagus induced by N-nitrosodiethylamine*): avtoref. dis. kand. med. nauk. Vladikavkaz, 2022:24. (In Russ).
5. Bains J.S., Dhuna V., Singh J., Kamboj S.S., Nijjar K.K., Agrewala J.N. Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines. Int Immunopharmacol. 2005; 5(9): 1470-8. (in Engl)
6. Khobrakova V.B., Olennikov D.N. Immunomodulating properties of the plant glucans at experimental immunodepression. Acta Biomedica Scientifica. 2012; 6: 103-104. (In Russ).
7. Kokoev, L.A. The study of possible mechanisms of the anticarcinogenic actions of polysaccharides from calamus on the model of experimental liver cancer and esophagus. International Journal of Medicine and Psychology. 2019; 2(4): 147-152. (In Russ).
8. Guriyev A.M., Belousov M.V., Yusubov M.S., Akhmedzhanov R.R., Zuyeva Ye.P., Lopatina K.A. The investigation of acute toxicity of water-soluble polysaccharides extracted from calamus root (*Acorus calamus* L.). Bulletin of Siberian Medicine. 2010;9(1):36-39. (In Russ.)
9. Guriyev A.M., Belousov M.V., Akhmedzhanov R.R., Yusubov M.S., Churin A.A., Karpova G.V. An investigation of the introduction of water-soluble polysaccharides calamus root (*Acorus calamus* L.) effect on the experimental animals functions. Bulletin of Siberian Medicine. 2010;9(6):18-23. (In Russ.)
10. Lopatina K.A., Razina T.G., Zueva E.P., Krylova S.G., Gur'ev A.M., Amosova E.N., Rybalkina O.Yu., Safonova E.A., Efimova L.A., and Belousov M.V. Preclinical studies of $\alpha(1,2)$ -l-ramno- $\alpha(1,4)$ -d-galactopyranosyluronic acid from rhizomes *Acorus calamus* L. in cancer experiment. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1: 59-63. (In Russ.)
11. Neupokoeva O.V., Lopatina K.A., Voronova O.L., Safonova E.A., Zueva E.P., Churin A.A. Mutagenic characteristics research of $\alpha(1,2)$ -l-ramno- $\alpha(1,4)$ -d-galactopyranosyluronic acid *Acorus calamus* L. Pacific Medical Journal. 2015;2(60):22-23. (In Russ.)
12. Krivoshchekov S.V., Vasil'ev A.I., Gur'ev A.M., Yusubov M.S., Belousov M.V. Optimization of industrial technology for producing of active pharmaceutical ingredient "Polystan". Drug development & registration. 2015; 4(13): 52-58. (In Russ.)
13. Lopatina, K.A., Churin A.A., Gur'ev A.M., Zueva E.P., Fomina T.I., Vetoshkina T.V., Dubskaya T.Y., Lamzina T.Y., Sadrikina L.A., Fedorova E.P., Neupokoeva O.V., Safonova E.A., Razina T.G., Krylova S.G., Amosova E.N., Rybalkina O.Y., Belousov M.V. Preclinical investigation of general toxicity of a new injection preparation of $\alpha(1,2)$ -l-ramno- $\alpha(1,4)$ -d-galactopyranosyluronic acid from *Acorus calamus* L. Experimental and clinical pharmacology. 2019; 82(2): 21-24. (In Russ.)
14. Reshenie Kollegii Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 17.07.2018 N 113 «Ob utverzhdenii Rukovodstva po validatsii analiticheskikh metodik provedeniya ispytaniy lekarstvennykh sredstv» (*Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission No. 113 dated 07/17/2018 "On approval of the Guidelines for validation of analytical methods for testing medicines"*) [Elektronicheskiye resursy] / URL: <https://rulaws.ru/acts/Reshenie-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-17.07.2018-N-113/> (access data 10.11.2023) (In Russ.)

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2024

К.А. Пупыкина, С.Р. Шамсутдинова, Г.М. Латыпова, Р.Р. Шакирова
ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ТРАВЫ
***CIRSIIUM ARVENSE* L. ПО СОДЕРЖАНИЮ ФЛАВОНОИДОВ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования. Определение количественного содержания флавоноидов в траве бодяка полевого (*Cirsium arvense* L.), собранной в различных местообитаниях некоторых районов Республики Башкортостан.

Материал и методы. Проанализировано 60 образцов сырья травы бодяка полевого, заготовленных в лесных и луговых фитоценозах на территории Уфимского, Иглинского, Чишминского, Бирского, Благоварского и Гафурийского районов Республики Башкортостан в 2018-2021 гг. в фазу цветения. Определение количественного содержания флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с помощью разработанной нами методики. Согласно данной методике стандартизацию исследуемого сырья по количественному содержанию суммы флавоноидов проводили в пересчете на апигенин.