

БОБКОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ**

14.04.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Доктор фармацевтических наук, профессор

**Ермакова Валентина Алексеевна**

**Официальные оппоненты:**

**Куркин Владимир Александрович** – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, заведующий кафедрой

**Бубенчикова Валентина Николаевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии и ботаники, заведующая кафедрой

**Лякина Марина Николаевна** – доктор фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр фармакопей и международного сотрудничества, отдел государственной фармакопей и фармакопейного анализа, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

Защита состоится: «    » 2017 г. в            часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.09 при ФГБОУ ВО Первый МГМУ И.М. Сеченова по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д.13.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <http://www.mma.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 208.040.09

доктор фармацевтических наук, профессор

Демина Наталья Борисовна

### Общая характеристика работы

**Актуальность темы исследования.** Вопросы стандартизации и контроля качества лекарственных средств (в т.ч. и растительных) остаются приоритетными для отечественной фармации на современном этапе.

Метод микроскопического анализа, являясь одним из старейших и традиционных методов оценки подлинности лекарственного растительного сырья (ЛРС), не теряет своей актуальности и по сей день. Во все современные фармакопеи мира включены общие фармакопейные статьи, регламентирующие микроскопический метод, а в частные – микроскопические характеристики подлинности ЛРС.

Наряду с оценкой качества цельного ЛРС, как субстанции (что привычно и традиционно) метод микроскопического анализа должен использоваться и в оценке качества лекарственных растительных средств, и не только тех, которые служат для приготовления настоев и отваров (измельченное сырье, сборы, фильтр-пакеты), но и лекарственных препаратов, в состав которых входит нативное ЛРС (таблетки, драже, капсулы и другие твердые дозированные лекарственные формы.)

Ассортимент таких препаратов имеет тенденцию к расширению за счет препаратов восточной, в том числе китайской медицины, в традициях которой принято использование многокомпонентных высокодисперсных смесей измельченного растительного сырья, а нередко, сырья животного и минерального происхождения.

Изготовление и производство лекарственных растительных средств и тем более лекарственных препаратов с растительным сырьем сопряжено с применением ряда технологических процессов, способных оказать влияние на микроскопический анализ, что выражается в изменении (вариабельности) анатомо-диагностических признаков и необходимости выбора оптимальной пробоподготовки для его проведения.

В работах Ермаковой В.А., Потаниной О.Г. и др., посвященных применению и развитию микроскопического метода в анализе лекарственного растительного сырья, изучались вопросы совершенствования микроскопических характеристик лекарственных растительных средств, в том числе и комплексных, например, сборов, с учетом влияния измельченности, биометрических параметров, унификации терминологии анатомических признаков.

Однако единого системного подхода к идентификации лекарственного растительного сырья в виде порошка и комплексных лекарственных растительных средств, нашедшего отражение в современных нормативных документах, до настоящего времени выработано не было.

Таким образом, исследование вариабельности анатомо-диагностических признаков лекарственного растительного сырья различных морфологических групп и способов обработки, разработка индивидуальных методик определения подлинности и показателей качества комплексных лекарственных растительных средств, выявление закономерностей визуализации в них диагностических признаков сырья и формирование общего методического подхода к оценке качества подобных лекарственных средств методом микроскопического анализа является актуальной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** Микроскопическому анализу посвящали свои исследования такие выдающиеся российские фармакогносты как Гаммерман А.Ф., Ладыгина Е.Я., продолжателями традиций являются Самылина И.А., Ермакова В.А. К новому поколению фармакогностов-микроскопистов можно отнести Потанину О.Г. Все они внесли свой вклад в совершенствование и развитие микроскопического анализа лекарственного растительного сырья.

В настоящее время развитие микроскопического метода анализа происходит в области стандартизации свежего и быстрозамороженного лекарственного растительного сырья, более широкого внедрения количественных характеристик при микроскопической диагностике ЛРС (Потанина О.Г., 2003 г). В Самарском ГМУ изучаются возможности петлюлярной микроскопии в качестве нового метода диагностики лекарственного растительного сырья (Куркин В.А. и др, 2014-2016 гг). Вместе с тем в литературе нет сведений об исследованиях, посвященных системному подходу к микроскопической диагностике ЛРС сырья как фармацевтической субстанции растительного происхождения (ФСРП) в составе разного рода комплексных лекарственных растительных средств, основанной на вариабельности диагностических признаков в зависимости от морфологической группы, размера частиц, способа измельчения и обработки сырья.

Не нашли пока отражение в ГФ РФ XIII издания требования к качеству твердых дозированных лекарственных форм, содержащих ЛРС и особенности оценки его подлинности методом микроскопического анализа.

**Цель и задачи исследования.** Целью данной работы явилось экспериментальное и теоретическое обоснование методического подхода к идентификации ЛРС и комплексных лекарственных растительных средств с использованием микроскопического метода.

**Для реализации поставленной цели следовало решить следующие задачи:**

1) Проанализировать и обобщить основные нормативные и научные данные по вопросу стандартизации ЛРС как ФСРП, в том числе и в составе комплексных лекарственных средств, с использованием микроскопического метода.

- 2) Изучить маркеры анатомического строения и вариабельность анатомо-диагностических признаков лекарственного растительного сырья европейской и восточной медицины под влиянием некоторых технологических факторов (первичной обработки, размера частиц, условий измельчения) на диагностику растительного сырья при микроскопическом исследовании.
- 3) Обобщить и проанализировать опыт применения гистохимических реакций в анализе ЛРС. Расширить применение некоторых гистохимических реакций в определении подлинности и идентификации ЛРС различной дисперсности, в том числе и в составе комплексных лекарственных средств.
- 4) Изучить особенности проведения микроскопической идентификации ЛРС различных морфологических групп и измельченности, сырья животного происхождения и грибов индивидуально и в составе твердых дозированных лекарственных форм с использованием различных условий пробоподготовки.
- 5) Изучить возможность идентификации ЛРС в комплексных лекарственных средствах: отечественного производства (таблетках “Коделак”, “От кашля”, “Аллохол”, “Викаир”, “Викалин”, брикетах “Кафиол”), европейских производителей (“Канефрон”, “Тонзилгон”) лекарственных средств традиционной китайской медицины (“Долартрин”, “Глибедин”, “Вентеронова”) и разработать критерии их подлинности.
- 6) Разработать дополнения для общих фармакопейных статей “Техника микроскопического и микрохимического исследования ЛРС”, “Таблетки”, посвященные микроскопической идентификации ЛРС в составе фильтр-пакетов, монокомпонентных и комплексных дозированных лекарственных растительных средств.

**Научная новизна.** Изучено влияние различных факторов (размера частиц, способа измельчения, специфической обработки сырья традиционной китайской медицины, использования вспомогательных веществ в лекарственных растительных препаратах) на вариабельность и визуализацию анатомо-диагностических признаков ЛРС различных морфологических групп при микроскопическом анализе.

Предложены оптимальные условия пробоподготовки микроскопического анализа, позволяющие визуализировать диагностические признаки лекарственного растительного сырья в зависимости от морфологической группы и измельченности.

Определены и охарактеризованы анатомо-диагностические признаки 21 вида лекарственного растительного сырья европейской и восточной медицины; дополнены и уточнены микроскопические характеристики подлинности 74 фармакопейных фармацевтических субстанций растительного происхождения. В соответствии с современными фармакопейными требованиями анатомо-диагностические признаки всех

объектов исследования документально подтверждены более чем 500 фотоиллюстрациями, приведенными в диссертационной работе и публикациях по теме диссертации.

Выявлены особенности микроскопической диагностики сырья животного происхождения и грибов на примере бадяги, грудного щита сепии, чаги, трутовика настоящего и пории кокосовидной.

В качестве дополнительного критерия подлинности предложены методики проведения гистохимических реакций для порошков листьев толокнянки, листьев брусники, коры дуба, коры корицы, корневищ сыти, корней пиона, пории кокосовидной, травы термопсиса ланцетного и твердых дозированных лекарственных форм на их основе.

Доказана возможность идентификации ЛРС в комплексных лекарственных средствах: отечественного производства (таблетках “Коделак”, “От кашля”, “Аллохол”, “Викаир”, “Викалин”, брикетах “Кафиол”), европейских производителей (“Канефрон”, “Тонзилгон”) лекарственных средств традиционной китайской медицины (“Долартрин”, “Глибедин”, “Вентеронова»), разработаны оригинальные методики пробоподготовки к микроскопическому анализу и определены критерии их подлинности.

Экспериментально обоснован и сформулирован методический подход к микроскопической идентификации ЛРС в монокомпонентных дозированных и комплексных лекарственных растительных средствах.

**Теоретическая значимость исследования.** Предложена классификация лекарственных препаратов на основе ЛРС как ФСРП, дифференцирующая ЛРП для приготовления водных извлечений и твердые дозированные лекарственные формы, содержащие нативное ЛРС.

Экспериментально доказана вариабельность анатомо-диагностических признаков ЛРС различных морфологических групп в зависимости от дисперсности, условий измельчения, вспомогательных веществ, используемых при таблетировании. Установлено влияние специфичной первичной обработки сырья традиционной китайской медицины на диагностику запасного питательного вещества, в результате которой размер и форма крахмальных зерен утрачивает свое значение.

**Практическая значимость исследования.** Разработанные микроскопические характеристики подлинности включены в нормативную документацию предприятия ООО Фирма «Здоровье», по которой осуществляется промышленный выпуск следующих лекарственных средств: трава полыни, трава тысячелистника, трава череды, трава Melissa, трава чабреца, трава душицы, трава пустырника, трава донника, трава спорыша, трава горца перечного, трава пастушьей сумки, трава хвоща полевого, трава фиалки, трава зверобоя, листья мать-и-мачехи, листья шалфея, листья мяты перечной, листья

ортосифона тычиночного, листья сены, листья толокнянки, листья брусники, листья эвкалипта, листья крапивы, листья подорожника, цветки ромашки, цветки календулы, цветки бессмертника, цветки пижмы, цветки липы, плоды рябины, плоды шиповника, плоды фенхеля, плоды кориандра, плоды укропа, плоды жостера, плоды черники, соплодия хмеля, корни алтея, корневища змеевика, корни солодки, корневища аира, корневища лапчатки, корневища и корни элеутерококка, корневища с корнями валерианы, чага, слоевища ламинарии, бадяга.

Характеристика подлинности листьев крапивы и пробоподготовка включены в ведомости изменений к ФС на таблетки «Аллохол», покрытые оболочкой, выпускаемые ПО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А.Семашко.

Пробоподготовка и характеристики подлинности порошков корня солодки и травы термопсиса включены в раздел подлинность ФС таблетки «Коделак», выпускаемые АООТ "Томский химико-фармацевтический завод".

Пробоподготовка и характеристики подлинности растительного сырья включены в нормативную документацию на драже «Канефрон», «Тонзилгон», а также препараты традиционной китайской медицины «Глибедин», «Долартрин», «Вентеронова».

Сформирован банк фотоиллюстраций анатомо-диагностических признаков 95 видов лекарственного растительного сырья, материалы которого использованы при создании учебного пособия «Фармакогнозия. Атлас., т.3», «Лекарственные растения Государственной Фармакопеи» по курсу фармакогнозии для студентов фармацевтических вузов и факультетов.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

- результаты изучения влияния различных факторов (размера частиц, способа измельчения, специфической обработки сырья традиционной китайской медицины, использования вспомогательных веществ в лекарственных растительных препаратах) на вариабельность и визуализацию анатомо-диагностических признаков ЛРС различных морфологических групп при микроскопическом анализе;
- результаты исследований по разработке оптимальных условий пробоподготовки микроскопического анализа, позволяющие визуализировать диагностические признаки лекарственного растительного сырья в зависимости от морфологической группы и измельченности;
- результаты сравнительного экспериментального микроскопического изучения 90 видов цельного и измельченного лекарственного растительного сырья европейской и традиционной китайской медицины, относящегося к морфологическим группам «листья», «цветки», «травы», «плоды», «семена», «коры», «подземные органы»;

- результаты микроскопической диагностики сырья животного происхождения и грибов (бадяги, грудного щита сепии, чаги, трутовика настоящего и пории кокосовидной);
- результаты исследований по определению биологически активных веществ с использованием гистохимических реакций, расширяющие возможности микрохимического анализа для идентификации сырья за счет доказательства наличия и определения локализации биологически активных веществ, визуализации диагностических признаков в комплексных дозированных лекарственных средствах и возможности дифференциации близкородственных видов лекарственного растительного сырья;
- результаты исследований по идентификации ЛРС в комплексных лекарственных средствах: отечественного производства (таблетках “Коделак”, “От кашля”, “Аллохол”, “Викаир”, “Викалин”, брикетах “Кафиол”), европейских производителей (“Канефрон”, “Тонзилгон”) лекарственных средств традиционной китайской медицины (“Долартрин”, “Глибедин”, “Вентеронова») методом микроскопического анализа.

**Методология и методы исследования.** Теоретическую основу исследования составили труды отечественных ученых (Гаммерман А.Ф., Муравьева Д.А., Арзамасцев А.П., Самылина И.А.), развивающие системный подход в создании и стандартизации рациональных лекарственных растительных препаратов, а также международная и российская нормативная документация на ЛРС. Методология исследования построена на сравнительном анализе литературных и полученных экспериментальных данных по определению характеристик подлинности ЛРС как ФСРП в составе лекарственных средств с последующим выбором оптимальных подходов и методик, позволяющих идентифицировать ЛРС и дать рекомендации проведения микроскопического и микрохимического анализа. При выполнении работы использованы методы сравнительного документированного анализа; методы фармакогностического анализа ЛРС, в том числе микроскопический и микрохимический, математические методы анализа и обработки результатов.

**Достоверность научных положений и выводов.** Все полученные результаты и выводы, сделанные из них, основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований. В работе использовалось современное сертифицированное оборудование, на которое выданы действующие свидетельства о поверке. В исследовании использован достаточный объем литературных источников отечественных и иностранных авторов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты и основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на конференциях: Итоговая научная конференции НИИ Фармации (Москва, февраль 2007, 2010 гг); I Российский

фитотерапевтический съезд (Москва, март 2008 г); Научно-практическая конференция с международным участием "Достижения клинической фармакологии в России" (Москва, сентябрь 2009 г.); XVIII, XX, XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2011, 2013, 2014 гг); Научно-практическая конференция НИИ Фармации «Стандартизация лекарственных растительных препаратов» (Москва, май 2011); I, II Международный конгресс «Физическое и духовное здоровье: традиции и инновации» (Москва 2011, 2012 гг); I, II, III, IV Научно-практическая конференция «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (НИИ Фармации ГБОУ ВПО им. И.М. Сеченова, февраль 2013, 2014, 2015, 2016 гг); I, II Всероссийская научная интернет-конференция с международным участием "Ботаника и природное многообразие растительного мира" (Казань, декабрь 2013, 2014 гг); XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI Московская международная гомеопатическая конференция (Москва, январь 2011 - 2016 гг); Научно-практическая конференция к 70-летию Ботанического сада Первого Московского медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, сентябрь 2016 г).

Апробация диссертации состоялась 26 февраля 2015 г. на заседании научной межкафедральной конференции кафедры фармакогнозии фармацевтического факультета и лаборатории фармакогнозии НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ.

**Личный вклад автора.** Лично автором осуществлен выбор научного направления, выполнена основная часть экспериментальных исследований. Во всех работах, опубликованных с соавторами, автору принадлежат постановка цели и задач, обоснование выбора оптимальных путей их решения, планирование и реализация эксперимента, анализ полученных результатов, формулировка общих выводов; участие в докладах и публикациях, внедрение результатов исследования.

**Внедрения результатов исследования.** Разработанные микроскопические характеристики подлинности включены в нормативную документацию предприятия ООО Фирма «Здоровье» (акты внедрения от 12 марта 2007 г, 04 сентября 2008 г, 14 ноября 2009 г, 14 февраля 2010 г, 02 ноября 2011 г, 14 сентября 2012 г, 12 февраля 2015 г).

Значительная часть материалов диссертации нашла отражение в учебном пособии: Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие // Самылина И.А., Ермакова В.А., Бобкова Н.В., Аносова О.Г. – Т.3. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. – 488 с., и внедрена в учебный процесс кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (акт внедрения от 26 декабря 2016 г.)

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3 и 6 паспорта специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно исследовательских работ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по научной проблеме «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований» (номер государственной регистрации 01.2.006 06352). Тема включена в план научных исследований кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России «Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья, лекарственных сборов, лекарственных форм из сырья и разработка методов их стандартизации с учетом влияния антропогенных факторов, оценки качества и сертификации».

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 275 страницах текста компьютерного набора и состоит из обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, списка литературы, включающего 239 источников, в том числе 50 иностранных, содержит 109 рисунков, 18 таблиц и 11 приложений.

**Во введении** обоснована актуальность темы; сформулированы цель, задачи исследования; указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология, положения, выносимые на защиту, доклады и публикации по теме диссертации; отражен личный вклад автора. **В первой главе** (обзор литературы) дана характеристика ЛРС, сырья животного происхождения и грибов как ФСРП в составе лекарственных средств. Приведены современные требования к качеству ЛРС как ФСРП. Показаны основные направления развития микроскопического метода, как одного из основных методов фармакогностического анализа. **Вторая глава** посвящена описанию и характеристике объектов и методов исследования. В экспериментах использовано ЛРС, реактивы и оборудование, отвечающее требованиям нормативной документации. **Третья глава** содержит результаты сравнительного экспериментального микроскопического изучения 90 видов цельного и измельченного ЛРС 7 морфологических групп и 5 видов сырья животного происхождения и грибов, предложены методы пробоподготовки, выявлены и охарактеризованы маркеры анатомического строения, приведены результаты

микрoхимического и гистохимического исследования. В **четвертой главе** отражены результаты изучения влияния таких факторов как размер частиц, способ измельчения, специфическая обработка сырья на вариабельность и визуализацию анатомо-диагностических признаков ЛРС. В **пятой главе** приведены результаты исследований по разработке методик пробоподготовки и микроскопических характеристик подлинности ЛРС (в том числе сырья животного происхождения и грибов) в 5 видах монокомпонентных и 11 видах многокомпонентных растительных средств.

**Публикации.** По материалам проведенных исследований опубликовано 51 печатная работа, из них 13 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Значительная часть материалов диссертации нашла отражение в пособии: Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие // Самылина И.А., Ермакова В.А., Бобкова Н.В., Аносова О.Г. – Т.3. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. – 488 с.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Объекты и методы исследования.** Объектами исследования служили 95 видов ЛРС промышленных серий и индивидуального сбора дикорастущих и культивируемых растений европейской и восточной медицины, относящихся к различным морфологическим группам, семействам и содержащим разные группы БАВ.

ЛРС, соответствующее нормативным документам, было предоставлено предприятиями: ООО «Фирма Здоровье», АО "Красногорсклексредства", Фармацевтическая компания "Цисин Лтд." (г. Гуанчжоу, Китай); ЛРС от культивируемых ЛР - Ботаническим садом ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Ботаническим садом ФГБНУ ВИЛАР; заготовка дикорастущих ЛР осуществлялась в Калужской области, Горноалтайской автономной области, республике Крым, провинции Лаокай республики Вьетнам. Листья шалфея предсказателей (*Salvia divinorum Epling & Javito*), запрещенные постановлением Правительства РФ для культивирования и распространения были предоставлены Федеральной службой по контролю за оборотом наркотиков для исследовательских целей (Таблица 1).

Сырье исследовалось в цельном, измельченном виде и в виде порошков с размерами частиц, соответствующими фармакопейной классификации как – крупный и мелкий (с размером частиц менее 2; 1; 0,5 мм и менее 0,16 мм соответственно) (Таблица 1).

Таблица 1. Лекарственное растительное сырье – объекты исследования.

Морфологическая группа	№№	Название сырья, производящих растений, семейств	Измельчение	Происхождение
Травы и побеги	1	Трава полыни <i>Artemisia absinthium L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	2	Трава тысячелистника <i>Achillea millefolium L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	3	Трава череды <i>Bidens tripartita L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	4	Трава одуванчика <i>Taraxacum officinale Wigg., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Калужская обл., дер. Корсаково
	5	Трава Melissa <i>Melissa officinalis L., Lamiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	6	Трава чабреца <i>Thymus serpyllum L., Lamiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	7	Трава душицы <i>Origanum vulgare L., Lamiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	8	Трава пустырника <i>Leonurus quinquelobatus Gilib., Lamiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	9	Трава донника <i>Melilotus officinalis L., Fabaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	10	Трава термопсиса <i>Thermopsis lanceolata R. Br., Fabaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Ботанический сад ФГБНУ ВИЛАР
	11	Трава спорыша <i>Polygonum aviculare L., Polygonaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	12	Трава горца перечного <i>Polygonum hydropiper L., Polygonaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	13	Трава репешка <i>Agrimonia eupatoria L., Rosaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Ботанический сад ФГБНУ ВИЛАР
	14	Трава пастушьей сумки <i>Capsella bursa-pastoris (L.) Medik., Brassicaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	15	Трава хвоща <i>Equisetum arvense L., Equisetaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	16	Трава фиалки <i>Viola tricolor L., Viola arvensis Murr., Violaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	17	Трава зверобоя <i>Hypericum perforatum L., Hypericaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	18	Трава золототысячника <i>Centaurium erythraea Rafn., Gentianaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	19	Трава лаконоса <i>Phytolacca americana L., Phytolacca acinosa Roxb., Phytolaccaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Краснодарский край, Лазаревский р-н; Бот. сад ПИГМУ
	20	Трава болиголова <i>Conium maculatum L., Apiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Бот. сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
	21	Трава эфедры <i>Ephedra equisetina Bge., Ephedraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	22	Побеги багульника <i>Ledum palustre L., Ericaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	23	Побеги коричника <i>Ginnamotum aromaticum Nees, Lauraceae</i>	Порошок	ФК "Цисин Лтд."
	24	Побеги туи западной свежие <i>Thuja occidentalis L., Cupressaceae</i>	Цельное	Бот. сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
Листья	25(1)	Листья мать-и-мачехи <i>Tussilago farfara L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	26(2)	Листья шалфея <i>Salvia officinalis L., Lamiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	27(3)	Листья мяты <i>Mentha piperita L., Lamiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	28(4)	Листья ортосифона <i>Orthosiphon stamineus Benth., Lamiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	29(5)	Листья розмарина <i>Rosmarinus officinalis L., Lamiaceae</i>	Цельное, порошок	Респ. Крым, г. Ялта
	30(6)	Листья шалфея предсказателей <i>Salvia divinorum (Epling &amp; Javito), Lamiaceae</i>	Цельное, порошок	ФСКН РФ
	31(7)	Листья сенны <i>Cassia angustifolia Vahl., Fabaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	32(8)	Листья толокнянки <i>Arctostaphylos uva-ursi L., Ericaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	33(9)	Листья брусники <i>Vaccinium vitis-idaea L., Vaccinaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	34(10)	Листья эвкалипта <i>Eucalyptus viminalis Labill., Myrtaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»

	35 (11)	Листья крапивы <i>Urtica dioica L., Urticaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	36 (12)	Листья подорожника <i>Plantago major L., Plantaginaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	37 (13)	Листья черной смородины <i>Ribes nigrum L., Grossulariaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Бот. сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
	38 (14)	Листья грецкого ореха <i>Juglans regia L., Juglandaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Респ. Крым, с. Береговое
	39 (15)	Листья копытня Зибольда <i>Asarum sieboldii Miq., Aristolochiaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Ботанический сад ФГБНУ ВИЛАР
Цветки	40 (1)	Цветки ромашки <i>Chamomilla recutita L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	41 (2)	Цветки календулы <i>Calendula officinalis L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	42 (3)	Цветки бессмертника <i>Helichrysum arenarium L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	43 (4)	Цветки пижмы <i>Tanacetum vulgare L., Asteraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	44 (5)	Цветки липы <i>Tilia cordata Mill., Tiliaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
Плоды и семена	45 (1)	Плоды рябины <i>Sorbus aucuparia L., Rosaceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	46 (2)	Плоды шиповника <i>Rosa sp., Rosaceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	47 (3)	Плоды аронии <i>Aronia melanocarpa (Michx.) Elliot., Rosaceae</i>	Цельное, порошок	Бот. сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
	48 (4)	Плоды фенхеля <i>Foeniculum vulgare Mill., Apiaceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	49 (5)	Плоды кориандра <i>Coriandrum sativum L., Apiaceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	50 (6)	Плоды укропа огородного <i>Anethum graveolens L., Apiaceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	51 (7)	Плоды жостера <i>Rhamnus cathartica L., Rhamnaceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	52 (8)	Плоды черники <i>Vaccinium myrtillus L., Ericaceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	53 (9)	Плоды лимонника <i>Schizandra chinensis Baill., Schizandraceae</i>	Цельное, порошок	Бот. сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
	54 (10)	Плоды мелии <i>Melia toosendan Sieb., Meliaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	55 (11)	Плоды эводии <i>Evodia rutaecarpa (Juss.) Benth., Rutaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	56 (12)	Створки фасоли <i>Phaseolus vulgaris L., Fabaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Ботанический сад ФГБНУ ВИЛАР
	57 (13)	Соплодия хмеля <i>Humulus lupulus L., Cannabaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	58 (14)	Семена тыквы (Тыква обыкновенная – <i>Cucurbita pepo L.</i> сем. Тыквенные – <i>Cucurbitaceae</i> )	Цельное, порошок	Ботанический сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
	59 (15)	Семена сосны кедровой сибирской <i>Pinus sibirica Du Tour, Pinaceae</i>	Цельное, порошок	Горноалтайская автономная область
	60 (16)	Семена миндаля <i>Amygdalus communis L., Rosaceae</i>	Цельное, порошок	Респ. Крым, с. Береговое
Подземные органы	61 (1)	Корни алтея <i>Althaea officinalis L., Malvaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	62 (2)	Корни ревеня <i>Rheum palmatum L., Polygonaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Бот. сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
	63 (3)	Корневища змеевика <i>Polygonum bistorta L., Polygonaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	64 (4)	Корни лигустикума (любистока сычуаньского) <i>Ligusticum chuankiang Hort., Apiaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	65 (5)	Корни дудника <i>Angelica sinensis Dils., A. dahurica Benth., Apiaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	66 (6)	Корни сапожниковии <i>Saposhnikovia divaricata (Turcz.) Schischk., Apiaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	67 (7)	Корни любистока <i>Levisticum officinale W.D.J. Koch, Apiaceae</i>	Цельное, порошок	Бот. сад ПИГМУ им. И.М. Сеченова
	68 (8)	Корни солодки <i>Glycyrrhiza glabra L., Fabaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	69 (9)	Корни астрагала перепончатого <i>Astragalus membranaceus (Fisch.) Bunge, Fabaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	70 (10)	Клубни аконита <i>Aconitum kusnezoffii Reichb., A. carmichaelii Deb.</i> <i>Ranunculaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	71 (11)	Корневища аира <i>Acorus calamus L., Araceae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»

	72 (12)	Корневища (клубнелуковицы) ариземы <i>Arisaema amurense Maxim., A. consanguineum (L.) Schott., Araceae</i>	Цельное, порошок	Вьетнам провинция Лаокай г. Шапа
	73 (13)	Корни пиона <i>Paeonia anomala L., P. lactiflora Pall., Paeonaceae</i>	Цельное, порошок	Горноалтайская АО ФК "Цисин Лтд."
	74 (14)	Корневища лапчатки <i>Potentilla erecta (L.) Raeusch., Rosaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	75 (15)	Корни лаконоса <i>Phytolacca americana L., Phytolacca acinosa Roxb. Phytolaccaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Краснодарский край, Лазаревский р-н; Бот. сад ПМГМУ ФК "Цисин Лтд."
	76 (16)	Корневища хохлатки <i>Corydalis yanhusuo W. T. Wang., Fumariaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	77 (17)	Корневища и корни элеутерококка <i>Eleutherococcus senticosus Maxim., Araliaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	78 (18)	Корневища с корнями валерианы <i>Valeriana officinalis L., Valerianaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	79 (19)	Корневища и корни горечавки <i>Gentiana scabra Bunge, Gentiana rigescens Franch., Gentianaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	80 (20)	Луковицы чеснока <i>Allium sativum L., Alliaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Калужская обл., дер. Корсаково
	81 (21)	Луковицы рябчика <i>Fritillaria hupehensis Hsiao et K. C. Hsia, Liliaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	82 (22)	Клубнелуковицы безвременника свежие <i>Colchicum speciosum Stev., C. autumnale L. Melanthiaceae</i>	Цельное	Ботанический сад ФГБНУ ВИЛАР
	83 (23)	Корневища диоскореи <i>Dioscorea batatas Decne., (Dioscorea polystachya Turcz.) Dioscorea nipponica Makino, Dioscoreaceae</i>	Цельное, порошок	Ботанический сад ПМГМУ им. И.М. Сеченова
	84 (24)	Корни атрактилодеса <i>Atractylodes macrocephala Koidz., Asteraceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	85 (25)	Корневища сыти <i>Cyperus rotundus L., Cyperaceae</i>	Цельное, порошок	Вьетнам, Лаокай г. Шапа
	86 (26)	Корневища коптиса <i>Coptis chinensis Franch.(Huang Lian); C. deltoidea C. Y. Cheng et Hsiao, Ranunculaceae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	87 (27)	Корни баптизии <i>Baptisia tinctoria L. Fabaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Ботанический сад ФГБНУ ВИЛАР
<b>Коры</b>	88(1)	Кора дуба <i>Quercus robur L., Fagaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Калужская обл., дер. Корсаково
	89 (2)	Кора крушины <i>Frangula alnus Mill., Rhamnaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Калужская обл., дер. Корсаково
	90 (3)	Кора корицы <i>Cinnamomum aromaticum Nees., Lauraceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
<b>Сырье животного происхождения и грибы</b>	91 (1)	Чага - <i>Inonotus obliquus (Pers.) Pil., Гименохетовые - Hymenochaetaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»
	92 (2)	Трутовик настоящий (примесь к чаге) <i>Fomes fomentarius (L.) Fr, Polyporaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	Калужская обл., дер. Корсаково
	93 (3)	Пория кокосовидная <i>Poria cocos, Полипоровые -Polyporaceae</i>	Цельное, измельченное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	94 (4)	Грудной щит сепии (каракатицы), <i>Sepia officinalis, Sepiidae</i>	Цельное, порошок	ФК "Цисин Лтд."
	95 (5)	Бадяга <i>Spongilla lacustris L., Spongillidae</i>	Цельное, порошок	ООО Фирма «Здоровье»

Порошки криогенного измельчения (далее криопорошки) листьев крапивы, листьев брусники, листьев толокнянки, плодов аронии, плодов шиповника, плодов рябины, цветков липы, луковиц чеснока получали в шаровой мельнице в среде жидкого азота ( $t = -196^{\circ}\text{C}$ ) на базе ЦНИИ «Буревестник» (Нижний Новгород).

Порошки травы термопсиса и корня солодки струйного измельчения получали в АОТ Томский химико-фармацевтический завод на опытной установке по измельчению порошков (разработка НИИ прикладной механики и математики). Принцип действия установки - струйное измельчение в турбулентном токе воздуха, создаваемом за счет специального устройства соплового аппарата (давление подаваемого воздуха 1-2 А,

производительность 5-10 кг/мин).

В исследованиях были использованы таблетки листьев крапивы, листьев брусники, листьев толокнянки, плодов аронии, луковиц чеснока, полученные из криопорошков данных видов ЛРС совместно с кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова методом прямого прессования с применением вспомогательных веществ.

В исследованиях были использованы официальные комплексные лекарственные средства, в состав которых входит растительное сырье (Таблица 2).

Таблица 2. Комплексные лекарственные средства - объекты исследования диссертационной работы

Лекарственное средство	Предприятие - производитель
Таблетки “Коделак”	АООТ Томский химико-фармацевтический завод опытный образец
Таблетки “От кашля”	АООТ Томский химико-фармацевтический завод Объединение Татхимфармпрепараты Серийные образцы
Таблетки “Аллохол”, покрытые оболочкой	Объединение Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко АООТ Томский химико-фармацевтический завод Серийные образцы
Таблетки “Викалин”	АООТ Томский химико-фармацевтический завод Серийные образцы
Таблетки “Викаир”	АООТ Томский химико-фармацевтический завод Серийные образцы
Брикеты “Кафиол”	Бакинский ХФЗ Серийные образцы
Драже «Канефрон»	«Бионорика» Серийные образцы
Драже «Тонзилгон»	«Бионорика» Серийные образцы
Пилуоли Глибедин, покрытые оболочкой	Фармацевтическая компания "Цисин Лтд." (г. Гуанчжоу, Китай) Серийные образцы
Таблетки Вентеронова, покрытые оболочкой	Фармацевтическая компания "Цисин Лтд." (г. Гуанчжоу, Китай) Серийные образцы
Пилуоли Долартрин	Фармацевтическая компания "Цисин Лтд." (г. Гуанчжоу, Китай) Серийные образцы

Изучение анатомо-диагностических признаков цельного и измельченного ЛРС проводили в соответствии ОФС ГФ XI “Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья”, «Травы», «Листья», «Цветки», «Кора», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы», «Плоды», «Семена», «Почки», ГФ XIII “Техника микроскопического и микрохимического исследования ЛРС и ЛРП”

Исследование внешних признаков сырья животного происхождения и грибов проводили в соответствии со статьей «Методы анализа лекарственного растительного

сырья» (ГФ XI изд., вып.1, с.256). Сырье исследовали невооруженным глазом, с помощью лупы (10х) или стереомикроскопа (8х, 16х).

Проводились гистохимические и микрохимические реакции на полисахариды (слизь, крахмал, инулин, целлюлозу, гликоген), одревесневшие (лигнифицированные) элементы, липофильные вещества (эфирное и жирное масло), дубильные вещества (гидролизуемые и конденсированные).

Использовали следующие реактивы: глицерин (чда, ГОСТ 6259-75), раствор Люголя специальный, для гистологических работ, кислота хлористоводородная (ГОСТ 14261-77), натрия гидроксид гранулированный (хч, ГОСТ 4328-77 изм. 1,2), флороглюцин (CAS № 108-73-6, ТУ 6-09-3741-79), Судан III 0,3% раствор (чда, ТУ 609323478),  $\square$ -нафтола спиртовой раствор 20%, серная кислота концентрированная, серной кислоты раствор 25%, хлоралгидрата раствор.

Характеристика биометрических параметров оценивалась по абсолютной величине признаков и частоте их встречаемости на единицу площади. Измерения проводились с помощью окуляр-микрометра.

Микроскопические исследования проводились на микроскопах: БИОЛАМ-С11, МБИ-6 (окуляры х7, х15, объективы х8, х40), «ЛОМО МИКМЕД – 1» (окуляр 7х и объективы: 3,7х, 10х, 20х, 40х), «МИКМЕД – 6» (окуляр 10х и объективы: 4х, 10х, 40х, 100х); фотосъемка – с использованием пленочной фотонасадки (фотопленки "Тасма", "Свема" (ФН-32, ФН-64, "Микрат-орто"), Kodak Gold 100) и цифровой фотокамеры Canon Digital IXUS 80 IS; обработка снимков проводилась с использованием программы Microsoft Office Picture Manager.

### **Лекарственное растительное сырье как фармацевтическая субстанция растительного происхождения в составе лекарственных средств**

Вышедшая в свет в 2015 году Государственная Фармакопея РФ 13 издания вводит новый специальный термин - фармацевтическая субстанция растительного происхождения (ФСРП).

Наряду с выделенными биологически активными веществами различной степени очистки, от суммарных экстракционных до индивидуальных веществ первичного и вторичного синтеза растений, продуктов перегонки, ферментации, теперь к ФСРП относят и стандартизованное лекарственное растительное сырье.

В Государственных реестрах лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению, раздел «Субстанции» объединял вещества синтетического, минерального и природного происхождения (Рис.1А). Для ЛРС, включая и грибы, в

Реестрах существовал специальный раздел – «ЛРС, разрешенное к медицинскому применению». (Рис.1Б)

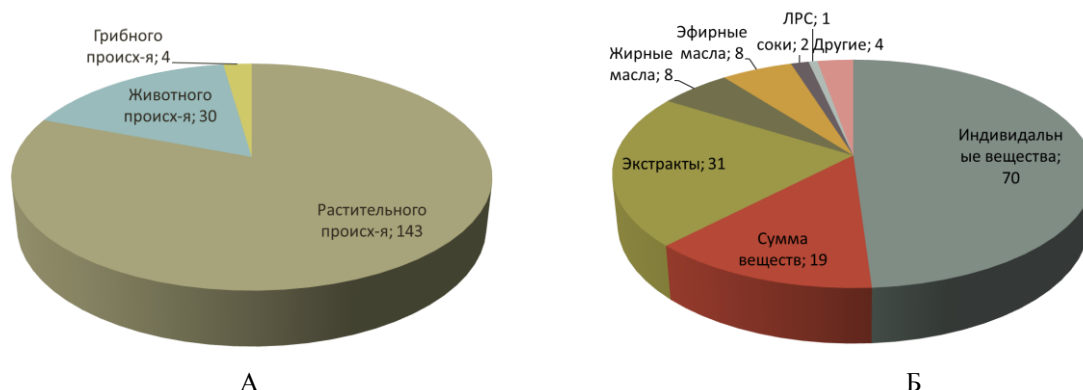


Рисунок 1. А – субстанции природного происхождения; Б – субстанции растительного происхождения (Государственный реестр лекарственных средств, 2010)

Информационно-аналитическое исследование показало, что из 270 наименований ЛРС - 147 видов (54%) используются только для получения индивидуальных, суммарных БАВ и экстракционных препаратов – в современной терминологии – соответствующие ФСРП, а 123 вида (46%) - в виде цельного, измельченного и порошкового ЛРС как ФСРП включаются в состав лекарственных средств (Рис.2).

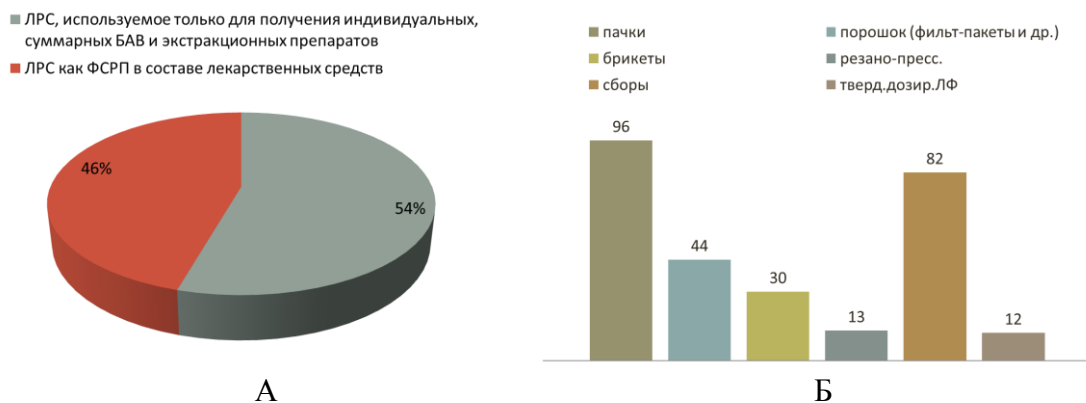


Рисунок 2. А – ЛРС, разрешенное к медицинскому применению; Б – Количество видов ЛРС (ФСРП), включаемых в состав ЛРП и твердых дозированных лекарственных форм (Государственный реестр лекарственных средств, 2010)

Большинство из них это - лекарственные растительные препараты (ЛРП) (термин, как и ФСРП включен в Государственную Фармакопею 13 издания в соответствии с ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств», в котором и дано определение этой группе лекарственных средств). Как правило, такие препараты предназначены для приготовления водных извлечений и выпускаются предприятиями фасованными в пачки, фильтр-пакеты, в виде брикетов и гранул резано-прессованных (Рис.2Б,3). Вместе с тем на отечественном фармацевтическом рынке представлена еще одна группа лекарственных средств, содержащих один или несколько видов ЛРС как ФСРП в качестве основного или дополнительного компонента в составе препарата. Они не предназначены для

приготовления настоев и отваров, а выпускаются в виде твердых дозированных лекарственных форм (таблеток, капсул и т.д.). В нашей работе мы предлагаем классификацию лекарственных препаратов на основе ЛРС как ФСРП (Рис.3).

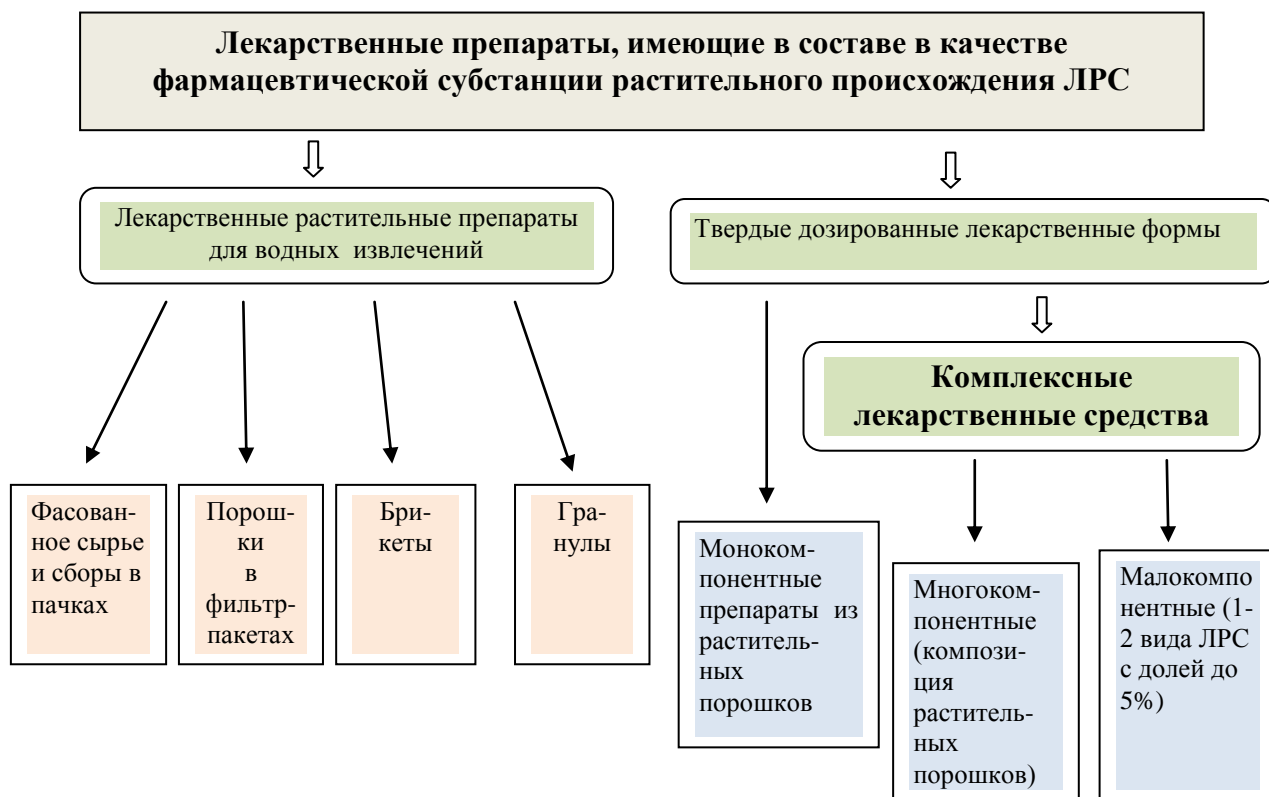


Рисунок 3. Классификация лекарственных препаратов на основе ЛРС как ФСРП



Рисунок 4. Факторы, определяющие проведение микроскопического анализа ЛРС как ФСРП

**Изучение микроскопических маркеров природного сырья отечественной и зарубежной медицины. Влияние измельченности на вариабельность анатомо-диагностических признаков ЛРС при микроскопическом анализе.**

В ходе проведенного микроскопического анализа исследуемых видов цельного, измельченного и порошкованного сырья были определены особенности изменчивости (вариабельности) анатомо-диагностических признаков сырья разных морфологических групп (Таблица 3).

Таблица 3. Вариабельность анатомо-диагностических признаков в ЛРС разных морфологических групп в зависимости от измельченности сырья.

Морфологическая группа сырья	Измельченность		
	Цельное	Измельченное	Порошок
	Анатомо-диагностические признаки		
Листья	Особенности эпидермиса листовой пластинки (форма клеток, извилистость и утолщенность стенок, характер кутикулы; наличие устьиц, устьичный индекс; тип устьичного аппарата; наличие и характеристика трихом), секреторные и кристаллические образования эпидермиса и мезофилла (железки, вместилища, секреторные ходы и каналы; оксалат кальция, каротиноиды и т. д.).		Дополнительное значение приобретают фрагменты листа в поперечном сечении, особенности строения черешковых элементов (строение эпидермиса, механических и проводящих тканей)
Цветки	Особенности эпидермальных клеток, трихом, секреторных и кристаллических включений лепестков и чашелистиков	Дополнительное значение приобретают эпидермальные, секреторные и кристаллические образования цветоносов, листочков обертки, цветоложа; фрагменты тычинок, завязи, пыльцевые зерна	
Трава	Особенности эпидермиса листовой пластинки (форма клеток, извилистость и утолщенность стенок, характер кутикулы; наличие устьиц, устьичный индекс; тип устьичного аппарата; наличие и характеристика трихом), секреторные и кристаллические образования эпидермиса и мезофилла (железки, вместилища, секреторные ходы и каналы; оксалат кальция, каротиноиды и т. д.).	Особенности эпидермиса листовой пластинки, лепестков, чашелистиков, листочков обертки, цветоложа (форма клеток, извилистость и утолщенность стенок, характер кутикулы; наличие устьиц, устьичный индекс; тип устьичного аппарата; наличие и характеристика трихом), секреторные и кристаллические образования эпидермиса и мезофилла (железки, вместилища, секреторные ходы и каналы; оксалат кальция, каротиноиды и т. д.).	Дополнительное значение приобретают элементы стебля (эпидермис, механические и проводящие элементы), цветочков, листочков обертки, цветоложа фрагменты тычинок, завязи, пыльцевые зерна; в некоторых случаях – фрагменты незрелых плодов (экзокарпий, механические элементы мезокарпия, семенная кожура)
Плоды	Особенности строения экзокарпия «с поверхности» (форма клеток, устьичный аппарат, наличие и характеристика трихом, включений); характеристика мезокарпия (форма клеток, кристаллические, секреторные образования,	<i>Как правило, в измельченном виде не используется</i>	
	сочные	Дополнительное значение приобретают особенности строения эндокарпия; семенной кожуры (эпидермис, механические элементы, кристаллические образования); клетки эндосперма	

	включения, механические и проводящие элементы)		
сухие	На «поперечном срезе» расположение и характер экзокарпия, мезокарпия и эндокарпия перикарпия, строение семени; характеристика кристаллических, секреторных образований, механических и проводящих элементов в поперечном сечении	<i>Как правило, в измельченном виде не используется</i>	Особенности строения экзокарпия, мезокарпия и эндокарпия «с поверхности» (форма клеток, устьичный аппарат, наличие и характеристика трихом, включений, кристаллические, секреторные образования, механические и проводящие элементы); особенности строения семенной кожуры семенной кожуры (эпидермис, механические элементы, кристаллические образования); клетки эндосперма
Коры	На «поперечном срезе» расположение и характер сердцевинных лучей, механических элементов кристаллических, секреторных образований, в поперечном сечении; форма и размер крахмальных зерен	В «давленном препарате» особенности строения основной паренхимы (форма и размер клеток); наличие и характеристика механических элементов в продольном сечении, кристаллические и секреторные образования	
Подземные органы	На «поперечном срезе» соотношение коры и древесины; расположение и характер сердцевинных лучей и проводящих пучков; кристаллических, секреторных образований, механических и проводящих элементов в поперечном сечении; строение, форма и размер крахмальных зерен	В «давленном препарате» особенности строения основной паренхимы (форма и размер клеток); наличие и характеристика кристаллических и секреторных образований, форма, размер механических и проводящих элементов в продольном сечении При исследовании порошка на стекле - форма и размер крахмальных зерен.	

Как видно из таблицы, для цельного и измельченного сырья морфологических групп «листья» в микроскопической диагностике особых отличий нет. В порошокванном сырье ситуация меняется. Для листьев дополнительное значение приобретает фрагменты листа в поперечном сечении (рис.5), особенности строения черешковых элементов. В силу их меньшей диагностической значимости это приводит к снижению возможности определения фракции порошка, где такие элементы преобладают.

Вариабельность анатомио-диагностических признаков относительно цельного сырья будет иметь место и в порошокванном сырье морфологической группы «цветки». В измельченном и порошокванном сырье диагностическое значение будут иметь не только эпидермальные образования лепестков и чашелистиков, но и эпидермис и трихомы цветоносов, листочков обертки, цветоложа, фрагментов пыльников тычинок и завязи, пыльцевые зерна.

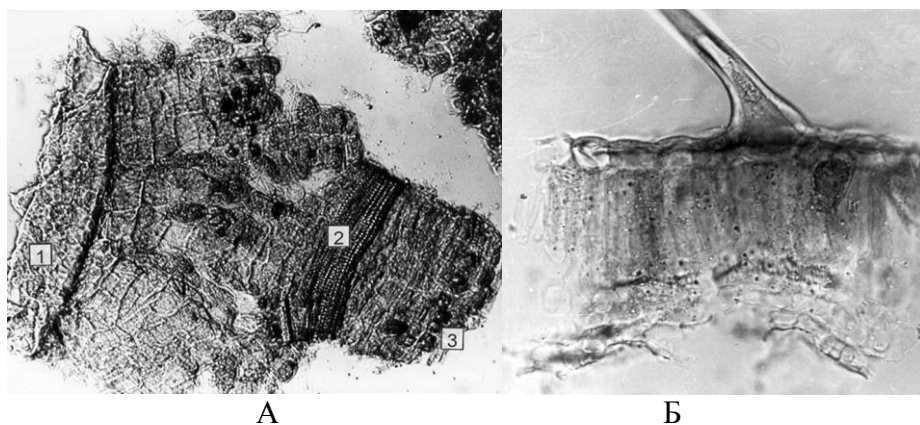


Рисунок 5. Порошки листьев. Фрагменты в поперечном сечении  
 А - порошок листьев толокнянки. 1 – эпидермис, 2- жилка, 3 - кристаллы оксалата кальция (ув. x90)  
 Б - порошок листьев крапивы. 1 - ретортоподобный волосок, 2 – цистолит (ув. x200)

Для микроскопии порошков трав помимо вышеназванных особенностей листьев (лист в поперечном сечении, строение черешковых фрагментов) и цветков (трихомы чашечки и венчика, кристаллические включения, элементы завязи пестика и пыльников тычинок, пыльцевые зерна) добавляются элементы стебля (эпидермис, механические и проводящие элементы), а в некоторых случаях – фрагменты незрелых плодов (экзокарпий, механические элементы мезокарпия, семенная кожура и т.д.).

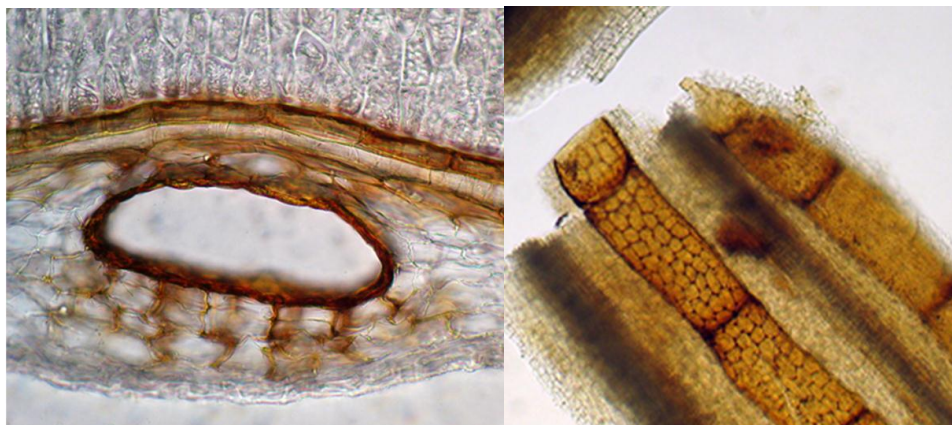
Вариабельность анатомо-диагностических признаков ЛРС «плоды» зависит от типа околоплодника. В сочных плодах диагностически значимыми будут не только фрагменты экзокарпия с характерными формой клеток, трихомами, хромопластами, не только клетки мезокарпия с включениями оксалата кальция и механическими элементами, но и строение эндокарпия, семенной кожуры и клетки эндосперма.

Порошок плодов с сухим околоплодником будет характеризоваться наличием участков экзокарпия, мезокарпия и эндокарпия в продольном сечении, в отличие от цельных плодов, из которых готовят поперечные срезы и соответствующие признаки визуализируются иначе (рис.6).

Подобная картина наблюдается и для кор, покровная ткань и механические волокна которых, меняют вид поперечных срезов цельного сырья на продольное сечение и вид с поверхности, а также у безлистных трав.

Изменчивость анатомо-диагностических признаков цельного, измельченного и порошоканного сырья группы «подземные органы» связана с техникой приготовления микропрепаратов – поперечный срез и «давленный» препарат. Анатомо-диагностическая картина будет меняться. Для цельного сырья на срезе важно соотношение коры и древесины, расположение проводящих, механических и секреторных элементов; в «давленном» препарате измельченного сырья, тем более в порошке, эти критерии свое значение теряют, и диагностически значимыми остаются отдельные элементы покровной,

паренхимной, проводящей, механической и секреторной тканей.



А

Б

Рисунок 6. Микроскопия плодов фенхеля (сухой околоплодник)  
А – целное сырье (поперечный срез) (ув. x400); Б - порошок (ув. x100)

Диагностическая значимость отдельных элементов анатомического строения подземных органов и кор ниже, чем в листьях, травах, цветках и плодах, так как отсутствует эпидермис (экзокарпий), обладающий, как правило, важными диагностическими признаками.

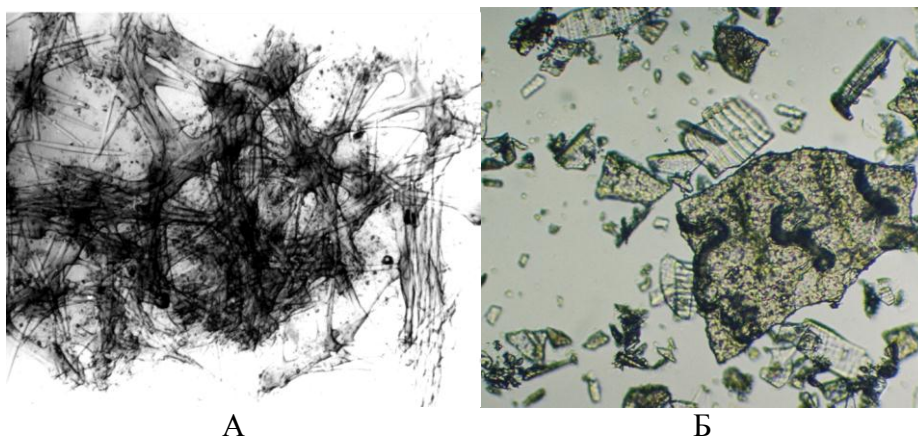
Таким образом, прослеживается четкая вариабельность анатомо-диагностических признаков сырья разных морфологических групп от цельного к порошку.

### **Изучение микроскопических маркеров сырья животного происхождения и грибов**

Использование в медицине сырья природного происхождения не ограничивается только растительными объектами. И в европейской, а особенно в восточной медицине находят применение грибы и животные организмы. Характеристики подлинности подобного сырья, безусловно, должны присутствовать в нормативной документации, несмотря на определенные особенности и трудности проведения микроскопического анализа. Значимость микроскопической идентификации сырья животного и грибного происхождения многократно возрастает в случае включения его в состав многокомпонентных лекарственных средств.

В наших исследованиях в качестве сырья животного происхождения изучались бадяга и грудной щит сепии (каракатицы аптечной). Была доказана возможность определения показателей подлинности их порошков методом микроскопического анализа. Диагностическое значение у обоих видов сырья имеет внутренний скелет – спикулы кремнезема у бадяги и рудиментарная раковина – сепион у сепии (рис.7).

Объектами исследования сырья грибного происхождения служили плодовые тела трутовика скошенного (чаги) и пории кокосовидной.



А

Б

Рисунок 7. Микроскопия сырья животного происхождения

А – Бадяга (*Spongilla lacustris* L., Spongillidae), порошок (менее 1,0 мм), Ув.х90.Б - Грудной щит сепии (*Sepia officinalis*, Sepiidae), порошок (менее 1,0 мм), Ув.х90.

Несмотря на то, что плодовые тела грибов состоят из недефференцированных тканей – переплетенных гифов, микроскопическая диагностика их возможна. Диагностическое значение в данном случае будут иметь: строение, ветвление, размеры и цвет гиф мицелия; а также как в случае пории кокосовидной - наличие капсуловидных образований.

#### **Использование гистохимического анализа в определении подлинности и идентификации ЛРС различной дисперсности**

Дополнением к микроскопической диагностике ЛРС служат гистохимические и микрохимические реакции на различные группы БАВ, включенные во все ведущие фармакопеи. Не смотря на то, что они приведены и в отечественной фармакопее, при описании в частных статьях микроскопии ЛРС – используются редко, что безусловно обедняет анатомио-диагностическую картину анализируемого сырья.

Обобщив результаты проведенного исследования были выявлены основные функции микрохимических реакций в диагностике ЛРС и препаратов, каждая из которых может иметь дополнительное диагностическое значение и расширяет возможности микроскопического анализа (рис.8).

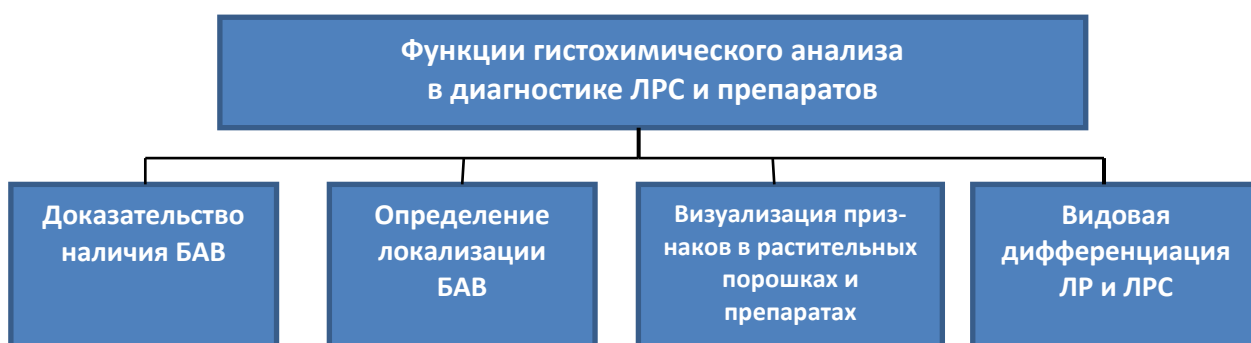


Рисунок 8. Функции гистохимического анализа в диагностике ЛРС и препаратов

В качестве примеров данных функций приводим наиболее показательные гистохимические реакции, выполненные с цельным сырьем, растительными порошками и препаратами (рис.9, 10, 11).

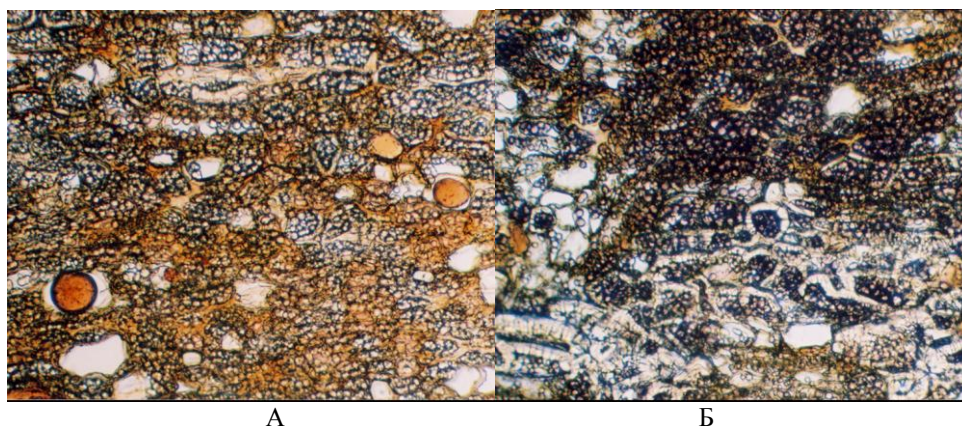


Рисунок 9. Подтверждение наличия и локализации БАВ. Кора корня. Поперечный срез. Ув.х90  
 А - эфирное масло (р-ция с Суданом III)  
 Б - крахмальные зерна (р-ция с р-вом Люголя)

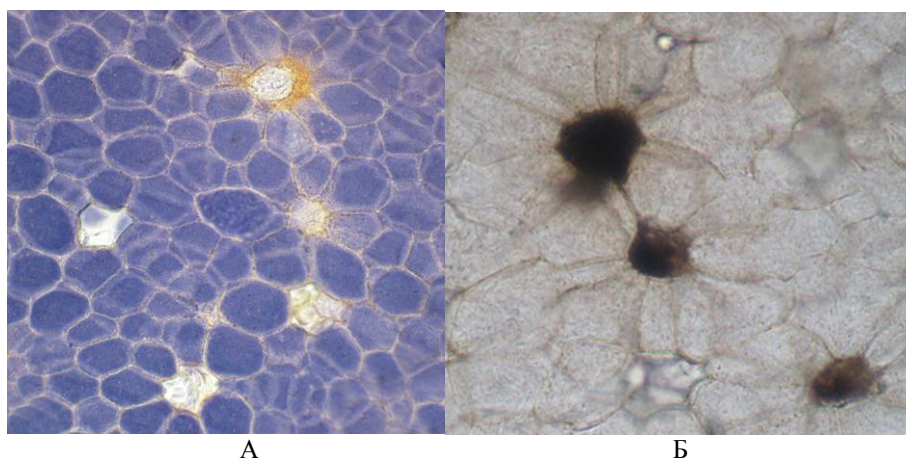


Рисунок 10. Подтверждение наличия и локализации БАВ. Корневище сыти круглой, поперечный срез.  
 А - клейстеризованный крахмал (р-ция с р-вом Люголя). Ув.х200  
 Б - дубильные вещества (р-ция с р-ром железоаммониевых квасцов). Ув.х400

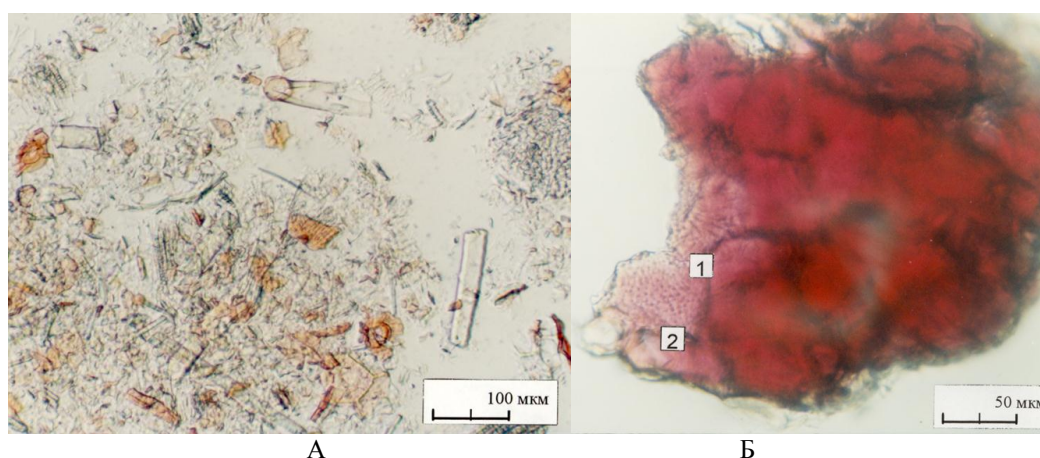


Рисунок 11. Визуализация микроскопических маркеров в порошках и лекарственных препаратах  
 А - Порошок травы термопсиса струйного измельчения (менее 0,1 мм), (р-ция с Суданом III) Ув. х90  
 Б - Порошок коры дуба в драже «Тонзилгон», каменистые клетки, (р-ция с флороглюцином), Ув. х200

## Изучение влияния технологических факторов на вариабельность анатомо-диагностических признаков ЛРС при микроскопическом анализе.

### Влияние размера частиц порошка

С уменьшением размера частиц порошка диагностичность сырья уменьшается, что достоверно доказано на примере 20 видов сырья с размером частиц менее 1 мм. Установлены оптимальные интервалы измельченности растительных порошков для микроскопического анализа (таблица 5). Диагностичность ЛРС с уменьшением размера частиц менее 0,16 мм снижается у всех видов.

Были предложены отличные от общепринятых методики приготовления микропрепаратов порошков. Известно, что по фармакопее для порошков препараты готовятся на стекле. Установлено, что для крупного порошка менее 2,0 мм подобная пробоподготовка не подходит, так как растительные ткани просветляются недостаточно, от воздуха полностью не освобождаются и остаются мало пригодными для детального исследования. Целесообразно использовать методику для цельного или измельченного сырья. Готовить микропрепараты на стекле имеет смысл лишь для подземных органов, чтобы определить запасное питательное вещество, да и то, как дополнение к микропрепаратам, приготовленным по методике «давленного препарата» (Таблица 4).

**Таблица 4. Пробоподготовка порошкованного сырья для микроскопического исследования**

Объекты	Методика по ГФ	Предлагаемая методика
Трава пустырника, трава термопсиса ланцетного, цветки бессмертника, цветки календулы, цветки липы, плоды шиповника, плоды рябины, кора крушины, кора дуба, корень солодки, корень ревеня, корневище лапчатки, корневище аира	Нагревание на предметном стекле в капле р-ра хлоралгидрата	Однократное кипячение в 2,5 % р-ре NaOH в течение 1-2 минут с последующим промыванием водой методом декантации
Листья крапивы, листья сенны, листья подорожника большого, плоды аронии	Нагревание на предметном стекле в капле р-ра хлоралгидрата	Однократное кипячение в 5 % р-ре NaOH в течение 1-2 минут с последующим промыванием водой методом декантации
Луковицы чеснока	Нагревание на предметном стекле в капле р-ра хлоралгидрата	Однократное кипячение в воде в течение 1-2 минут
Листья толокнянки	Кипячение в 5 % р-ре NaOH	Многokратное кипячение в воде со сменой жидкости Затем однократное кипячение в 2,5 % р-ре NaOH в течение 1 минуты с последующим промыванием водой методом декантации
листья брусники	Кипячение в 5 % р-ре NaOH	Двукратное кипячение в 5 % р-ре NaOH в течение 1 минуты с промыванием водой методом декантации

Влияние измельченности и групповой принадлежности сырья на диагностичность порошков

№№ п/п	Вид сырья	Измельченность сырья, оптимальная для диагностики, мм	Анатомо-диагностические признаки <i>(курсивом выделены высокоспецифичные элементы)</i>
1	2	3	4
1	листья крапивы	0,1 - 1,0	Фрагменты: листовой пластинки с <i>цистолитами, жгучими, ретортовидными</i> , головчатыми волосками и их обломками; жилок и черешков с цепочками друз оксалата кальция; отдельные волоски и их фрагменты.
2	листья толокнянки	0,25 - 0,31	Фрагменты листовой пластинки с поверхности и в поперечном сечении. <i>Групповое расположение устьиц</i> (аномоцитный тип) на нижнем эпидермисе. Кристаллы оксалата кальция различной формы.
3	листья брусники	0,16 - 0,31	Фрагменты расщепленной листовой пластинки. Устьица (парацитный тип) и <i>остатки булабовидных железок</i> только на нижнем эпидермисе. Группы друз оксалата кальция.
4	листья сенны	0,16 - 0,31	Фрагменты листовой пластинки, перикарпия, крупных жилок и рахисов. На эпидермисе: многоугольные клетки с прямыми стенками, <i>одноклеточные простые согнутые волоски с грубобородавчатой поверхностью, розетка клеток вокруг мест прикрепления волоска. Кристаллоносная обкладка крупных жилок листа и механических волокон стеблей и рахисов. Пласты волокнообразных кристаллоносных клеток мезокарпия плодов.</i> В мезофилле друзы оксалата кальция.
5	листья подорожника	0,16 - 0,5	Фрагменты листовой пластинки и крупных жилок. На эпидермисе: <i>головчатые волоски, места прикрепления простых волосков.</i>
6	<b>травя</b> пустырника	0,1 - 1,0	Фрагменты листовой пластинки, чашечки и венчика цветка с <i>простыми многоклеточными суставчатыми волосками</i> , местами их прикрепления и(ли) обломками; головчатыми волосками, округлыми железками; простыми многоклеточными тонкостенными волосками чашечки и венчика.
7	травя термопсиса	0,1 - 1,0	Фрагменты эпидермиса листовой пластинки, чашечки и завязи цветка, элементы стеблей. <i>Простые двуклеточные волоски с длинной терминальной толстостенной клеткой с крупнобугристой поверхностью и(ли) их обломки; простые двуклеточные волоски с тонкостенной терминальной клеткой и(ли) их обломки; округлые валики эпидермиса - места прикрепления волосков; сферокристаллы фенологликозида в клетках эпидермиса</i>

1	2	3	4
8	цветки календулы	0,1 - 1,0	Фрагменты язычковых и трубчатых цветков с <i>хромопластами</i> ; кусочки цветоложа и листочков обертки. <i>Двурядные простые и железистые волоски</i> трубчатых, язычковых цветков, цветоложа и завязи; <i>ветвистые волоски</i> цветоложа. <i>Эпидермис цветоложа с местами прикрепления двурядных волосков</i>
9	цветки бессмертника	0,1 - 1,0	Фрагменты листочков обертки, цветоложа, трубчатых цветков (гладкая или покрытая <i>вздутыми волосками завязь</i> с кольцеобразным основанием; верхушки венчиков с выростами эпидермиса по краю и <i>головчатými железистými волосками</i> ; фрагменты пыльниковых трубок с тычиночными нитями и многочисленными округлыми шиповатыми пыльцевыми зернами). <i>Обломки щетинистых и бичевидных волосков.</i>
10	цветки липы	0,1 - 1,0	Фрагменты прицветного листа; элементы цветка (чашелистиков, лепестков, завязи, тычинок). <i>Звездчатые</i> и головчатые <i>волоски</i> завязи и чашечки; <i>вилчатые волоски</i> чашечки. Друзы оксалата кальция в мезофилле лепестков, завязи, чашелистиков, в пыльниках, тычиночных нитях. Кристаллы оксалата кальция вдоль жилок прицветных листьев.
11	плоды шиповника	0,16 - 1,0	Фрагменты тканей гипантия: <i>наружного эпидермиса "окончатого" строения</i> ; паренхимы с друзами или кристаллами оксалата кальция и <i>красно-оранжевыми глыбками каротиноидов</i> ; внутреннего эпидермиса, состоящего из "паркетобразно" расположенных клеток, образующих розетку вокруг <i>округлого валика - места прикрепления волоска</i> ; проводящих пучков со спиральными сосудами. <i>Крупные толстостенные одноклеточные волоски</i> . Элементы плодово-орешков: эпидермис с подстилающими его пластинами толстостенных пористых клеток; каменистые клетки скорлупки.
12	плоды рябины	0,16 - 1,0	Фрагменты экзокарпа, мезокарпа, эндокарпа, семенной кожуры и тканей зародыша с каплями жирного масла. <i>Экзокарп "окончатого" строения</i> и содержит <i>включения в виде желто-оранжевых капель</i> . Мезокарп содержит мелкие кубические и призматические кристаллы, друзы оксалата кальция, а также каменистые клетки. <i>Длинные одноклеточные толстостенные извитые волоски.</i>
13	плоды аронии	0,16 - 1,0	Фрагменты <i>экзокарпа "окончатого" строения</i> ; кусочки мезокарпа с друзами и призматическими кристаллами оксалата кальция, а также каменистыми клетками; обрывки семенной кожуры; ткани зародыша семени с каплями жирного масла; фрагменты сосудисто-проводящих пучков со спиральными сосудами; элементы однослойного паркетобразного эндокарпа; <i>длинные одноклеточные толстостенные изгибающиеся волоски.</i>

### Влияние способа измельчения

В настоящее время для измельчения сырья фармацевтические предприятия внедряют современные технологии, с помощью которых получают растительные порошки с различными технологическими качествами. Следующим этапом нашей работы было изучение влияния измельчения лекарственного растительного сырья в среде жидкого азота и с использованием струйного измельчения на микроскопию растительных порошков.

Порошки 6 видов сырья (листьев крапивы, толокнянки, брусники, плодов аронии, рябины, шиповника, луковиц чеснока, цветков липы), полученные путем **измельчения в среде жидкого азота**, подвергались микроскопическому анализу, результаты которого сравнивались с микроскопической картиной порошков, измельченных традиционным способом.

Результаты исследований показали, что измельчение вышеназванных видов сырья с использованием криотехнологии не оказывает существенного влияния на микроскопию растительных порошков. Характер и количество анатомо-диагностических признаков практически полностью соответствуют таковым в порошках традиционного измельчения. Все же следует отметить, что в криопорошке листьев крапивы наблюдается некоторое увеличение количества обломанных жгучих волосков с “осколочной” линией слома. Данный факт, по-видимому, объясняется повышенной хрупкостью растительных тканей в условиях низкой температуры, наглядно проявляющейся в характерном разрушении ампуловидных стрекательных клеток жгучих волосков, стенки которых пропитаны соединениями кремния.

Результаты исследований показали, что измельчение сырья травы термопсиса ланцетного и корня солодки с использованием **струйного измельчения** в турбулентном токе воздуха оказывает влияние на микроскопию порошков этих видов сырья.

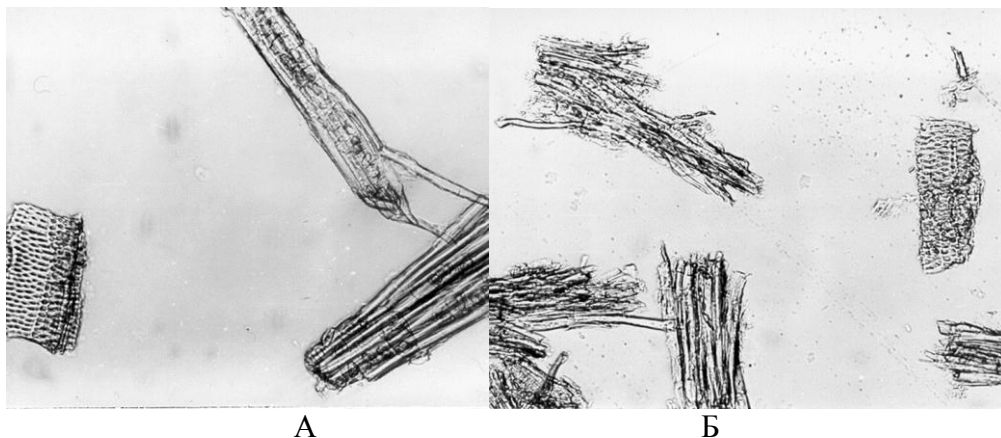


Рисунок 12. Влияние способа измельчения на переменность анатомо-диагностических признаков ЛРС  
 А - порошок корней солодки традиционного измельчения (менее 0,1мм), Ув. х90  
 Б - порошок корней солодки струйного измельчения (менее 0,1мм), Ув. х90

Порошок травы термописа данного способа измельчения представляет собой совокупность мелких частиц - разрушенных тканей и клеток, большинство из которых не поддается диагностике. Однако, в порошке все же сохраняются некоторые анатомические образования, на основании которых можно судить о видовой принадлежности данного сырья. Речь идет о характерных трихомах термописа ланцетного: небольших тонкостенных и крупных толстостенных волосках с бугристой поверхностью и зазубренным контуром, обломки которых можно наблюдать в поле зрения микроскопа.

В порошке корня солодки видны элементы прочных механических тканей - групп волокон, тогда как цельных клеток основной паренхимы в поле зрения микроскопа практически не встречаются. Данные условия измельчения приводят к сильной деструкции тонкостенных паренхимных клеток. Внешний вид групп волокон порошка корня солодки струйного измельчения существенно отличается от таковых сырья традиционного измельчения. Сами группы и составляющие их волокна сильно деформированы, расщеплены и лишены кристаллоносной обкладки. Некоторые из них полностью разрушены и представлены отдельными волокнами. Проводящие элементы древесины в порошке встречаются в виде небольших фрагментов одиночных сосудов с пористым вторичным утолщением клеточных стенок (рис.12).

### Влияние первичной обработки сырья ТКМ

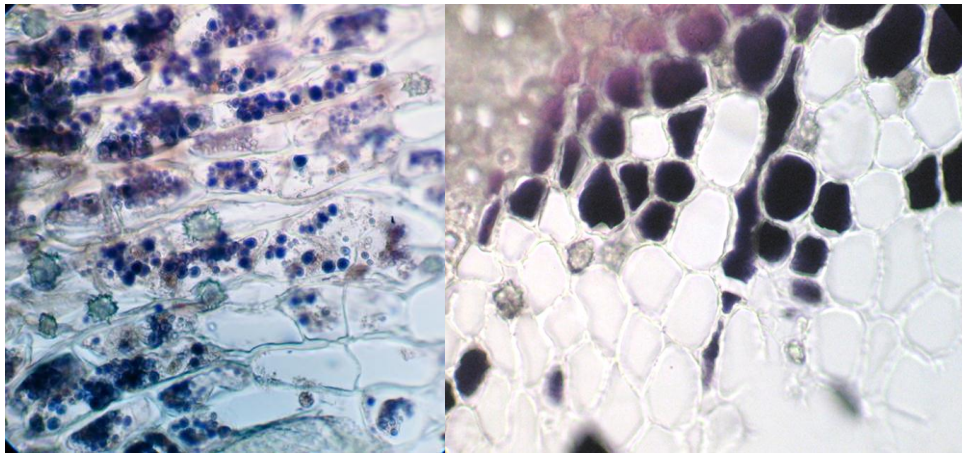
В результате проведенного исследования было изучено влияние специфической первичной обработки трех видов ЛРС ТКМ на анатомо-диагностическую картину при их микроскопическом исследовании (Таблица 6).

**Таблица 6. Вариабельность анатомо-диагностического признака – крахмала при микроскопии подземных органов сырья традиционной китайской медицины.**

ЛРС	Корневища сыти круглой	Корни пиона молочнокветкового	Корни лаконоса
Специфическая первичная обработка	промывание, пропаривание, подвяливание и сушка при t 50-60°C в условиях хорошей вентиляции	промывание, нарезка и проваривание в воде	промывание, нарезка и нагревание в закрытой посуде с белым уксусом
Изменение (вариабельность) анатомо-диагностических признаков обработанного ЛРС	Вместо многочисленных структурированных крахмальных зерен овальной формы, слоистой структуры размером 8-12 мкм в сырье со специфической первичной обработкой крахмал проявляется в виде аморфной массы,	Вместо многочисленных структурированных простых крахмальных зерен округлой, овальной, или яйцевидной формы (5 - 12 мкм) в сырье со специфической первичной обработкой крахмал полностью клейстеризован и проявляется в виде	Вместо многочисленных структурированных простых (реже двусложных) округлых крахмальных зёрен (10-15 мкм) в сырье со специфической первичной обработкой крахмальные зерна практически отсутствуют,

	заполняющей клетки паренхимы.	аморфного содержимого (рис. 13Б).	либо наблюдаются в небольшом количестве и меньшего размера нежели в исходном сырье.
--	-------------------------------	-----------------------------------	---

Проведенные нами исследования подземных органов, применяемых в ТКМ, показали, что подобная обработка влияет на диагностическую значимость такого признака как крахмальные зерна. При некоторых видах первичной обработки сырья ТКМ размер и форма крахмальных зерен в подземных органах утрачивает свое значение.



А

Б

Рисунок 13. Влияние первичной обработки ЛРС ТКМ на вариабельность крахмала  
 А - Корни пиона. Поперечный срез. Крахмал (р-ция с иодом) Ув.х400.  
 Б - Корни пиона ТКМ. Поперечный срез. Крахмал (р-ция с иодом) Ув.х400.

### **Идентификация ЛРС в готовых лекарственных средствах методом микроскопического анализа**

#### **Монокомпонентные препараты из растительных порошков.**

Нами были разработаны критерии подлинности для таблеток листьев крапивы, брусники, толокнянки, плодов аронии, луковиц чеснока методом микроскопического анализа. (Таблица 7)

В результате был сформулирован следующий алгоритм проведения пробоподготовки, складывающийся из стадий: 1) разрушения таблетки, 2) просветления таблеточной смеси, 3) приготовления микропрепарата, 4) изучения анатомо-диагностических признаков.

В результате было установлено, что разрушение таблетки целесообразно проводить не растиранием, а за счет ее собственной распадаемости в воде, что позволяет предотвратить дополнительное измельчение растительных частиц.

Вторая стадия - просветление порошка - для таблеток, основу которых составляет растительный компонент, является основной и во многом зависит от индивидуальных

особенностей анатомического строения и химического состава сырья.

Проведенные исследования показали, что вспомогательные вещества, используемые в технологии получения таблетированных растительных порошков, в целом не мешают проведению микроскопического анализа. Так, например, стеарат Са или Mg и аэросил не смачиваются водой и, оставаясь на ее поверхности, удаляются при декантации. Гальк в поле зрения микроскопа практически не встречается. Картофельный крахмал разрушается и удаляется при просветлении и промывании таблеточной смеси.

Вместе с тем такие вспомогательные вещества как микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и кроссповидон, наряду с растительным компонентом формируют специфическую анатомическую картину при микроскопическом анализе данных лекарственных препаратов.

### **Комплексные малокомпонентные препараты с растительными порошками**

Растительное сырье в виде порошка используется не только при производстве индивидуальных лекарственных средств в качестве основной субстанции, но и вводится в состав комплексных препаратов в качестве дополнительного лекарственного компонента. К таким препаратам относятся таблетки: “От кашля”, “Коделак”, “Аллохол”, “Викаир”, “Викалин”, они и были объектами нашего исследования.

Содержание растительного компонента в большинстве из них не превышает 5 %. При таком минимальном содержании растительного порошка, достоверно идентифицировать сырье в препарате позволит только микроскопический анализ.

Однако, непосредственное использование общепринятых методик анатомического исследования для идентификации его в комплексных лекарственных средствах практически не возможно, так как многокомпонентная пропись, лекарственные и вспомогательные вещества, а также технология изготовления затрудняют микроскопический анализ.

Нами была показана возможность идентификации растительных порошков в комплексных лекарственных средствах и разработаны методики определения их подлинности методом микроскопического анализа в таблетках “Аллохол”, “Викаир”, “Викалин”, “Коделак”, “От кашля” с предварительной визуализацией растительного компонента, позволяющей максимально освободить его от других лекарственных и вспомогательных составляющих препарата (Таблица 8).

Выделение растительного компонента осуществлялось по-разному – механическим или химическим способом. Для порошка листьев крапивы и лукович чеснока в таблетках «Аллохол» - промыванием на сите растительных частиц, а в случае таблеток «От кашля», «Коделак», «Викаир» и «Викалин» - растворением

соответствующих солей растворами минеральных кислот. Далее выделенные растительные порошки подвергались просветлению.

Микроскопическое исследование выделенного растительного компонента показало, что диагностические признаки объекта в целом сохраняются, хотя и претерпевают некоторые изменения вследствие взаимодействия с компонентами препарата, реагентами пробоподготовки, а также в результате прессования таблеток.

Базируясь на полученном опыте идентификации ЛРС в монокомпонентных и малокомпонентных комплексных препаратах с растительными порошками, мы подошли к решению задачи по определению подлинности растительных порошков в многокомпонентных препаратах на основе ЛРС.

### **Комплексные многокомпонентные препараты с растительными порошками**

Результаты исследований по разработке микроскопической диагностики ЛРС в многокомпонентных растительных средствах представлены в таблице 9.

Как и в случае комплексных препаратов с минорным содержанием ЛРС, основной задачей исследования являлась визуализация растительного сырья, для чего были разработаны методики пробоподготовки к микроскопическому анализу (таб. 9, рис.14).

Все разработанные методики соответствуют следующей схеме.

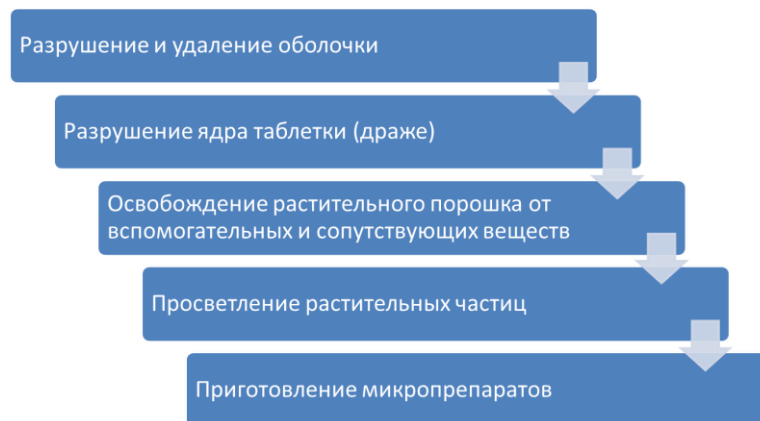


Рисунок 14. Этапы пробоподготовки комплексных лекарственных растительных средств при определении подлинности ЛРС методом микроскопического анализа

Микроскопический анализ выявил высокую дисперсность сырья, включенного в состав всех исследованных препаратов. Размер частиц варьировал в пределах от 3 до 150 мкм, что существенно ухудшало их диагностичность, особенно в многокомпонентных лекарственных средствах, что подтвердило наши более ранние исследования, в которых размер частиц 100-150 мкм являлся критичным для определения подлинности многих видов растительного сырья.

Вместе с тем во всех анализируемых препаратах удалось подтвердить наличие растительного сырья и его морфологическую принадлежность.

В драже «Канефрон» после проведенной пробоподготовки основные анатомо-диагностические признаки растительных порошков в целом сохраняются (разветвленные волоски розмарина, сетчатые волокна, сосуды и секреторные ходы корня любистока, эпидермис листа и кристаллы оксалата кальция в элементах травы золототысячника) и позволяют идентифицировать данные виды сырья. Однако ряд анатомических образований, свойственных растительным компонентам, не был обнаружен. Так в микропрепаратах не определяются железки и головчатые волоски листа розмарина, что можно объяснить хрупкостью этих трихом и разрушением их в процессе измельчения и изготовления лекарственного препарата.

Теряют диагностичность и крахмальные зерна корня любистока. Анатомическую картину дополняют вещества-наполнители - оксид кремния и поливинилпирролидон, что в целом не снижает качества микропрепаратов и не оказывает отрицательного влияния на диагностику растительного компонента.

В "Тонзилгоне" диагностика осуществляется по сохранившимся в результате используемой технологии измельчения сырья, наиболее устойчивым анатомо-диагностическим признакам (группы волокон, сосуды, кристаллические включения, толстостенные трихомы, кремнесодержащие ткани) (рис.15).

Вместе с тем часть диагностически значимых элементов теряет свое значение (строение эпидермиса листьев, цветков; тонкостенные волоски).

В пилюлях «Глибедин» была определена подлинность всех трех видов растительных порошков, включенных в состав пилюль, по присущим им специфическим диагностическим признакам (механические волокна корней астрагала, эпидермис семенной кожуры лимонника китайского, рафиды и кубические кристаллы диоскореи). Теряют диагностичность крахмальные зерна корневищ диоскореи; особенности строения околоплодника, эндосперма и внутреннего слоя семенной кожуры плодов лимонника.

**Таблица 7. Характеристика стадий пробоподготовки при определении подлинности монокомпонентных препаратов с растительными порошками методом микроскопического анализа и визуализация диагностических признаков**

Препарат	Состав	Стадия пробоподготовки			
		Разрушение таблетки	Просветление	Приготовле- ние микропрепа- рата	Основные анатомо-диагностические признаки
1	2	3	4	5	6
Таблетки листьев крапивы	Порошок листьев крапивы 0,5 Крахмал картофельный Тальк МКЦ	В воде за счет собственной распадаемости	Однократное кипячение в 5 % р-ре NaOH в течение 1-2 минут с последующим промыванием водой методом декантации	На предметном стекле (по ГФ XI)	Фрагменты: листовой пластинки с цистолитами, жгучими, ретортовидными, головчатыми волосками и их обломками: жилки и черешков с цепочками друз оксалата кальция; кристаллы МКЦ одиночно и в виде скоплений
Таблетки листьев брусники	Порошок листьев брусники 0,2 Аэросил Стеарат Са Крахмал картофельный	В воде за счет собственной распадаемости	Многokратное кипячение в воде со сменой жидкости и окончательным просветлением в 2,5 % р-ре NaOH	На предметном стекле (по ГФ XI)	Фрагменты расщепленной листовой пластинки. Устьица (парацитный тип) только на нижнем эпидермисе. Остатки булавовидных железок. Группы друз оксалата кальция.
таблетки листьев толокнянки	Порошок листьев толокнянки 0,12 Аэросил Стеарат Са Крахмал картофельный МКЦ	В воде за счет собственной распадаемости	Многokратное кипячение в воде со сменой жидкости и окончательным просветлением в 2,5 % р-ре NaOH	На предметном стекле (по ГФ XI)	Фрагменты листовой пластинки с поверхности и в поперечном сечении. Устьица (аномоцитный тип) только на нижнем эпидермисе. Кристаллы оксалата кальция различной формы. Кристаллы МКЦ одиночно и в виде скоплений

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
таблетки плодов арони	Порошок плодов арони 0,5 МКЦ Крахмал картофельный Тальк	В воде за счет собственной распадаемости	Однократное кипячение в 5 % р-ре NaOH в течение 1-2 минут с последующим промыванием водой методом декантации	На предметном стекле (по ГФ XI)	Фрагменты экзокарпа окончатого строения; каменистые клетки; кристаллы и друзы оксалата кальция; обрывки толстостенных одноклеточных волосков. Кристаллы МКЦ одиночно и в виде скоплений.
Таблетки луковиц чеснока	Порошок луковиц чеснока 0,2 Стеарат Са Лактоза Аэросил Кроссповидон	В воде за счет собственной распадаемости	Кипячение в воде течение 1-2 минут	На предметном стекле (по ГФ XI)	Фрагменты основной паренхимы и эпидермиса зубков. Кольчатые, спиральные, лестничные трахеиды. Каменистые клетки донца зубка. Частицы кроссповидона.

Таблица 8

**Визуализация ЛРС при определении его подлинности в малокомпонентных препаратах  
методом микроскопического анализа**

Препарат	Состав	Пробоподготовка	Анатомо-диагностическая картина
1	2	3	4
Таблетки “Аллохол”, покрытые оболочкой	желчь сухая 0,08 порошок луковиц чеснока 0,04 порошок листьев крапивы 0,005 уголь активированный 0,025 MgO 0,02 стеарат Са 0,002 крахмал картофельный 0,0318 тальк 0,003 аэросил 0,0032	1. Разрушение и удаление оболочки водой. 2. Разрушение таблетки в воде за счет распадаемости. 3. Выделение и отмывание растительных частиц водой на сите 0,25 мм 4. Просветление растительных порошков. (кипячение в 5 % р-ре NaOH).	Фрагменты листовой пластинки и черешков крапивы. Элементы паренхимы, эпидермиса и донца зубков чеснока. Частицы активированного угля.

1	2	3	4
Таблетки “От кашля”	порошок травы термопсиса 0,01 гидрокарбонат натрия 0,25 крахмал картофельный 0,0246 тальк 0,0054	1. Растворение натрия гидрокарбоната в хлористоводородной кислоте (1,5 моль/л) 2. Просветление растительного порошка (кипячение в 2,5 % р-ре NaOH).	Фрагменты эпидермиса листа и обломки волосков травы термопсиса ланцетного. Частицы талька в виде прозрачных бесформенных образований.
Таблетки “Коделак”	порошок травы термопсиса 0,02 кодеин 0,008 гидрокарбонат натрия 0,20 порошок корня солодки 0,20 крахмал картофельный, тальк	1. Разрушение таблетки в воде за счет распадаемости. 2. Одновременное растворение натрия гидрокарбоната и просветление растительных порошков (кипячение в 2,5 % р-ре NaOH)	Группы лубяных, древесных волокон, обрывки пористых сосудов корня солодки. Фрагменты эпидермиса листа и обломки волосков травы термопсиса ланцетного.
Таблетки “Викалин” “Викаир”	висмута нитрат основной 0,35 магния карбонат основной 0,4 натрия гидрокарбонат 0,2 порошок коры крушины 0,025 порошок корневищ аира 0,025 рутин* 0,005 келлин* 0,005 крахмал картофельный 0,071 тальк 0,0142 (* - только в составе “Викалина”)	1. Растворение и удаление минеральных солей и рутина разведенной азотной кислотой при нагревании. 2. Разрушение и удаление келлина и 3. просветление растительных порошков кипячением в 2,5 % р-ре NaOH.	Пучки лубяных волокон с кристаллоносной обкладкой коры крушины. Фрагменты основной паренхимы корневищ аира с характерными межклетниками; клетки-идиобласты с дубильными веществами; кольчатые, спиральные, лесничные, сетчатые сосуды, обрывки групп волокон Частицы талька в виде прозрачных бесформенных образований.
Брикеты “Кафиол”	порошок листьев сенны 0,7 порошок плодов сенны 0,3 мякоть плодов сливы 2,2 плоды инжира 4,4 масло вазелиновое 0,84	1. Разрушение брикета 2. Отделение растительных порошков от крупных частиц на сите 1,0 мм. 3. Отмывание растительных частиц от вазелинового масла (последовательно - водой, этанолом, эфиром, этанолом, водой). 4. Просветление растительных порошков. (кипячение в 5 % р-ре NaOH).	Фрагменты листовой пластинки сенны с одноклеточными бородавчатыми волосками, местами их прикрепления, друзами оксалата кальция. Кристаллоносная обкладка по крупным жилкам и рахисам листа сенны. Элементы мезокарпа плодов сенны. Фрагменты эпидермиса, паренхимы соплодий и эндокарпа плодов инжира.

## Микроскопическая диагностика ЛРС при определении его подлинности в многокомпонентных препаратах

Препарат	Состав	Анатомо-диагностическая картина
1	2	3
Драже «Канефрон»	Трава золототысячника 18 мг Корень любистока 18 мг Листья розмарина 18 мг Крахмал кукурузный 15 мг Кремния диоксид 5,5 мг Лактозы моногидрат 45 мг Повидон 9 мг	группы фрагментов сетчатых сосудов ; обрывки характерных широкополостных волокон с крестообразным мелкосетчатым утолщением клеточной стенки ; фрагменты секреторных каналов ; обрывки пробки коричневого цвета, состоящей из многоугольных прямостенных клеток (корень любистока) фрагменты листовой пластинки в поперечном сечении с отслаивающейся кутикулой или полностью лишенные эпидермиса; обрывки нижнего опушенного эпидермиса с многочисленными часто сбитыми в комки простыми ветвистыми волосками; отдельные простые ветвистые волоски и их обломки ; фрагменты наджилочного эпидермиса с четко-виднотолщенными стенками и местами прикрепления волосков в виде многочисленных округлых валиков (листья розмарина) обрывки эпидермиса с извилистостенными слегка удлинненными клетками, крупными округлыми устьицами и складчатой кутикулой ; фрагменты стеблей с плотными группами толстостенных волокон (трава золототысячника)
Драже «Тонзилгон»	Корни алтея 8,0 мг Цветки ромашки 6,0 мг Трава хвоща 10,0 мг Листья грецкого ореха 12,0 мг Трава тысячелистника 4,0 мг Кора дуба 4,0 мг Трава одуванчика 4,0 мг Лактоза Кукурузный крахмал Картофельный крахмал Стеариновая кислота Моногидрат глюкозы Кремния двуокись	обрывки групп волокон или отдельные волокна (часто смятые, перекрученные и расщепленные) ; отдельные остроконечные друзы; обрывки членистых сосудов ксилемы с преобладающим сетчато-пористым вторичным утолщением стенок (корни алтея) кольцеобразные основания трубчатых цветков; фрагменты пыльников; пыльцевые зерна (цветки ромашки) участки эпидермиса, состоящего из удлинненных мелкоизвилистых клеток; устьица с лучистой складчатой кутикулой; фрагменты стеблевых ребер с зубчатым краем (трава хвоща) фрагменты мезофилла листа с друзами оксалата кальция ; одиночные крупные друзы; коричневые участки жилок, сопровождающиеся цепочками призматических кристаллов, плохо оформленных и тупоконечных друз; одиночные простые остроконечные толстостенные волоски (из пучковых волосков), имеющие гладкую поверхность (листья грецкого ореха) фрагменты эпидермиса листа с удлинненными извилистостенными клетками, крупными округлыми устьицами; участки листочков обертки, состоящие из волокнообразных сигаровидных пористостенных клеток (трава тысячелистника) группы волокон или отдельные волокна с частично сохранившейся кристаллоносной обкладкой из призматических кристаллов оксалата кальция; компактные плотные группы каменистых клеток (кора дуба) фрагменты листа в продольном сечении с тонкими сероватыми или оранжевыми (Судан III) млечниками вдоль жилок с зернистым содержимым (трава одуванчика)
Пиллюли Глибедин,	Корни астрагала перепончатого Корневища диоскореи супротивной	участки механических волокон отдельные и в группах с разной степенью одре-веснения с продольной морщинистостью, часто расщепленные на концах; фрагменты широкополостных сосудов ксилемы с

покрытые оболочкой	Плоды лимонника китайского Растительные экстракты Тальк	пористо-сетчатой вторичной утолщенностью клеточных стенок (корень астрагала перепончатого) Рафиды и призматические кристаллы оксалата кальция; фрагменты широкополостных сосудов ксилемы с пористо-сетчатой вторичной утолщенностью клеточных стенок (корневище диоскореи супротивной) разновеликие фрагменты эпидермиса семенной кожуры, состоящие из много-угольных, тангентально удлиненных клеток, заполненных красноватым содержимым с сильноутолщенными темно-желтыми стенками; редко участки эпидермиса, состоящего из полигональных клеток с прямыми стенками и выраженной волнистой складчатостью кутикулы (плоды лимонника китайского)
Таблетки Вентеронова, покрытые оболочкой	Луковицы рябчика Плоды мелии Корневища коптиса Семена абрикоса Корневища хохлатки Плоды эводии Грудной щит сепии Экстракт хурмы Сахар Тальк ГМЦ	фрагменты эпидермиса, состоящие из удлиненных, чаще четырехугольных клеток с выраженной четковидной утолщенностью клеточных стенок луковицы рябчика) группы желтых сильно одревесневших узкополостных механических волокон прямых или изогнутых в виде дуги, иногда сопровождаемых цепочками призматических кристаллов оксалата кальция ; фрагменты экзокарпа, со-тоящие из мелких полигональных прямостенных клеток с утолщенными стенками (плоды мелии) группы желтоватых узких механических волокон с одревесневшими пористыми стенками (корневища коптиса) небольшие фрагменты покровной ткани из прямостенных клеток с пористыми стенками (поры округлые, удлиненные, иногда образующие сетчатую структуру) ; обрывки широкополостных сосудов ксилемы с крупно-сетчатым утолщением клеточных стенок (корневища хохлатки) участки паренхимной ткани с многочисленными друзами, реже призматическими кристаллами оксалата кальция; обломки простых волосков с толстыми стенками и нежнобородавчатой поверхностью (плоды эводии) желтоватые каменистые клетки разной формы и степени одревеснения пористых клеточных стенок, некоторые с красно-бурым содержимым (семена миндаля) фрагменты бесцветных прозрачных стекловидных пластин с бороздчатостью в виде тонких параллельных полосок; реже обломки кремовато-серых пластин с шершавой матовой поверхностью (грудной щит сепии)
Пиллюли Долартрин	Трава копытня Трава эфедры Побеги коричника Плодовое тело пории Корнеклубни аконитов Корнеклубни ариземы Корни дудников Корневища лигустикума Корневища сыти Корни пиона	обрывки эпидермиса листа, состоящего из полигональных прямостенных или сильно извилистых клеток; обломки простых многоклеточных толстостенных грубобородавчатых волосков (трава копытня) фрагменты эпидермиса, состоящие из удлиненных клеток с прямыми равномерно утолщенными стенками, устьица овальные крупные, окруженные как правило 4 эпидермальными клетками (устьица могут встречаться изолированно); обрывки мощных механических волокон, одиночных или в собранных в группы по 1-7; волокна прямые с очень толстыми стенками и узкой, едва заметной полостью (трава эфедры) коричневые волокна веретеновидной формы с толстыми пористыми стенками, узкой полостью и неровным контуром (побеги коричника) участки рыхлой крупноклеточной паренхимы, состоящей из округлых тонко-стенных клеток с рафидами оксалата кальция; фрагменты сосудов древесины со спиральным и кольчатым вторичным

	<p>Корни солодки  Корни сапожниковии  Корни атрактилодеса  Корни горечавки  Смола босвеллии  Смола миррового дерева  Мед</p>	<p>утолщением клеточных стенок (корнеклубни ариземы)  фрагменты паренхимной ткани, состоящей из округлых или слегка удлинённых клеток и содержащей друзы оксалата кальция размером 15-20 мкм (корни пиона)  группы волокон с кристаллоносной обкладкой из призматических кристаллов оксалата кальция (корни солодки)  фрагменты мицелия гриба в виде бесцветных аморфных образований, состоящих из беспорядочно переплетённых гифов (пория кокосовидная)  одиночные друзы оксалата кальция (корни пиона, корневища лигустикума)  участки рыхлой крупноклеточной паренхимы, с коричневым содержимым (корневища сыти, корни атрактилодеса)  фрагменты паренхимной ткани с маслянистыми каплями (корни горечавки, корни сапожниковии, трава копытня)  участки паренхимы с секреторными ходами коричневого цвета (корни атрактилодеса, корни сапожниковии)  тонкостенные каменистые клетки, округло-четырёхугольной формы размером с ярко выраженными порами и их обломки (корни аконитов, корни сапожниковии)  толстостенные каменистые клетки размером , одиночные и группами, округлой или удлинённой формы желтоватого цвета (побеги коричника, корни атрактилодеса)  мелкие (до 20 мкм) каменистые клетки с тонкими пористыми стенками, одиночные или небольшими группами (корневища сыти, побеги коричника)  группы длинных узкополостных механических волокон без пор в плотных и расщеплённых пучках (корневища ариземы, побеги коричника, корни солодки)  фрагменты сосудов ксилемы – широких и узких с различной утолщённостью клеточных стенок (пористые, сетчатые, лестничные) (морфологическая группа сырья корни (корневища))</p>
<p>Брикеты  «Кафиол»</p>	<p>порошок листьев сенны 0,7  порошок плодов сенны 0,3  мякоть плодов сливы 2,2  плоды инжира 4,4  масло вазелиновое 0,84</p>	<p>Фрагменты листовой пластинки сенны с одноклеточными бородавчатыми волосками, местами их прикрепления, друзами оксалата кальция. Кристаллоносная обкладка по крупным жилкам и рахисам листа сенны. Элементы мезокарпа плодов сенны. Фрагменты эпидермиса, паренхимы соплодий и эндокарпа плодов инжира</p>

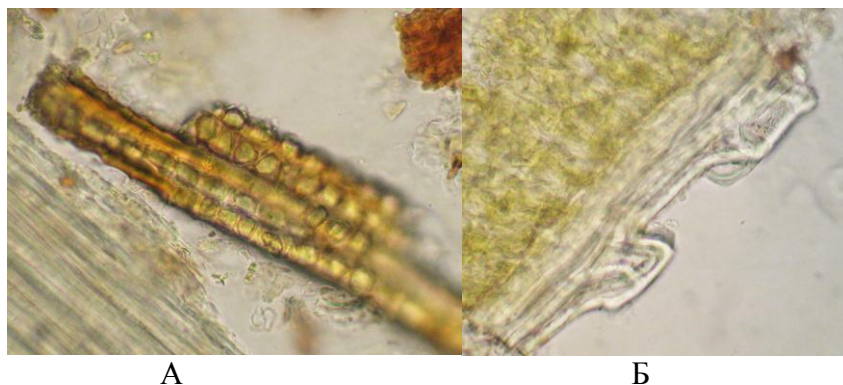


Рисунок 15. Анатомо-диагностические признаки ЛРС в драже «Гонзилгон»  
 А - группа лубяных волокон с кристаллоносной обкладкой (кора дуба), Ув.х400.  
 Б - фрагмент стеблевого ребра с зубчатым краем (Трава хвоща), Ув.х400.

В таблетках «Вентеронова» однозначно удалось подтвердить подлинность 5-ти из 6-ти видов растительных порошков, включенных в состав таблеток, а также сырья животного происхождения. Дополняют анатомо-диагностическую картину препарата "Вентеронова" кристаллы гидроксиметилцеллюлозы - вспомогательного вещества, имеющего характерное строение и не удаляющегося в процессе проведения пробоподготовки.

В пилюлях «Долартрин» однозначно подтверждается подлинность 7 отдельных компонентов препарата по присущим им специфическим диагностическим признакам (пория кокосовидная, трава эфедры, трава копытня, корневища ариземы, корни солодки, побеги коричника, корни пиона).

Диагностика оставшихся видов сырья вызвала затруднения. В условиях высокой дисперсности и при совместном присутствии корней и корневищ, их анатомические признаки являются малоспецифичными и не могут дать однозначного ответа о наличии того или иного компонента в препарате.

Таким образом, в ходе проведенных исследований была изучена и доказана возможность применения микроскопического анализа с целью определения подлинности многокомпонентных лекарственных средств восточной медицины. Установлено, что диагностируемость компонентов напрямую зависит от сложности состава лекарственного средства. (В малокомпонентных препаратах с разными морфологическими группами сырья она легче, чем в многокомпонентных с сырьем одинаковых морфологических групп).

Определить подлинность или групповую принадлежности сырья (компонента препарата) удавалось осуществить по наиболее характерным в условиях высокой дисперсности анатомическим признакам. К ним относятся в основном элементы механических и проводящих тканей (фрагменты волокон, сосудов, каменистые клетки), а также включения оксалата кальция, в то время как признаки максимально значимые для диагностики, даже в высокодисперсном сырье - «листовые» эпидермальные элементы - в многокомпонентных смесях значительно утрачивают диагностическую ценность.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

**1.** Проведенное информационно-аналитическое исследование показало, что в качестве фармацевтической субстанции растительного происхождения используются не только выделенные индивидуальные или очищенные суммарные биологически активные соединения и экстракционные формы, но и лекарственное растительное сырье, которое в целом, измельченном и порошкованном виде предназначено для производства лекарственных растительных препаратов и твердых дозированных лекарственных форм.

Из 270 видов лекарственного растительного сырья, разрешенного к медицинскому применению 147 видов (54%) используются только для получения индивидуальных, суммарных БАВ и экстракционных препаратов, а 123 вида (46%) для производства лекарственных растительных препаратов и твердых дозированных лекарственных форм.

Предложена классификация лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья как фармацевтической субстанции растительного происхождения, дифференцирующая лекарственные растительные препараты для приготовления водных извлечений (фасованное в пачки, фильтр-пакеты, брикеты, гранулы) и твердые дозированные лекарственные формы.

**2.** На основании сравнительного экспериментального микроскопического изучения 90 видов цельного и измельченного лекарственного растительного сырья, относящегося к 7 морфологическим группам, выявлены и охарактеризованы маркеры анатомического строения.

- Для морфологических групп «листья», «травы» и «цветки» ведущими микроскопическими маркерами как в цельном, так и измельченном сырье являются особенности строения эпидермиса и его образований, дополнительными - секреторные и кристаллические образования эпидермиса и мезофилла. Для безлистных трав основными маркерами являются эпидермальные особенности стебля, его механические и проводящие элементы.

- Для любых типов плодов ведущими маркерами являются особенности строения экзокарпа, а также механические и секреторные образования мезокарпа.

- В измельченных подземных органах и корках диагностический признак расположения и соотношения тканей, существенный для цельного сырья, теряет свое значение. Диагностически значимыми остаются отдельные элементы покровной, паренхимной, проводящей, механической и секреторной тканей.

**3.** Установлены закономерности варибельности и визуализации анатомо-диагностических признаков лекарственного растительного сырья в зависимости от различных факторов: размера частиц, способа измельчения, специфической обработки сырья (сырье традиционной китайской медицины), использования вспомогательных веществ в лекарственных растительных препаратах.

- Не выявлено существенного влияния на проявляемость анатомо-диагностических признаков растительных порошков, измельченных в среде жидкого азота.

- Установлена изменчивость анатомо-диагностических признаков растительных порошков корня солодки и травы термопсиса, измельченных в турбулентном токе воздуха.
- Установлено влияние специфичной первичной обработки сырья традиционной китайской медицины на диагностику запасного питательного вещества в подземных органах. Доказано, что форма и размер крахмальных зерен утрачивает свое значение.
- Определено, что вспомогательные вещества – микрокристаллическая целлюлоза и кроссповидон дополняют микроскопическую характеристику подлинности твердых дозированных лекарственных форм с лекарственным растительным сырьем.

**4.** На основании проведенного микроскопического исследования впервые охарактеризованы анатомо-диагностические признаки 21 вида лекарственного растительного сырья европейской и восточной медицины (листья копытня Зибольда, листья шалфея предсказателей, трава репешка аптечного, трава лаконоса ягодного, плоды мелии тоозендан, плоды эводии рутоплодной, семена сосны кедровой сибирской, корневища лигустикума, корни дудника даурского, корни сапожниковии, корни астрагала перепончатого, корневища ариземы единокровной, корни пиона молочноцветкового, корни лаконоса ягодного, корневища хохлатки яньхусо, корневища и корни горечавки, луковичи рябчика хубэйского, клубнелуковичи безвременника осеннего, корневища сыти круглой, корневища коптиса, корни баптизии красильной); дополнены и уточнены микроскопические характеристики подлинности 74 фармакопейных фармацевтических субстанций растительного происхождения (в том числе животного происхождения и грибов).

В соответствии с современными фармакопейными требованиями анатомо-диагностические признаки всех объектов исследования документально подтверждены более чем 500 фотоиллюстрациями, приведенными в диссертационной работе и публикациях по теме диссертации.

**5.** Разработаны методические подходы к определению биологически активных веществ с использованием гистохимических реакций на дубильные вещества, эфирные и жирные масла, полисахариды, одревесневшие элементы, кристаллические образования, расширяющие возможности микрохимического анализа за счет функций: доказательства наличия и определения локализации биологически активных веществ, визуализации диагностических признаков и возможности дифференциации близкородственных видов лекарственного растительного сырья.

**6.** Выявлены оптимальные условия пробоподготовки микроскопического анализа, позволяющие визуализировать диагностические признаки лекарственного растительного сырья в зависимости от морфологической группы и измельченности:

- для цельного сырья сочных плодов целесообразно готовить микропрепараты экзокарпия и семенной кожуры с поверхности, давленный препарат мезокарпия и поперечный срез семени;
- для цельных лукович – микропрепарат наружного эпидермиса и кроющих чешуй с

поверхности, поперечный срез луковицы;

- для порошков различных морфологических групп оптимальная визуализация микроскопических маркеров достигается при размере частиц до 0,16 мкм и использовании просветляющих реактивов с учетом состава биологически активных веществ и гистологической структуры.

7. Выявлены особенности микроскопической диагностики сырья животного происхождения и грибов на примере бадяги, грудного щита сепии, чаги, трутовика настоящего и пории кокосовидной.

- Доказано, что микроскопическими маркерами у лекарственного растительного сырья животного происхождения являются элементы внутреннего скелета исследуемых организмов,
- у грибов – строение, ветвление, размеры и цвет гиф мицелия.

8. На основании проведенного микроскопического исследования разработаны методики пробоподготовки и определены анатомо-диагностические признаки лекарственного растительного сырья (в том числе сырья животного и грибного происхождения) в 5 видах монокомпонентных и 11 видах многокомпонентных твердых дозированных лекарственных форм (от 3 до 14 компонентов).

Предложен алгоритм идентификации природного сырья (растительного, животного происхождения и грибов) методом микроскопического анализа в составе подобных лекарственных средств.

9. Полученные в результате проведенных исследований материалы, посвященные общим подходам к микроскопической идентификации лекарственного растительного сырья в составе многокомпонентных твердых дозированных лекарственных форм, предложены в качестве дополнений для общих фармакопейных статей "Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» и «Таблетки».

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Проведенные исследования могут служить основой для дальнейшего совершенствования методов оценки качества комплексных лекарственных растительных средств, новых природных сырьевых источников, в том числе сырья животного происхождения и грибов.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Бобкова, Н.В.** Морфолого-анатомическое исследование семян сосны кедровой сибирской / Е.А. Стрельникова, В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, Л.В. Прохорова, В.Г. Макаров // **Фармация.** - №3. - 1999. - С.22-23.

2. **Бобкова, Н.В.** Фармакогностическое изучение измельченного сырья - травы лапчатки серебристой и корней окопника жесткого / Н.К. Горчакова, М.В. Кашникова, Н.В. Бобкова

// Современные проблемы фармацевтической науки и техники. Научные труды ВНИИФ. - т. XXXVIII, ч. II. - М. - 1999. - С.194-197.

3. **Бобкова, Н.В.** Идентификация растительных порошков в составе комплексных лекарственных средств / И.А. Самылина, В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова // Материалы IV Международного съезда "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения". - Великий Новгород, 29 июня-1 июля. - 2000. - С.273-277.

4. **Бобкова, Н.В.** Изучение влияния измельченности на анатомо-диагностические признаки лекарственного растительного сырья / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, И.А. Самылина // Сб. Фармация на современном этапе - проблемы и достижения. Научные труды ВНИИФ. - т. XXXIX. - вып. II. - 2000. - С.204-209.

5. **Бобкова, Н.В.** Идентификация лекарственного растительного сырья в брикетах "Кафиол" методом микроскопического анализа / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, И.А. Самылина // Мат. научно-практич. конференции, посвященной 35-летию фарм. факультета "Достижения, проблемы, перспективы фармацевтической науки и практики". - Курск. - 2001. - С.194-195.

6. **Бобкова, Н.В.** Фармакогностическое исследование сырья и лекарственных средств крапивы двудомной / И.А. Самылина, В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова [и др.] // Разработка и внедрение новых методов и средств традиционной медицины. Научные труды. МЗ РФ и Научно-практический центр традиционной медицины и гомеопатии. - ч. II. - М. - 2001. - С. 126-129.

7. **Bobkova, N.V.** To a question of identification of plant raw material in multicomponent medical products of east medicine / V.A. Ermakova, N.V. Bobkova, I.A. Samylyna // Fundamental pharmacology and pharmacy-clinical practice. Materials of the 2-nd Russian-Chinese international scientific conferences on pharmacology. - Perm. - 2006. - P.56.

8. **Бобкова, Н.В.** Микроскопическое изучение плодов черники, рябины и жостера / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, И.А. Самылина // Современные вопросы теории и практики лекарствоведения: Сб. мат. научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию фарм. факультета Ярославской государственной медицинской академии. - Ярославль: "Найс". - 2007. - С. 106-109.

9. **Бобкова, Н.В.** Разработка характеристик подлинности свежих плодов боярышника кроваво-красного / В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, И.А. Самылина // "Традиционная медицина - 2007": Сборник научных трудов конгресса (г. Москва, 1-3 марта, 2007). - М: изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава. - 2007. - С.56.

10. **Бобкова, Н.В.** Макроскопическое и микроскопическое исследование свежих цветков бузины черной / В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, И.А. Самылина // "Традиционная медицина - 2007": Сборник научных трудов конгресса (г. Москва, 1-3 марта, 2007). - М: изд-во

Федерального научного клинко-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава. - 2007. – С.57.

11. **Бобкова, Н.В.** Микроскопическое исследование незрелых плодов грецкого ореха / В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, И.А. Самылина // "Традиционная медицина – 2007": Сборник научных трудов конгресса (г.Москва,1-3 марта, 2007). – М: изд-во Федерального научного клинко-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава. - 2007. – С.43-47.

12. **Бобкова, Н.В.** Микроскопическое изучение седативного сбора / А.В. Чуприков, А.А. Сорокина, Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова. // "Традиционная медицина – 2007": Сборник научных трудов конгресса (г. Москва,1-3 марта, 2007). – М: изд-во Федерального научного клинко-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава. - 2007. – С.38-42.

13. **Бобкова, Н.В.** Идентификация сырья каракатицы аптечной / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, И.А. Самылина // "**Фармация**". - № 5. – 2007. – С.19-20.

14. **Бобкова, Н.В.** Изучение характеристик подлинности различных форм переработки сырья солодки / В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, Б.В. Бровченко // I Съезд натуротерапевтов России: Сб. научн. трудов. Прилож. к журналу «Традиционная медицина» №3(18) 2009. – М.: Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов. - 2009. – С.125-121.

15. **Бобкова, Н.В.** Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие. / И.А. Самылина, В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, О.Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2009. – Т.3. – 488с.

16. **Бобкова, Н.В.** Морфолого-анатомическое изучение листьев *Salvia divinorum* / Е.О. Деревягина, Н.В. Бобкова, А.Е. Петухов // Сборник «Актуальные проблемы фармакологии и биологии» Алтайский ГМУ, Барнаул. - 2010. – С.47-53.

17. **Бобкова, Н.В.** Установление подлинности природного сырья в многокомпонентном препарате «Вентеронова» / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, И.А. Самылина // **Фармация**. – 2011. - №2. – С.19-23.

18. **Бобкова, Н.В.** Изучение внешних признаков и микроскопии корней лаконоса ягодного (*Phytolacca acinosa* Roxb.) / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова // Сборник материалов XXI Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине». – М. - 2011. – С.155-157.

19. **Бобкова, Н.В.** Исследования к разделу «Описание сырья» проекта фармакопейной статьи «Побеги и настойка гомеопатическая матричная Туи западной» / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, З.П. Костенникова // Сборник материалов XXI Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине». – М. - 2011. – С.157-160.

20. **Бобкова, Н.В.** Совершенствование методов контроля качества урологического (мочегонного) сбора / Т.Ю. Ковалева, И.А. Самылина, Н.В. Бобкова [и др.] // Сб. научных трудов международного конгресса «Физическое и духовное здоровье: традиции и инновации. - Традиционная медицина. – 2011. - №5. – С.208-213.

21. **Бобкова, Н.В.** Изучение клубнелуковиц двух видов безвременника / Д.Р. Кабалоева,

- Н.В. Бобкова, Н.С. Терешина // **Фармация.** – 2011. - №6. – С.15-18.
22. **Бобкова, Н.В.** Сравнительное изучение микроскопических признаков клубнелуковиц безвременника осеннего и безвременника великолепного / Д.Р. Кабалоева, Н.В. Бобкова, Н.С. Терешина // Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России. - 2011. – С.314-316.
23. **Бобкова, Н.В.** Исследование морфолого-анатомических признаков сырья безвременника великолепного и безвременника осеннего / Д.Р. Кабалоева, Н.В. Бобкова, Н.С. Терешина // Материалы II международной практической конференции. - Владикавказ: ИПО СОИГСИ ВНИЦ РАН и Правительства РСО-А. - 2011. – С.211-214.
24. **Бобкова, Н.В.** Морфолого-анатомическое изучение нового успокоительного сбора / С.Л. Морохина, Н.В. Бобкова, А.А. Сорокина, В.А. Ермакова // **Фармация.** – 2012. - №3. – С.21-24.
25. **Бобкова, Н.В.** Сравнительное химическое изучение листьев лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.) и лаконоса ягодного (*Phytolacca acinosa* Roxb.) / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова // Сборник материалов XXII Московской международной гомеопатической конференции. – М. - 2012. – С.212-213.
26. **Бобкова, Н.В.** Фармакогностическое изучение лекарственного сырья некоторых представителей рода *Raeonia*. / Н.В. Бобкова // **Традиционная медицина.** - 2013. - №1. – С.42-46.
27. **Бобкова, Н.В.** Фармакогностическое изучение сыти круглой *Cyperus rotundus* L. / В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, Чан Тхи Туэт // **Традиционная медицина.** - 2013. №4. – С.41-44.
28. **Бобкова, Н.В.** О стандартизации порошка ветрогонного сбора / М.А. Майнскова, В.А. Ермакова, Н.В. Бобкова, М.А. Смирнова // Сборник научных трудов по материалам международной заочной научно-практической конференции «Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика». - Воронеж: Изд. ФГБОУ ВПО «ВГЛТА». - 2013. - № 2. - С. 54-59.
29. **Бобкова, Н.В.** Микроскопический и хроматографический анализ корней лаконоса американского и лаконоса ягодного / А.С. Алексеева, Н.В. Бобкова, И.А. Самылина, В.А. Ермакова // Сеченовский вестник. - 2013. - № 1 (11). – С. 65-66.
30. **Бобкова, Н.В.** Микроскопический анализ подземных органов некоторых видов лекарственного растительного сырья традиционной китайской медицины / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, И.А. Самылина // Сеченовский вестник. - 2013. - № 1 (11). – С. 70.
31. **Бобкова, Н.В.** Изучение химического состава корней лаконоса американского, лаконоса ягодного и лаконоса китайского происхождения / Н.В. Бобкова, И.А. Самылина, В.А. Ермакова, А.С. Алексеева // Гомеопатический ежегодник. - М.: Техполиграфцентр. – 2013. – С.164-165.
32. **Бобкова, Н.В.** Микроскопическое исследование листьев и стеблей лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.) и лаконоса ягодного (*Phytolacca acinosa* Roxb.) / Н.В. Бобкова, А.С. Алексеева, И.А. Самылина, В.А. Ермакова // Сборник трудов Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием (Казань, 17 декабря 2013 г.). – Казань: ИП Синяев Д.Н. - 2014. – С.24-30.

33. **Бобкова, Н.В.** Растения рода Лаконос, произрастающие в России: химический состав, применение, стандартизация / А.С. Алексеева, И.А. Самылина, Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова // **Фармация.** - 2014. - №4.– С.52 – 56.
34. **Бобкова, Н.В.** Растения рода аризема – перспективные источники лекарственного сырья / В.А. Ермакова, Нгуен Тхи Ким Нган, Т.Ю. Ковалева, Н.В. Бобкова // **Традиционная медицина.** - 2014. – №2. – С.43-53.
35. **Бобкова, Н.В.** Сравнительное анатомическое изучение корней и листьев лаконоса американского и лаконоса ягодного / А.С. Алексеева, Н.В. Бобкова, И.А. Самылина, В.А. Ермакова // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация.** – 2014. - № 3. - С. 102-105.
36. **Бобкова, Н.В.** Фармакогностическое изучение комплексных растительных препаратов с использованием микроскопического метода / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова, И.А. Самылина // **Сеченовский вестник.** - 2014.- №1. – С.107-108.
37. **Бобкова, Н.В.** Изучение качественного состава БАВ в матричных настойках из корней лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.) и лаконоса ягодного (*Phytolacca acinosa* Roxb.) / А.С. Алексеева, И.А. Самылина, Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова // **Сеченовский вестник.** - 2014. - №1.– С.116-117.
38. **Бобкова, Н.В.** Микроскопическое исследование клубнелуковиц ариземы единокровной (*Arisaema consanguineum* (L.) Schott.) / Н.В. Бобкова, Нгуен Ким Нган, В.А. Ермакова // **Ботаника и природное многообразие растительного мира: Материалы II Всероссийской научной интернет - конференции с международным участием (Казань, 16 декабря 2014 г.). Сервис виртуальных конференций Рах Grid.** - Казань: ИП Синяев Д. Н. - 2014. - С. 24-28.
39. **Бобкова, Н.В.** Сравнительный микроскопический анализ корней и листьев лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.) и лаконоса ягодного (*Phytolacca acinosa* Roxb.) / А.С. Алексеева, Н.В. Бобкова, И.А. Самылина // **Сборник научных трудов научно-методической конференции «II Гаммермановские чтения» 03-06.02.2014.** – С-Пб.: Изд-во СПХФА. - 2014. – С.22-24.
40. **Бобкова, Н.В.** Фармакогностическое изучение корней лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.) и лаконоса ягодного (*Phytolacca acinosa* Roxb.) как перспективных источников для получения гомеопатических лекарственных средств. / А.С. Алексеева, И.А. Самылина, Н.В. Бобкова // **Сборник материалов XXIV Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине».** – М.: Московский гомеопатический центр. - 2014. – С.147-149.
41. **Бобкова, Н.В.** Фармакогностическое изучение сырья различных видов лаконоса / А.С. Алексеева, И.А. Самылина, Н.В. Бобкова // **Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Перспективы внедрения инновационных технологий в фармации».** - Орехово-Зуево: МГОГИ. - 2014. – С. 19-27.
42. **Бобкова, Н.В.** Определение характеристик подлинности клубнелуковиц Ариземы единокровной / Т.К.Н. Нгуен, Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова. - **Фармация.** - 2015. - № 5. - С.

11-14.

43. **Бобкова, Н.В.** Микроскопический и микрохимический анализ в оценке подлинности сырья и лекарственных препаратов / Н.В. Бобкова // Сеченовский вестник. - 2015. – №1 (19). – С. 68 – 69.

44. **Бобкова, Н.В.** Определение содержания экстрактивных веществ и сапонинов в извлечениях из корней лаконоса американского (*Phytolacca americana* L.) и лаконоса ягодного (*Phytolacca acinosa* Roxb.) / А.С. Алексеева, И.А. Самылина, Н.В. Бобкова // Сборник материалов XXV Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине». – М.: Московский гомеопатический центр. - 2015. – С.177-179.

45. **Бобкова, Н.В.** Влияние способа измельчения и первичной обработки на микроскопические признаки лекарственного растительного сырья / Н.В. Бобкова // Сборник материалов XXVI Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине». – Новосибирск: Гомеопатическая книга. - 2016. – С.144-145.

46. **Бобкова, Н.В.** Исследование внешних признаков и микроскопии корней баптизии красильной / Д.А. Никишин, Н.С. Терёшина, Н.В. Бобкова // Сборник материалов XXVI Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине». – Новосибирск: Гомеопатич. книга. - 2016. – С.161-162.

47. **Бобкова, Н.В.** Изучение диагностических признаков *Baptisia tinctoria* L. / Д.А. Никишин, Н.С. Терёшина, Н.В. Бобкова // Электронное приложение к журналу «Сеченовский вестник». - 2016. - №2 (24). – С.66-67.

48. **Бобкова, Н.В.** Морфолого-анатомическое исследование корней баптизии красильной (*Baptisia tinctoria* L.) / Д.А. Никишин, Н.С. Терёшина, Н.В. Бобкова // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** - 2016. - Т. 19. - №10. - С. 38-41.

49. **Бобкова, Н.В.** Корневища имбиря лекарственного: научное обоснование применения в современной медицине и подходы к стандартизации сырья / В.А. Ермакова, И.А. Самылина, Т.Ю. Ковалева, Н.В. Бобкова. // **Традиционная медицина.** – 2016. - №1. – С.19-32.

50. **Бобкова, Н.В.** Идентификация растительного сырья как фармацевтической субстанции в комплексных лекарственных средствах традиционной китайской медицины / Н.В. Бобкова, В.А. Ермакова // «Лекарственные растения ботанического сада» Материалы Научно-практической конференции, посвящённой 70-летию Ботанического сада ФГБОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 21 – 22 сентября 2016. – М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. – 2016. – С.22-24.

51. **Бобкова, Н.В.** Анализ сальвинорина А и изучение анатомо-диагностических признаков листьев *Salvia divinorum* / А.Е. Петухов, Н.В. Бобкова // » Материалы Научно-практической конференции, посвящённой 70-летию Ботанического сада ФГБОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 21 – 22 сентября 2016. – М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. – 2016. – С.89-91.