

7. Guskova, T.A. Toxicology of drugs / T.A. Guskova. - M.: Medicine, 2008. - 890s. (In Russ.)
8. Lang T. A., Sesik M. How to describe statistics in medicine: a guide for authors, editors and reviewers / T. A. Lang, M. Sesik. -M.: Practical medicine, 2018 - 482s. (In Russ.)
9. Kormishina A.E., Mizina P.G., Kormishin V.A., Factors affecting the sorption activity of Undorovskoy healing clay // Young scientists and pharmacy of the XXI century: materials of the V scientific and practical conference of graduate students and young scientists, M VILAR. -2017: 204-207. (In Russ.)
10. Alekseev, K.V. Technology for increasing the biological and pharmaceutical availability of medicinal substances / K.V. Alekseev [et al.]. // Bulletin of new medical technologies – 2012;11(4):.43 - 47. (In Russ.)
11. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Demina N.B. Problems of correction of organoleptic properties of drugs. / M.N. Anurova, E.O. Bakhrushina, N.B. Demina // Development and registration of medicines. -2015. - No. 4 (13) - p.64-73. (In Russ.)
12. Kuznetsov A.A. Dosage form and its consumer properties as an additional factor in drug compliance / A.A. Kuznetsov, T.I. Kabakova, A.V. Kuznetsov // Modern problems of science and education. – 2012. – Vol. 5. - Access mode: <http://www.science-education.ru/105-71814>. (In Russ.)
13. Khokhlov, V. V. Forensic medicine: textbook and workshop for undergraduate and specialist studies / V. V. Khokhlov, A. B. Andreikin. - 4th ed., rev. and additional - Moscow: Yurayt Publishing House, 2022. - 462 p. (In Russ.)
14. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV Edition: Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Link: Available from URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (as of August 1, 2022). (In Russ.)

УДК 543.42.062; 615.322.
© Коллектив авторов, 2022

С.В. Кривошеков, Д.А. Исаков, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов
**СТАНДАРТИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ
С ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ**
*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск*

Разработка и валидация новых методик, позволяющих повысить надежность контроля качества лекарственных средств являются актуальной задачей фармацевтической химии.

Целью исследования явилось усовершенствование контроля качества субстанции на основе полисахаридов из листьев березы.

Материал и методы. В данной работе предложена методика стандартизации новой активной фармацевтической субстанции на основе полисахаридов из листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh.), обладающей гипохолестеринемической активностью по показателю «количественное определение». Методика основана на количественном определении трёх мажорных моносахаридов, составляющих полисахаридный макромолекулы, методом спектрофотометрии рамнозы с антроновым реактивом, галактуронозой кислоты с 3,5-диметилфенолом и галактозой с фенолом. Использование предложенного комплексного подхода объясняется необходимостью повышения надежности определения количественного содержания с целью оптимизации контроля качества фармацевтической субстанции. Валидация количественного определения рамнозы проведена нами ранее [13].

Результаты. Проведена валидация разработанных методик количественного определения глюкозы и галактуронозой кислоты по следующим показателям: специфичность, линейность в диапазоне 0,06-0,12 мг/мл, правильность для аналитической области 60-120%, составляющая 0,83-2,55%, повторяемость 0,6-2,16%, воспроизводимость 0,61-1,62%.

Ключевые слова: галактуроновая кислота, галактоза, спектрофотометрия.

S.V. Krivoshchekov, D.A. Isakov, A.M. Guryev, M.V. Belousov
**STANDARDIZATION OF A PHARMACEUTICAL SUBSTANCE
WITH HYPOCHOLESTEROLEMIC ACTIVITY BASED
ON BIRCH LEAVES POLYSACCHARIDES**

The development and validation of new methods to improve the reliability of drug quality control is an urgent task of pharmaceutical chemistry.

The aim of the study was to improve the quality control of the substance based on birch leaves polysaccharides.

Material and methods. A method of standardization of a new active pharmaceutical substance based on polysaccharides from birch leaves (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh.), which has hypocholesterolemic activity, according to the «Quantitative determination» indicator, has been proposed. The technique is based on the quantitative determination of three major monosaccharides that make up the polysaccharide core of the macromolecule by spectrophotometry, namely: rhamnose with anthrone reagent, galacturonic acid with 3,5-dimethylphenol, and galactose with phenol. The use of the proposed integrated approach is explained by the need to improve the reliability of determining the quantitative content in order to optimize the quality control of the pharmaceutical substance. Quantitative determination of rhamnose was validated earlier [13].

Results. Validation of the developed methods for the quantitative determination of glucose and galacturonic acid was carried out in terms of: specificity, linearity in the range of 0.06-0.12 mg/ml, correctness for the analytical region of 60-120% was 0.83-2.55%, repeatability 0, 6-2.16%, reproducibility 0.61-1.62%.

Key words: galacturonic acid, galactose, spectrophotometry.

В современной клинической практике медикаментозной коррекции дислипидемий основное место занимают статины. Однако в рамках проведенных многоцентровых клинических исследований показано, что монотерапия стати-

нами у большой доли пациентов (от 23 до 80%) даже при высоких дозах не приводит к достижению целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [1,2,3]. Также высока доля пациентов с плохой перено-

симостью статинов, вследствие чего эти пациенты не могут их принимать в высоких дозах. В подобных случаях для эффективного снижения уровня ХС-ЛПНП требуется замена статинов на лекарственные препараты с совершенно другим механизмом действия [6]. В результате многих исследований установлена предпочтительность комбинированной гиполипидемической терапии, включающей использование наряду со статинами других групп гипохолестеринемических препаратов [4,5,7-9], например секвестранты желчных кислот.

Разработка отечественного гипохолестеринемического лекарственного средства, обладающего эффектом, аналогичным секвестрантам желчных кислот (СЖК), на основе полисахаридов из листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh) проводится в СибГМУ с 2015 года. На всех этапах жизненного цикла, особенно на стадии разработки, усовершенствование имеющихся и внедрение новых методов стандартизации остаются актуальным. Применяемый ранее [10] подход к оценке количественного содержания активного вещества в фармацевтической субстанции полисахаридов из листьев березы ограничивался определением только пентоз с дальнейшим их пересчетом. При контроле качества сложных молекул, таких как полисахариды, более надежным является метод под названием «количественное определение», когда субстанции оцениваются комплексом методик с учетом содержания всех мажорных моносахаридов в объекте исследования.

Поэтому с целью усовершенствования контроля качества субстанции на основе полисахаридов из листьев березы нами дополнительно разработаны и валидированы методики определения гексоз (фенол-сернокислым методом) и уроновых кислот (с использованием 3,5-диметилфенола) в активной фармацевтической субстанции.

Материал и методы

Растворы готовили с использованием воды Milli-Q, стандартных образцов (СО) и реагентов. Вода Milli-Q была получена из системы Direct-Q Ultrapure Water System от Millipore (Бедфорд, Массачусетс, США) с электропроводностью $0,054 \text{ мкСм} \times \text{см}^{-1}$. Стандартные образцы: D-(+)-кислота галактуронозная моногидрат $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, США), глюкоза $\geq 99\%$ (Sigma-Aldrich, США). Реагенты: кислота серная (ГОСТ 4204-77, ч.д.а.), кислота борная (ГОСТ 9656-75, ч.д.а.), кислота уксусная (ГОСТ 61-75, ч.д.а.), натрия гидроксид (ГОСТ 4328-77, ч.д.а.), 3,5-диметилфенол (Fluka, США), фенол (ГОСТ 23519-93, ч.д.а.)

Объектом исследования являлась активная фармацевтическая субстанция (АФС), произведенная в Центре внедрения технологий СибГМУ (лицензия №0029-ЛС) в 2022 г., представляющая собой полисахариды из листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula verrucosa* Ehrh., *Betula pubescens* Ehrh). Согласно ранее проведенным исследованиям [10,11] структура полисахарида представлена мажорными мономерами: галактуроновой кислотой, рамнозой, галактозой.

Подготовка проб. Около 0,10 г (точная навеска) испытуемого образца добавляли в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 40 мл воды очищенной и помещали в ультразвуковую ванну на 30 минут. После чего объем раствора в колбе доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Отбирали 5,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем и перемешивали (испытуемый раствор АФС, концентрация 0,1 мг/мл).

Стандартные растворы моносахаридов готовили следующим образом: 0,12 г (точная навеска) стандартного образца помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 60 мл воды очищенной и перемешивали до полного растворения. После чего доводили объем раствора в колбе до метки тем же растворителем. Отбирали 5,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора в колбе до метки тем же растворителем и перемешивали (исходный стандартный раствор $C=0,12 \text{ мг/мл}$).

Градуировочные растворы стандартных образцов готовили разведением исходных стандартных растворов для получения концентраций 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,10 мг/мл. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ-спектр, Россия). В пробирки №1 и №2 помещали 1 мл испытуемого раствора, охлажденного в ледяной бане (льдогенератор Porkka KF35, Porkka Finland, Италия).

В пробирку №1 добавляли 1,0 мл боратного раствора и перемешивали. По стенке пробирки медленно добавляли 4 мл концентрированной кислоты серной, затем содержимое пробирки перемешивали, нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Далее пробирку охлаждали до комнатной температуры, добавляли 200 мкл 3,5-диметилфенола, тщательно перемешивали и через 10 минут измеряли оптическую плотность. Для нивелирования влияния нейтральных сахаров на оптическую плотность испытуемого и стандартных растворов измеряли

относительно раствора сравнения при длинах волн 400 и 450 нм.

В пробирку №2 добавляли 1,0 мл 5% раствора фенола, 2,5 мл кислоты серной концентрированной, перемешивали и через 10 минут измеряли оптическую плотность испытуемого и стандартных растворов относительно раствора сравнения при длине волны 480 нм.

Количественное содержание моносахаридов определяли из градуировочных графиков, построенных по данным оптических плотностей, полученных для стандартных растворов моносахаридов в диапазонах концентраций 0,01-0,12 мг/мл.

Валидность методики определяли в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [12].

Специфичность методики устанавливали путем сравнения электронных спектров стандартных образцов различных моносахаридов, получаемых при проведении методики.

Линейность и правильность определяли на четырех уровнях концентраций 0,06, 0,08, 0,1, 0,12 мг/мл (диапазон содержания АФС – от 60 до 120%). Правильность методики оценивали по значениям относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Прецизионность определяли в условиях повторяемости и воспроизводимости. *Повторяемость* методики оценивали на трех уровнях концентраций (n=6) по значениям относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Воспроизводимость оценивали сравнением результатов количественного определения, проведенного двумя исполнителями в двух разных лабораториях СибГМУ на трех уровнях концентрации (n=6) по значениям относительного стандартного отклонения (RSD, %).

Оценку выбросов в выборке проводили с использованием Q-критерием. Для количественных показателей вычисляли среднее значение (X) и стандартную ошибку среднего ($\delta_{\text{ср}}$, %).

Результаты и обсуждение

В ходе эксперимента по оценке специфичности получены электронные спектры продуктов комплексообразования стандартных растворов моносахаридов с 3,5-диметилфенолом и фенолом, доказывающие специфичность методики.

Калибровочные кривые, построенные в диапазоне концентраций АФС 0,06-0,12 мг/мл, описываются уравнениями: $y = 0,3338 \times x + 0,0216$ ($R^2=0,9968$) для галактурановой кислоты, $y = 2,3495 \times x - 0,1211$ ($R^2=0,9994$) для глюкозы. Значения коэффициентов корреляции в изучаемом диапазоне содержаний близки к единице и позволяют утверждать, что зависимость оптической плотности испытуемого раствора от концентрации моносахаридов линейна в заданной области.

На основании данных, представленных в табл. 1, доказана правильность данной методики. Стандартное отклонение в изучаемом диапазоне не превысило 5%.

Таблица 1

Результаты оценки правильности методик определения галактурановой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы

Содержание галактурановой кислоты, мкг/мл		δ , %	$\delta_{\text{ср}}$, %
теоретическое	найденное		
39	40,2	2,6	2,37
	38,7	0,7	
	40,5	3,8	
52	51,7	1,9	1,4
	53,0	2,0	
	52,1	0,2	
65	64,5	3,1	1,8
	65,5	0,8	
	65,1	1,5	
78	78,0	3,9	2,2
	77,3	2,6	
	78,3	0,3	
Содержание гексоз, мкг/мл		δ , %	$\delta_{\text{ср}}$, %
7,2	7,5	4,2	2,3
	7,3	1,4	
	7,1	1,4	
9,6	9,8	2,1	1,7
	9,4	2,08	
	9,7	1,04	
12	12,1	0,8	0,8
	11,9	0,8	
	12,2	1,7	
14,4	14,3	0,7	0,9
	14,5	0,7	
	14,4	1,4	

Примечание. δ , % – относительная ошибка отдельного измерения; $\delta_{\text{ср}}$, % – относительная ошибка среднего.

Статистическая обработка данных, полученных при определении повторяемости методики (табл. 2), указывает на однородность выборки и отражает прецизионность методик

определения уроновых кислот с помощью 3,5-диметилфенола и гексоз с помощью фенол-сернокислого метода в диапазоне содержания АФС 80-120% ($n=6$, $p=0,95$).

Таблица 2

Результаты оценки повторяемости методик определения галактуронозой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы

$X_{ист}, \%$	$X_{ср}, \%$	S_x	ΔX	RSD, %
Содержание галактуронозой кислоты, %				
80	81,0	1,1	2,7	1,3
100	100,1	0,8	2,0	0,8
120	117,9	0,7	1,8	0,6
Содержание гексоз, %				
80	79,2	1,7	4,3	2,2
100	100,3	1,4	3,2	1,3
120	121,7	1,3	3,0	1,1

Примечание. $X_{ист}, \%$ – истинное значение концентрации; $X_{ср}, \%$ – найденное среднее значение концентрации; S_x – стандартное отклонение; ΔX – доверительный интервал; RSD, % – относительное стандартное отклонение.

Однородность двух выборок, полученных при оценке воспроизводимости методик, проверяли с помощью двухстороннего F-критерия. Расчетное значение F-критерия сравнивали с табличным ($F(0,025, 5, 5) = 7,15$) и в случае, если расчетное значение

меньше табличного, принимали нуль-гипотезу и вычисляли относительное стандартное отклонение по выборке ($n = 12$).

Анализ данных табл. 3 свидетельствует об удовлетворительной воспроизводимости методики.

Таблица 3

Результаты оценки воспроизводимости методик определения галактуронозой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы

$X_{ист}, \%$	$X_{1,ср}, \%$	$X_{2,ср}, \%$	$F_{расч}$	S_x	RSD, %
Содержание галактуронозой кислоты, %					
80	80,4	80,3	1,3	0,9	1,1
100	100,1	100,4	3,3	0,6	0,6
120	119,8	120,9	2,2	0,8	0,7
Содержание гексоз, %					
80	79,2	80,5	2,5	1,3	1,6
100	100,0	100,8	1,6	1,1	1,1
120	121,7	120,7	2,7	0,9	0,8

Примечание. $X_{ист}, \%$ – истинное значение концентрации; $X_{ср}, \%$ – найденное среднее значение концентрации; S_x – стандартное отклонение; $F_{расч}$ – рассчитанный критерий Фишера; RSD, % – относительное стандартное отклонение.

Вывод. Разработанная методика стандартизации активной фармацевтической субстанции полисахаридов из листьев березы по количественному определению галактуронозой кислоты и содержания гексоз в субстанции полисахаридов из листьев березы валидна по показателям: специфичность и линейность в

диапазоне содержаний 60-120%, RSD (%). Показатель правильности в указанном диапазоне варьировался от 0,8 до 2,6%, прецизионности в условиях повторяемости – от 0,6 до 2,2%, а воспроизводимости – от 0,6 до 1,6 %.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 056-00071-22-02

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.

Гурьев Артем Михайлович – д.фарм.н., руководитель ЦБТ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2, стр. 18. E-mail: titan-m@mail.ru

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones, PH Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis / P.H. Jones, R. Nair, K.M. Thakker // J. Am Heart Assoc. – 2012. – Vol.1 №6. – e001800
2. Discontinuation of Statins in Routine Care Settings / H. Zhang [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2013. – Vol.158, №7. – P. 526-534.
3. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands / A. H. Pijlman [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol.209, №1. – P. 189-194.
4. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol.376 (9753) – P. 1670-1681.
5. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients / E.J. Mills [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol.52. – P.1769-1781.

6. Hippisley-Cox J. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study using the QResearch data-base / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *BMJ*. – 2010. – Vol.340. – c2197.
7. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia / Reiner Z. // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol.24, №1. – P.19–28.
8. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS) / X.Q. Zhao [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol.104, №11. – P.1457–1464.
9. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial / R. Huijgen [et al.] // *Clin Ther*. – 2010. – Vol. 32, №4. – P.615–625.
10. Разработка методики количественного определения полисахаридов листьев березы / К.И. Ровкина [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2019. – Т. 14, № 1(79). – С. 47-50.
11. Pectin from leaves of birch (*Betula pendula* Roth.): Results of NMR experiments and hypothesis of the RG-I structure / V.V. Golovchenko [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2022. – V. 284.
12. 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 09.11.22)
13. Ровкина, К.И. Разработка и стандартизация активной фармацевтической субстанции гиполлипидемического действия на основе полисахаридов некоторых высших растений флоры Сибири: автореф. дис.... канд. фарм. наук. – Пермь, 2019. – 134 с.

REFERENCES

1. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *J Am Heart Assoc*. 2012 Dec;1(6):e001800. doi: 10.1161/JAHA.112.001800. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23316314; PMCID: PMC3540660. (in English)
2. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013 Apr 2;158(7):526-34. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004. PMID: 23546564; PMCID: PMC3692286. (in English)
3. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, Abbink EJ, Stalenhoef AF, Visseren FL. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010 Mar;209(1):189-94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.014. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19818960. (in English)
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21067804; PMCID: PMC2988224. (in English)
5. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1769-81. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.039. PMID: 19022156. (in English)
6. Hippisley-Cox, J.; Coupland, C. (2010). Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*, 340(may19 4), c2197–c2197. doi:10.1136/bmj.c2197 (in English)
7. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Feb;24(1):19-28. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00764.x. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19682080. (in English)
8. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1;104(11):1457-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.035. PMID: 19932775; PMCID: PMC2829987. (in English)
9. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, Trip MD, Eriksson M, Visseren FL, Schaefer JR, Kastelein JJ; Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):615-25. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.014. PMID: 20435231. (in English)
10. Rовкина К.И., Кривосчеков С.В., Гурьев А.М. [et al.] Development of methods for quantitative determination of polysaccharides of birch leaves. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019. Т. 14. № 1(79):47-50. (in Russian)
11. Golovchenko VV, Khlopov VA, Patova OA, Feltsinger LS, Bilan MI, Dmitrenok AS, Shashkov AS. Pectin from leaves of birch (*Betula pendula* Roth.): Results of NMR experiments and hypothesis of the RG-I structure. *Carbohydr Polym*. 2022 May 15;284:119186. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119186. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35287905. (in Russian)
12. Reshenie Kollegii Evraziyskoi ekonomicheskoi komissii ot 17.07.2018 N 113 «Ob utverzhdenii Rukovodstva po validatsii analiticheskikh metodik provedeniya ispytaniy lekarstvennykh sredstv» [Elektronnyi resurs] / URL: <https://rulaws.ru/acts/Reshenie-Kollegii-Evraziyskoy-ekonomicheskoy-komissii-ot-17.07.2018-N-113/> (data obrashcheniya 09.11.22) (in Russian)
13. Rовкина, К.И. Razrabotka i standartizatsiya aktivnoi farmatsevticheskoi substantsii gipolipidemicheskogo deistviya na osnove polisakharidov nekotorykh vysshikh rastenii flory sibiri (Development and standardization of the active pharmaceutical substance of lipid-lowering action based on polysaccharides of some higher plants of Siberian flora): dis.... kand. farm. nauk. Perm', 2019:134.

УДК 615.322

© Коллектив авторов, 2022

М.Г. Лежнина, М.А. Ханина, А.В. Короткова, Д.С. Зинин, Л.О. Короткова, А.П. Родин
ЭЛЕМЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *DATISCA CANNABINA* L.
 ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», г. Москва

Цель данной работы – исследование элементного состава надземной части *D. cannabina* и экстрактов, полученных из нее с использованием различных экстрагентов.

Материал и методы. Методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) исследован состав элементов в надземной части *Datisca cannabina* L. (Datiscaceae), выращенной в условиях интродукции и собранной в фазах бутонизации и цветения, а также в экстрактах, полученных из них.