







С.О. Орынбекова* , А.С. Келеке , З.Б. Сакипова ,
Л.Н. Ибрагимова , О.В. Сермухамедова , Т.С. Нургожин 

НАО «Национальный Медицинский Университет», Казахстан, г. Алматы

*e-mail: saule_04_94@mail.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОПЕЙНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ЛЕКАРСТВЕННОМУ РАСТИТЕЛЬНОМУ СЫРЬЮ, СОДЕРЖАЩЕМУ СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Надлежащая оценка качества получаемых фитосубстанций из исследуемого сырья предполагает установление уровня требований к его качеству. Связи с этим целью работы является определение требований к качеству лекарственного сырья, содержащего сердечные гликозиды, на основании сравнительной оценки фармакопейных монографий.

Для сбора данных были использованы 16 фармакопей, из которых 4 гомеопатические. Поиск производили согласно ключевым словам, обозначающим названия сердечных гликозидов и фармакопейных видов лекарственного растительного сырья на латинском языке и языке фармакопей.

На основании проведенного сравнительного анализа установлен основной перечень показателей качества с учетом требований национальных стандартов, к которым относятся: определение; идентификация, включающая макро- и микроскопию, физико-химические методы определения биологически активных веществ; испытания, в которые входят определение посторонних примесей, потери в массе при высушивании, содержание общей золы, золы нерастворимой в кислоте хлороводородной; количественное определение; микробиологическая чистота; радионуклиды, тяжелые металлы, условия хранения и срок хранения.

Таким образом, разработаны унифицированные требования к качеству ЛРС, содержащего сердечные гликозиды, и определены оптимальные регламентируемые нормы к основным показателям качества, а также установлена их взаимосвязь с количественным содержанием сердечных гликозидов в сырье.

Ключевые слова: фармакопея, растительное лекарственное сырье, гликозиды, оценка качества, аналитическая методика.

S.O. Orynbekova*, A.S. Keleke, Z.B. Sakipova,
L.N. Ibragimova, O.V. Sermukhamedova, T.S. Nutgozhin
NJSC "National Medical University", Kazakhstan, Almaty
*e-mail: saule_04_94@mail.ru

Comparative evaluation of the pharmacopey requirements for medicinal plant raw materials containing cardiac glycosides

Proper assessment of the quality of the obtained phytosubstances from the raw materials under study involves establishing the level of requirements for its quality. In this regard, the aim of the work is to establish the pharmacopoeial level of requirements for the quality of medicinal plant raw materials containing cardiac glycosides, based on the results of a comparative evaluation of pharmacopoeial monographs.

16 pharmacopoeias were used to collect data, of which 4 were homeopathic. The search was performed according to the keywords denoting the names of cardiac glycosides and pharmacopoeia types of medicinal plant raw materials in Latin and the language of pharmacopoeia.

Based on the comparative analysis, the main list of quality indicators has been established, taking into account the requirements of national standards, which include: definition; identification, including macro- and microscopy, physico-chemical methods for determining biologically active substances; tests that include the determination of foreign impurities, weight loss during drying, the content of total ash, ash insoluble in hydrochloric acid; quantitative determination; microbiological purity; radionuclides, heavy metals, storage conditions and shelf life.

Thus, unified requirements for the quality of medicinal plant raw materials containing cardiac glycosides have been developed, and optimal regulated norms for the main quality indicators have been determined, and their relationship with the quantitative content of cardiac glycosides in raw materials has been established.

Key words: pharmacopoeia, cardiac glycosides, medicinal plant raw materials, quality assessment, analytical methodology.

С.О. Орынбекова*, А.С. Келеке, З.Б. Сакипова,
Л.Н. Ибрагимова, О.В. Сермухамедова, Т.С. Нургожин
«Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Қазақстан, Алматы қ.
*e-mail: saule_04_94@mail.ru

Құрамында жүрек гликозидтері бар дәрілік өсімдік шикізатына қойылатын фармакопегиялық талаптарды салыстырмалы бағалау

Зерттелетін шикізаттан алынған фитосубстанциялардың сапасын тиісті бағалау оның сапасына қойылатын талаптардың деңгейін белгілеуді қамтиды. Осыған байланысты, жұмыстың мақсаты фармакопегиялық монографияларды салыстырмалы бағалау нәтижелері негізінде жүрек гликозидтері бар дәрілік өсімдік шикізатының сапасына қойылатын талаптардың фармакопегиялық деңгейін белгілеу.

Деректерді жинау үшін 16 фармакопегия қолданылды, олардың 4-і гомеопатиялық. Іздеу латын тілінде және фармакопегия тілінде жүрек гликозидтері мен дәрілік өсімдік материалдарының фармакопегиялық түрлерінің атауларын білдіретін кілт сөздерге сәйкес жүргізілді.

Жүргізілген салыстырмалы талдау негізінде ұлттық стандарттардың талаптарын ескере отырып, сапа көрсеткіштерінің негізгі тізбесі белгіленді, оларға мыналар жатады: сапалық анықтау; макро- және микроскопияны, биологиялық белсенді заттарды анықтаудың физикалық-химиялық әдістерін қамтитын сәйкестендіру; бөгде қоспалар, кептіру кезіндегі массадағы шығындар, хлорсутек қышқылында ерімейтін күл, күлдің жалпы құрамын анықтау; сандық анықтау; микробиологиялық тазалық; радионуклидтер, ауыр металдар, сақтау шарттары және сақтау мерзімі кіретін сынақтар.

Осылайша, жүрек гликозидтері бар дәрілік өсімдік шикізаттарының сапасына қойылатын бірыңғай талаптар әзірленді және сапаның негізгі көрсеткіштеріне оңтайлы реттелетін нормалар анықталды, сонымен қатар олардың шикізаттағы жүрек гликозидтерінің сандық құрамымен байланысы анықталды.

Түйін сөздер: фармакопегия, жүрек гликозидтері, дәрілік өсімдік шикізаты, сапаны бағалау, аналитикалық әдістеме.

Введение

Сердечные гликозиды являются большим классом природных соединений стероидной структуры, которые применяются в лечении сердечных заболеваний уже более 200 лет [1-3]. Издревле, препараты, содержащие сердечные гликозиды, использовались как яды для стрел, кардиотонические, рвотные, мочегонные и абортивные средства. Однако, их основное действие заключено в лечении хронической сердечной недостаточности, аритмии сердца и фибрилляции предсердий [4, 5].

Общеизвестно, что механизм действия сердечных гликозидов характеризуется связыванием и ингибированием Na^+/K^+ -АТФазы, фермента который контролирует потоки Na^+ , K^+ и Ca^{2+} ионов [1, 6-8]. Ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы влечет за собой увеличение ионов натрия на внутриклеточном уровне. В результате, снижа-

ется активность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, вследствие чего внутриклеточная концентрация ионов кальция увеличивается и проявляется положительный инотропный эффект [6, 8].

Токсическое воздействие сердечных гликозидов на миокард, в свою очередь, связано с чрезмерным угнетением сердечной Na^+/K^+ -АТФазы [5, 9, 10]. Длительное и глубокое влияние на ионный обмен сердечных гликозидов, в повышенных дозах, может привести к гибели клеток в результате апоптоза или некроза, а также к развитию ряда побочных действий, связанных как с сердечной деятельностью, так и с нервной, эндокринной и другими системами [11]. Связи с небольшим терапевтическим индексом препаратов сердечных гликозидов, широкое распространение получили лишь несколько средств с разницей между минимально действующей дозой и токсической, позволяющей их эффективное и без-

опасное применение (строфантин, коргликон, целанид, дигоксин, дигитоксин) [5, 10]. Необходимо отметить большой научный интерес к сердечным гликозидам при лечении раковых заболеваний. Учеными разных стран отмечено антипролиферативное и индуцирующее апоптоз действие данных соединений на различные типы раковых клеток, такие как рак молочной железы, простаты, меланома, рак поджелудочной железы и печени [6-8, 12-14].

Сердечные гликозиды получают из различных частей лекарственных растений, таких родов, как род *Digitalis* семейства *Scrophulariaceae*;

Erysimum семейства *Brassicaceae*; роды *Adonis*, *Helleborus* семейства *Ranunculaceae*; *Convallaria*, *Drimia* семейства *Liliaceae*; *Cotyledon*, *Kalanchoe* семейства *Crassulaceae*; *Apocynum*, *Nerium*, *Strophantus*, *Thevetia* семейства *Apocynaceae* и других [1, 4]. Основным принципом биосинтеза сердечных гликозидов в растениях осуществляется через ацетатный мевалонатный путь, из β -ситостерина за счет изменения структуры боковой цепи в положении С-17 [2]. В таблице 1 представлены фармакопейные виды растений, с указанием содержащихся в них сердечных гликозидов.

Таблица 1 – Общая характеристика фармакопейных видов растений, содержащих сердечные гликозиды

Фармакопейные виды	Род, Семейство	Названия	Распространение	Содержащиеся сердечные гликозиды
<i>Digitalis purpurea</i> L., <i>Digitalis grandiflora</i> Mill.	<i>Digitalis</i> , <i>Scrophulariaceae</i>	<i>Оймақғұл</i> , <i>Foxglove</i> , <i>Fairy Fingers</i> , <i>Purple Glove</i> ; <i>Gant de Notre Dame</i> ; <i>Fingerhut</i> , <i>Наперстянка</i>	Многие виды эндемичны для средиземноморского региона. Растения, так же, распространены по Европе, на Малой Азии и северо-западе Африки. Наперстянка пурпурная широко культивируется в Канаде, на западном побережье США и в Новой Зеландии [15].	<i>Purpureaglycoside A</i> <i>Digitoxin</i> <i>Purpureaglycoside B</i> <i>Purpureaglycoside E</i> <i>Gitaloxin</i>
<i>Adonis vernalis</i> L.	<i>Adonis</i> , <i>Ranunculaceae</i>	<i>Жанарғұл</i> , <i>Адонис</i> , <i>горюцвет</i> , <i>черногорка</i> , <i>стародубка</i> , <i>Bird's eye</i> , <i>Pheasant's eye</i> , <i>False hellebore</i> <i>Адонис</i>	Растения рода широко распространены по Евразийскому матерiku и Северной Африке. Адонис весенний местное растение для Центральной Европы и Азии [16].	<i>Cymarín</i> <i>Adonitoxin</i>
<i>Convallaria majalis</i> L., <i>Convallaria transcaucasica</i> Utkin ex Grossh., <i>Convallaria keiskei</i> Mig.	<i>Convallaria</i> , <i>Liliaceae</i>	<i>Инжуғұл</i> , <i>May Lily</i> , <i>Lily of the Valley</i> ; <i>Muquet</i> , <i>Maigolckchen</i> , <i>Ландыш</i>	Ландыш майский, главным образом, распространен в Европе и на Кавказе, и культивируется в Северной Америке, Великобритании и по всей Европе [17]. Ландыш Кейске широко распространен на территории Японии, Сахалина, Кореи, Китая и восточной Сибири [18].	<i>Convallatoxin</i> <i>Convallioside</i> <i>Convallatoxol</i> <i>Lokundjoside</i>
<i>Drimia maritima</i> (L.) Stearn	<i>Drimia</i> , <i>Liliaceae</i>	<i>Супняз</i> , <i>Дримия</i> , <i>Squilla</i> , <i>Sea Onion</i> ; <i>Scille</i> ; <i>Meerzwiebel</i> , <i>Морской лук</i>	Дримия приморская растет на западе Португалии и Канарских островов, вдоль берега Северной Африки, к востоку в Сирии, Израиле и на юге Ирана [19].	<i>Glucoscillaren A</i> <i>Scillaren A</i> <i>Proscillaridin A</i>
<i>Nerium oleander</i> L.	<i>Nerium</i> , <i>Apocynaceae</i>	<i>Талғұл</i> , <i>Rose-bay</i> , <i>Rose-laurel</i> ; <i>Laurier rose</i> ; <i>Oleander</i> , <i>Олеандр</i>	Родина растения Иран, Малая Азия. В странах Центральной Азии выращивается в культуре как декоративное растение. [20]	<i>Oleandrin</i> <i>Ouabain</i>
<i>Strophanthus hispidus</i> DC.	<i>Strophanthus</i> , <i>Apocynaceae</i>	<i>Строфант</i> , <i>Strophanthus</i>	Растение широко распространено в Африке: Конго, Сенегале, Гане, Судане, Уганде и Танзании [21].	<i>Strophantidin</i> β - <i>strophantin K</i> <i>Strophantoside</i> <i>Ouabain</i>

Согласно с литературными данными, растения, содержащие сердечные гликозиды широко распространены в природе и культуре. Однако сбор и сушка сырья имеет ряд особенностей, за счет деградации стероидных соединений под влиянием гликозидаз и повышенной влажности. Для предотвращения разрушения биологически активных веществ сушку сырья необходимо проводить сразу после сбора или максимально минимизировать время между стадиями. Для инактивации ферментов сырье сушат при температуре 50-70 °С. Полученные фитосубстанции хранят в сухом месте, защищая от сырости и солнечных лучей, которые могут активировать гидролиз сердечных гликозидов [22-24].

Цель исследования – на основании сравнительной оценки фармакопейных монографий, определение требований к качеству лекарственного сырья, содержащего сердечные гликозиды.

Материалы и методы исследования

Для проведения оценки качества фармакопейных видов лекарственного растительного сырья, содержащее сердечные гликозиды, были изучены монографии следующих фармакопей: Государственная Фармакопея Республики Казахстан (ГФ РК) [28], Индийская Фармакопея (Indian Pharmacopoeia, IP) [38], Французская фармакопея (Pharmacopée Française, PF) [32], Фармакопея Соединенных Штатов Америки (United States Pharmacopoeia, USP) [30], Европейская фармакопея (European Pharmacopoeia, EP) [29], Китайской Народной Республики (Pharmacopoeia of The People's Republic of China, PPRC) [37], Фармакопея Украины (Державна Фармакопея України, ДФУ) [33], Фармакопея, Британская фармакопея (British Pharmacopoeia, BP) [31], Государственная Фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) [34], Государственная Фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ) [35], Японская фармакопея (Japanese Pharmacopoeia, JP) [36], Гомеопатическая фармакопея Индии (Homoeopathic Pharmacopoeia Of India, HPI) [40], Немецкая гомеопатическая фармакопея (German Homoeopathic Pharmacopoeia, GHP) [39]. При поиске использовали следующие ключевые слова: сердечные гликозиды, cardiac glycosides; адонис, горичцвет, *Adonis vernalis*, *Pheasant's eye*, *Spring pheasant's eye*, *Yellow pheasant's eye*, *False hellebore*, *adonic*; ландыш, *May Lily*, *Lily of the Valley*, *Muquet*, *Maigolckchen*, конвалія; *napertjanika*, *Digitalis*, *Digitalis purpurea*, *Foxglove*, *Fairy Fingers*, *Purple Glove*, *Gant de Notre Dame*,

Fingerhut; олеандр, *Nerium oleander*, *Oleander*, *Rosebay*, *Rose-laurel*, *Laurier rose*; строфант, *Somenco de strophanthe*, *Strophanthus hispidus*, *Strophanthus*; *дримия*, морской лук, *Squill*, *Squilla*, *Sea Onion*, *Scille*, *Meerzwiebel*, *Drimia maritima*, *Urginea maritime*, *Scilla maritima*; дигитоксин, *Digitoxin*; *дигоксин*, *Digoxin*, *дигоксин*; *Purpureaglycoside A*, *Purpureaglycoside B*, *Purpureaglikoside E*, *Gitaloxin*; β -ацетилдигоксин, β -Acetyldigoxin; *Glucoscillaren A*, *Scillaren A*, *Proscillaridin A*, олеандрин, *Oleandrin*; *оубаин*, *Ouabain*; строфантин, *Strophantidin*, β -strophanthin K, *Strophantoside*; *цимарин*, *Cymarin*; *Adonitoxin*; *конваллатоксин*, *Convallatoxin*.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было найдено 31 фармакопейные монографии, относящихся к лекарственному растительному сырью (ЛРС), содержащему сердечные гликозиды, в 12 фармакопеях (Таблица 2). В том числе в анализе использовали Государственную Фармакопею Союза Советских Социалистических Республик, которая утратила силу, так как она являлась единым нормативным документом на постсоветском пространстве, регламентирующим требования к качеству фармацевтических продуктов, в том числе к ЛРС, содержащим сердечные гликозиды. Определено, что в германской и индийской гомеопатических фармакопеях представлены требования ко всем видам ЛРС сердечных гликозидов описанным в таблице 2.

Монографии на растительное сырье адониса включены в следующие фармакопеи: Государственная Фармакопея Республики Беларусь, Государственная Фармакопея Союза Советских Социалистических Республик, Французская Фармакопея, индийская и немецкая гомеопатические фармакопеи (Таблица 3). Для всех вышеперечисленных фармакопей регламентируемым видом является адонис весенний (*Adonis vernalis* L.), который распространен от Северной Европы до Азии, согласно НРІ.

Для идентификации ЛРС в монографиях, кроме немецкой, рекомендуется оценка макроскопических и микроскопических характеристик. В монографии GHP ЛРС идентифицируют согласно описанию, и только в белорусской регламентируется проведение тонкослойной хроматографии для обнаружения сердечных гликозидов (дигитоксин). Однако, согласно данной методики в адонисе не обнаруживается дигитоксин, что ставит под сомнение ее целесообразность.

Таблица 2 – Сводный анализ фармакопейных монографий на лекарственные препараты сердечных гликозидов

Наименование объекта	EP	USP	BP	PF	ДФУ	ГФ РФ	ГФ СССР	ГФ РБ	GHP	АНР	ВНР	НРІ
Лекарственное растительное сырье												
<i>Adonis vernalis</i> L.	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+
<i>Convallaria majalis</i> L.	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+
<i>Convallaria majalis</i> L., <i>Convallaria transcaucasica</i> Utkin ex Grossh., <i>Convallaria keiskei</i> Mig.	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
<i>Digitalis purpurea</i> L.	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
<i>Digitalis grandiflora</i> Mill.	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>Nerium oleander</i> L.	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+
<i>Strophanthus hispidus</i> DC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Strophanthus gratus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>Urginea maritima</i> (L.) Baker	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+

Род *Adonis* L.Таблица 3 – Сравнительный анализ частных фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье *Adonis* L., в том числе гомеопатических

Показатели качества	ГФ СССР	PF	ГФ РБ	НРІ	GHP
Определение	Собранные в период цветения до начала осыпания плодов и высушенная трава дикорастущего многолетнего травянистого растения горичвета весеннего (адониса весеннего) – <i>Adonis vernalis</i> L., сем. лютиковых – <i>Ranunculaceae</i> .	Цветущая, свежая надземная часть культивируемого <i>Adonis vernalis</i> L.	Собранные в период цветения до начала осыпания плодов и высушенная трава многолетнего травянистого растения <i>Adonis vernalis</i> L.,		Свежая надземная часть <i>Adonis vernalis</i> L., собранная в период цветения.
Идентификация	А: Макроскопия Б: Микроскопия	Для ЛРС: А: Макроскопия Б: Микроскопия Для матричной настойки: А: ТСХ (рутин, лютеолол-7 гликозид) В: ТСХ (цимарин, конваллотоксин)	А: Макроскопия В: Микроскопия С: ТСХ	А: Описание В: Микроскопия	Для ЛРС: А: Описание Для матричной настойки: А: ТСХ (цимарин, конваллотоксин)
Общая зола	Не более 12 %	-	Не более 12,0 %	-	
Потеря в массе при высушивании	Не более 13 %	Не менее 60,0 %	Не более 13,0 %	-	

Показатели качества	ГФ СССР	РФ	ГФ РБ	НРІ	GNP
Посторонние примеси	Побуревших частей растения не более 3 %; растений со стеблями, имеющими бурые чешуйчатые листья, не более 2 %; органической примеси не более 2 %; минеральной примеси не более 0,5%.	Не более 5 %	Несырьевые части растения: побуревшие части растения – не более 3 %; растения со стеблями, имеющими коричневые чешуйчатые листья – не более 2 %. Органические примеси: не более 2 %. Минеральные примеси: не более 0,5 %.	–	
Сухой остаток	–	Для матричной настойки: не менее 1,0 %	–	–	Для матричной настойки: Не менее 3,6 % и не более 4,8 %
Этанол	–	Для матричной настойки: от 40 до 50 % по объему.	–	–	
Количественное определение	Биологическая активность 1г сырья должна быть 50-66 ЛЕД или 6,3-8 КЕД.	Для матричной настойки: от 0,01% м/м до 0,03% м/м суммы сердечных гликозидов в пересчете на цимарин	–	–	Для матричной настойки: Не менее 0,0005 и не более 0,0050 % цимарина
Упаковка и хранение	Цельное сырье упаковывают в тюки их ткани не более 50 кг нетто или в мешки тканевые или льно-джутокенафные не более 15 кг нетто; измельченное – в мешки тканевые или льно-джутокенафные не более 25 кг нетто. Список Б. Активность травы горлицы контролировать ежегодно.	–	В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.	–	В защищенном от света месте.

Род *Convallaria* L.

Монографии на лекарственное растительное сырье ландыша представлены в шести фармакопеях, четыре из которых являются гомеопатическими. Основным фармакопейным видом рода является ландыш майский (*Convallaria majalis* L.), однако в фармакопеях СССР и России включены и другие виды, такие как ландыш закавказский (*Convallaria transcaucasica* Utkin ex Grossh.) и ландыш Кейске (*Convallaria keiskei* Mig.).

Частная фармакопейная статья ГФ РФ является переработанной и дополненной версией ГФ СССР, сравнительный анализ которых пред-

ставлен в таблице 4. В обеих монографиях рассматривается как цельное, так и измельченное сырье ландыша в виде травы, листьев и цветков. Отличие монографий начинается со способов идентификации, так как в российской фармакопее данный показатель дополнен оценкой сырья методом ТСХ. Регламентируемые нормы влажности и посторонних примесей в обеих фармакопеях полностью совпадают. При этом, требования к измельченности сырья, предъявляемые в ГФ РФ, жестче.

Регламентируемые нормы биологической активности в частных статьях ГФ СССР и ГФ

РФ отличаются, в последней представлен приемлемый диапазон для каждого вида ЛРС, верхний предел которого в ГФ СССР являлся нижним, что значительно смягчает требования для показателя количественное определение.

Кроме описанных выше, регламентируются следующие показатели: тяжелые металлы, радионуклиды, остаточные количества пестицидов, микробиологическая чистота, упаковка, маркировка и транспортирование, хранение.

Гомеопатические монографии на ландыш майский включены в немецкую, американскую, индийскую гомеопатические фармакопеи и французскую фармакопею (Таблица 4). В последних двух фармакопеях *Convallaria majalis* L. идентифицируют при помощи макроскопии и микроскопии. Данные о распространении ландыша майского в АНР направлены на местный ареал произрастания – от Вирджинии до Джорджии, а в НРП имеет более общий характер – Европа, Азия и Юго-Восток США.

Для получения гомеопатических средств *Convallaria majalis* L. немецкой, американской и французской фармакопеями рекомендуется использование свежего сырья. В индийской монографии матричную настойку получают из измельченного ЛРС с водно-спиртовым раствором меньшей концентрации.

Французской гомеопатической монографией на ландыш майский регламентируются требования к показателям посторонних примесей (не более 5%) и потере в массе при высушивании (не более 70 %), первый из которых несопоставим с требованиями частных статей ГФ РФ и ГФ СССР, а второй нецелесообразен для оценки качества сырья, так как относится к свежему ЛРС.

В монографиях немецкой гомеопатической и французской фармакопей регламентируют требования к матричной настойки ландыша. Если в первой рассматривают такие показатели, как идентификация качественными реакциями и методом ТСХ, относительная плотность, сухой остаток и хранение, то во второй исследуют только показатели идентификации методом ТСХ (обнаружение сапонинов и сердечных гликозидов) и количественное определение методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях.

Род *Digitalis* L.

Монографии на фармакопейный вид – *Digitalis purpurea* L., включены в европейскую, американскую, британскую, белорусскую, украинскую, советскую фармакопеи, а также в гомеопатические фармакопеи Германии, США, Великобритании и Индии (Таблица 5). В ГФ СССР, однако, фармакопейным видом дополнительно считается многолетний вид наперстянки – *Digitalis grandiflora* Mill. Согласно фармакопейным монографиям, идентификацию ЛРС проводят при помощи макро- и микроскопии, тонкослойной хроматографии для обнаружения основных биологически активных веществ (БАВ), качественных реакций на сердечные гликозиды и дезоксисахара. В гомеопатических монографиях оценка данного показателя ограничивается идентификацией ЛРС согласно описанию, и только в индийской монографии регламентируется микроскопическая характеристика.

Регламентируемая норма общей золы варьируются от 7 % до 18%. Необходимо отметить, что варьирование данных происходит из-за утратившей силу ГФ СССР, при этом в большинстве монографий показатель составляет не более 12 %. Однако, содержание в золы не растворимой в кислоте хлороводородной в монографиях совпадает. В свою очередь, предъявляемые требования к содержанию посторонних примесей в фармакопеях США, Белоруссии, Украины и СССР не сопоставимы друг с другом, а их общее количество варьируется от 2 % до 6 %. Микробиологическая чистота ЛРС в фармакопеями регламентируется соответственно общей статьи. Показатель потери в массе при высушивании находится в пределах 5-13 %, при этом в большинстве современных фармакопей данный показатель не превышает 6 %.

Гомеопатические препараты, представленные в монографиях, являются спиртовыми извлечениями различными методами. Немецкой монографией регламентируются следующие показатели настойки наперстянки пурпурной: идентификация, относительная плотность, сухой остаток, количественное определение и условия хранения. В индийской монографии регламентируют влажность настойки.

Таблица 4 – Сравнительный анализ частных фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье рода *Convallaria* L., в том числе гомеопатических

Показатели качества	ГФ СССР	ГФ РФ	ГНР	РФ	НРІ
Определение	Собранная и высушенная трава (в период цветения), листья (до цветения и в начале цветения), цветки (в период цветения) многолетних травянистых растений ландыша майского – <i>Convallaria majalis</i> L., ландыша закавказкого – <i>Convallaria transcaucasica</i> Utkin ex Grossh. и ландыша Кейске – <i>Convallaria keiskei</i> Mig., сем. лилейных – <i>Liliaceae</i>	Собранная и высушенная трава (в период цветения), листья до цветения и в начале цветения, цветки (в период цветения) многолетнего диорастущего травянистого растения ландыша майского – <i>Convallaria majalis</i> L., ландыша закавказкого – <i>Convallaria transcaucasica</i> Utkin ex Grossh. и ландыша Кейске – <i>Convallaria keiskei</i> Mig., сем. лилейных – <i>Liliaceae</i> .	Свежая надземная часть <i>Convallaria majalis</i> L., собранная в период цветения.	Свежее цветущее цельное растение <i>Convallaria majalis</i> L.	–
Идентификация	А: Макроскопия Б: Микроскопия	А: Макроскопия Б: Микроскопия В: ТСХ	Для ЛРС: А: Описание Для матричной настойки: А: Качественная реакция с хлоридом железа; В: Качественная реакция с уксусным ангидридом и серной кислотой; С: ТСХ (конваллотоксин)	Для ЛРС: А: Макроскопия В: Микроскопия Для матричной настойки: А: ТСХ (азиатикозид, эсцин) В: ТСХ (дигитоксин, конваллотоксин)	А: Описание В: Микроскопия
Потеря в массе при высушивании	Цельное сырье: трава, листья – не более 14 %. Цельное сырье: цветки – не более 12 %. Измельченное сырье: трава, листья – не более 14 %.	Цельное сырье: трава, листья – не более 14 %. Цельное сырье: цветки – не более 12 %. Измельченное сырье: трава, листья – не более 14 %.	–	Не менее 70,0 %	–
Измельченность сырья	Цельное сырье: трава, листья – частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 3 мм не более 3 %. Измельченное сырье: трава, листья – частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм не более 10 %; частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,5 мм не более 20 %.	Цельное сырье: трава, листья – частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 3 мм не более 3 %. Измельченное сырье: трава, листья – частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,5 мм не более 5 %.	–	–	–

Продолжение таблицы

Показатели качества	ГФ СССР	ГФ РФ	GHP	PF	НРІ
Посторонние примеси	Соцветия. <i>Цельное сырье, измельченное сырье.</i> Трава – не менее 5 %. Пожелтевшие и побуревшие листья и побуревшие цветки. <i>Цельное сырье:</i> трава, листья, цветки – не более 5 %. <i>Измельченное сырье:</i> трава, листья – не более 5 %. Отдельные цветоносы. <i>Цельное сырье:</i> цветки – не более 1 %. Органические примеси. <i>Цельное сырье:</i> трава, листья – не более 1 %; цветки – не более 0,5 %. <i>Измельченное сырье:</i> трава, листья – не более 1 %. Минеральные примеси. <i>Цельное сырье:</i> трава, листья – не более 0,5%; цветки – не более 0,3 %. <i>Измельченное сырье:</i> трава, листья – не более 0,5 %.	Соцветия. <i>Цельное сырье, измельченное сырье.</i> Трава – не менее 5 %. Сырье, изменившее окраску. <i>Цельное сырье:</i> трава, листья, цветки – не более 5%. <i>Измельченное сырье:</i> трава, листья – не более 5 %. Отдельные цветоносы. <i>Цельное сырье:</i> цветки – не более 1 %. Органическая примесь. <i>Цельное сырье, измельченное сырье:</i> трава, листья – не более 1 %. <i>Цельное сырье:</i> цветки – не более 0,5 %. Минеральная примесь. <i>Цельное сырье, измельченное сырье:</i> трава, листья – не более 0,5 %. <i>Цельное сырье:</i> цветки – не более 0,3%.	–	Не более 5 %	–
Тяжелые металлы	– норм документация	В соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП».	–	–	–
Радионуклиды	–	В соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания радионуклидов в ЛРС и ЛРП».	–	–	–
Остаточные количества пестицидов	–	В соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».	–	–	–

Продолжение таблицы

Показатели качества	ГФ СССР	ГФ РФ	SNP	PF	НРП
Микробиологическая чистота	–	В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».	–	–	–
Относительная плотность	–	–	Для матричной настойки: от 0,900 до 0,920	–	–
Сухой остаток	–	–	Для матричной настойки: не менее 1,8 % и не более 3,8 %	–	–
Количественное определение	<i>Цельное сырье, измельченное сырье:</i> трава – биологическая активность 1 г должна быть не менее 110 ЛЕД и не более 120 ЛЕД. <i>Цельное сырье, измельченное сырье:</i> листья – биологическая активность 1 г должна быть не менее 80 ЛЕД и не более 90 ЛЕД. <i>Цельное сырье:</i> цветки – биологическая активность 1 г должна быть не менее 190 ЛЕД и не более 200 ЛЕД.	<i>Цельное сырье, измельченное сырье:</i> трава – биологическая активность 1 г должна быть не менее 110 ЛЕД и не более 120 ЛЕД. <i>Цельное сырье, измельченное сырье:</i> листья – биологическая активность 1 г должна быть не менее 80 ЛЕД и не более 90 ЛЕД. <i>Цельное сырье:</i> цветки – биологическая активность 1 г должна быть не менее 190 ЛЕД и не более 200 ЛЕД.	–	Для матричной настойки: не менее 0,040% м/м сер-дечных гликозидов, в пере-счете на дигитоксин	–
Упаковка, маркировка и транспортирова-ние	<i>Цельные</i> траву, листья и цветки упаковывают в мешки тканевые или льно-джуто-кенафные не более 15 кг нетто или в тюки не более 50 кг нетто. <i>Измельченные</i> траву и листья – в мешки тканевые или льно-джуто-кенафные не более 15 кг нетто.	В соответствии с требованиями ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных растительных сырья и лекарственных растительных препаратов».	–	–	–
Хранение	Список Б. Биологическую актив-ность сырья контролировать еже-годно.	В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарствен-ных растительных препаратов».	В защищенном от света месте.	–	Прохладное су-хое место.

Таблица 5 – Сравнительный анализ частных фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье рода *Digitalis* L., в том числе гомеопатических

Показатели качества	USP	EP	BP	ДФУ	ГФРБ	ГФСССР		GNP	НРП
						<i>Digitalis purpurea</i> L.	<i>Digitalis grandiflora</i> Mill.		
Определение	Высушенные листья <i>Digitalis purpurea</i> L. (сем. <i>Scrophulariaceae</i>)	Высушенные листья <i>Digitalis purpurea</i> L. Слабый, но характерный запах. Цельный лист около 10-40 см в длину и 4-15 см в ширину. Пластина овально-ланцетовидная или широко овальная. Черешок в длину от 1/4 до равной длины с листовой пластиной.			Высушенные листья двулетнего травянистого растения <i>Digitalis purpurea</i> L.	Розеточные и стеблевые листья двулетнего травянистого культивируемого растения наперстянки пурпурной – <i>Digitalis purpurea</i> L. и многолетнего дикорастающего травянистого растения наперстянки крупноцветковой – <i>Digitalis grandiflora</i> Mill. (syn. <i>Digitalis ambigua</i> Murr.), сем. норичниковых – <i>Scrophulariaceae</i> .		Свежие листья двухлетнего растения <i>Digitalis purpurea</i> L., собранные в период цветения.	–
Идентификация	Ботаническая характеристика	A: Макроскопия B: Микроскопия C: ТСХ D: Качественная реакция с кислотой динитробензойной и натрия гидрооксидом E: Качественная реакция с раствором ксантидрола		A: Макроскопия B: Микроскопия C: ТСХ	A: Макроскопия B: Микроскопия C: ТСХ D: Качественная реакция с кислотой динитробензойной и натрия гидрооксидом E: Качественная реакция с раствором ксантидрола	A: Макроскопия B: Микроскопия		Для ЛРС: A: Описание Для матричной настойки: A: ТСХ (дигитоксин, ланатозид С)	A: Описание B: Микроскопия
Распространение	–	–	–	–	–	–	–	–	Культивируется в Индии, Южной и Центральной Европе, Англии, Норвегии, Мадейре и на Азорских островах.

Продолжение таблицы

Показатели качества	USP	EP	BP	ДФУ	ГФ РБ	ГФ СССР		GHP	HPI
						<i>Digitalis purpurea</i> L.	<i>Digitalis grandiflora</i> Mill.		
Посторонние примеси	Не более 2,0 %				Потемневшие или пожелтевшие листья – не более 1 %; другие части растения – не более 1 %; измельченные листья, проходящие сквозь сито (1400) – не более 2%; органические примеси – не более 0,5 %, минеральные примеси – не более 0,5%.	Потемневшие или пожелтевшие листья – не более 1 %; другие части растения – не более 1 %; измельченные листья, проходящие сквозь ситами диаметром 2 мм – не более 2 %; органические примеси – не более 0,5 %; минеральные примеси – не более 0,5 %.	Измельченные частицы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм – не более 2%; другие части растения – не более 2 %; органические примеси – не более 1 %, минеральные примеси – не более 1 %.		
Потеря в массе при высушивании	Не более 6,0 %		Не более 6,0 %		Не более 6,0 %	Не более 13 %	Не более 12 %		
Общая зола	–		Не более 12,0 %		Не более 12,0 %	Не более 18 %	Не более 7 %		
Зола нерастворимая в кислоте хлороводородной	Не более 5,0 %		Не более 5,0 %		Не более 5,0 %	–	–		
Микробиологическая чистота	<1111> Микробиологическая оценка нестерильных продуктов: критерии приемки для фармацевтических препаратов и субстанций фармацевтического назначения		В соответствии с общей статьей 5.1.8. «Микробиологическое качество растительных лекарственных средств для перорального применения и экстрактов, используемых при их приготовлении»		В соответствии с общей статьей 5.1.4. «Микробиологическая чистота лекарственных средств»	–	–		

Продолжение таблицы

Показатели качества	USP	EP	BP	ДФУ	ГФ РБ	ГФ СССР		GHP	НРІ
						<i>Digitalis purpurea</i> L.	<i>Digitalis grandiflora</i> Mill.		
Влажность	–	–	–	–	–	–	–	–	Для матричной настойки: 567 мл на 100 г сухого вещества
Сухой остаток	–	–	–	–	–	–	–	Для матричной настойки: Не менее 2,5 % и не более 3,8 %	–
Количественное определение	Не менее 0,85 единиц наперстянки USP на 100 мг	Не менее 0,3 % суммы сердечных гликозидов в пересчете на дигитоксин	Не менее 0,3 % суммы сердечных гликозидов в пересчете на дигитоксин	Не менее 0,3 % суммы сердечных гликозидов в пересчете на дигитоксин.	Биологическая активность 1 г сырья должна быть 50-66 ЛЕД или 10,3-12,6 КЕД	Биологическая активность 1 г сырья должна быть 50-66 ЛЕД или 10,3-12,6 КЕД	Для матричной настойки: Не менее 0,003 % и не более 0,013 % дигитоксина	–	–
Упаковка, хранение и маркировка	Хранить в контейнерах, защищающих от поглощения влаги. Маркируются, чтобы идентифицировать их только для производства гликозидов, вне зависимости от влаги и условий хранения.	В защищенном от влаги месте	В защищенном от влаги и света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.	Упаковывают в токи из ткани не более 50 кг нетто или в мешки тканевые или льно-джуто-кенафные не более 20 кг нетто.	Для матричной настойки: В защищенном от света месте.	–	–	–	–

Согласно монографиям, в основном количественно определяют общее содержания сердечных гликозидов в пересчете на дигитоксин, с использованием абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовом и видимом диапазонах. Однако, присутствуют биологические методы, при которых определяется биологическая активность извлечений из листьев наперстянки на голубях (USP), лягушках и кошках (ГФ СССР).

Монографиями, так же, предусматриваются требования к упаковке, маркировке и хранению ЛРС наперстянки, которые регламентируют температурный режим хранения до 25 °С, а также его защиту от влаги и света.

Род *Nerium L.*

Монографии на *Nerium oleander L.*, единственный вид олеандра, представлены в немецкой, американской и индийской гомеопатических фармакопеях, а также в разделе гомеопатических препаратов французской фармакопеи (Таблица 6). В АНР и НРІ местом про-

израстания олеандра указано средиземноморье, то есть южные регионы Европы, северная Африка и Аравия. Используемая часть растения в виде ЛРС – листья.

Согласно французской и индийской монографиям, олеандр идентифицируют по его макроскопическим и микроскопическим показателям. Также, французской фармакопеей регламентированы показатели посторонних примесей – не более 5%, и влажности свежих листьев – не менее 50,0 %.

Монографиями регламентируется методы получения матричных настоек. Качество французской матричной настойки, согласно монографии, контролируется по следующим параметрам: идентификация, при помощи тонкослойной хроматографии; содержание этанола; сухой остаток; содержание олеандрина; количественное определение рутина. В свою очередь, монографией немецкой гомеопатической фармакопеи регламентируются идентификация, относительная плотность, сухой остаток и хранение настойки.

Таблица 6 – Сравнительный анализ частных фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье *Nerium oleander L.*

Показатели качества	ГНР	РФ	НРІ
Определение	Свежие листья <i>Nerium oleander L.</i> , собранные перед цветением.	Свежие листья <i>Nerium oleander L.</i>	
Идентификация	Для ЛРС: А: Описание Для матричной настойки: А: Качественная реакция с кислотой динитробензойной и натрия гидроксидом; В: Качественная реакция с уксусным ангидридом и серной кислотой; С: ТСХ (дигитоксин, ланатозид С)	Для ЛРС: А: Макроскопия В: Микроскопия Для матричной настойки: ТСХ (гиперозид, рутин)	А: Макроскопия В: Микроскопия
Посторонние примеси	–	Не более 5%	–
Потеря в массе при высушивании	–	Не менее 50,0 %	–
Этанол	–	Для матричной настойки: от 60 до 70% по объему.	–
Сухой остаток	Для матричной настойки: не менее 4,0 % и не более 6,5 %	Для матричной настойки: не менее 1,5 % м/м	–
Олеандрин	–	Для матричной настойки: не более 0,030% м/м.	–
Количественное определение	–	Для матричной настойки: не менее 0,050% м/м. от общего количества флавоноидов, в пересчете на рутин	–
Хранение	В защищенном от света месте		

Род *Strophanthus* DC.

В рассмотренных нами фармакопеях, только в немецкую и индийскую гомеопатические фармакопеи включены монографии на ЛРС строфанта. Однако, в монографиях рассматриваются разные виды рода, в немецкой – строфант приятный (*Strophanthus gratus* (Wall. Et Hook. Ex Benth.) Baill.), а в индийской – строфант щетиный (*Strophanthus hispidus* DC.) (Таблица 7). В качестве лекарственного растительного сырья используются зрелые семена строфанта. Регламентируется описание растения.

Идентификация согласно индийской монографии проводится макро- и микроскопией, а в

немецкой, дополнительно, качественными реакциями на функциональные группы сердечных гликозидов. Кроме этого, в последней монографии регламентируются отсутствие признаков других видов рода в качестве посторонних примесей, содержание золы в ЛРС и количество сердечных гликозидов в пересчете на оубаин.

Требования к качеству матричной настойки представлены только в монографии GHP, где приведены регламентируемые нормы к идентификации настойки качественными реакциями, относительной плотности, сухого остатка, количественного определения оубаина методом тонкослойной хроматографии и хранению.

Таблица 7 – Сравнительный анализ фармакопейных монографий на лекарственное растительное сырье рода *Strophanthus* DC

Показатели качества	GHP	HPI
Ботаническое название	<i>Strophanthus gratus</i> (Wall. Et Hook. Ex Benth.) Baill.	<i>Strophanthus hispidus</i> DC.
Определение	Высушенные зрелые семена <i>Strophanthus gratus</i> (Wall. Et Hook. Ex Benth.) Baill., с удаленным ости подобным отростком.	
Описание	+	+
Идентификация	Для ЛРС: А: Макроскопия; В: Микроскопия; С: Качественная реакция с серной кислотой и глицеролом; D: Качественная реакция с кислотой динитробензойной и натрия гидрооксидом. Для матричной настойки: А: Качественная реакция с кислотой динитробензойной и натрия гидрооксидом; В: Качественная реакция с кислотой серной, натрия гидрооксидом и медно-цитратным раствором.	А: Макроскопия В: Микроскопия
Посторонние примеси	Не допускается наличие других видов <i>Strophanthus</i>	
Зола	Не более 5 %	
Сухой остаток	Не менее 1,2 %	
Количественное определение	Для ЛРС: не менее 6,0 % суммы сердечных гликозидов, в пересчете на безводный оубаин. Для матричной настойки: не менее 0,50 % и не более 0,75 % оубаина.	
Хранение	В защищенном от света месте	

Род *Urginea* L.

Монографии на ЛРС морского лука, также известного как дримия приморская (*Drimia maritime* (L.) Stearn / *Urginea maritima* (L.) Baker), включен в гомеопатические фармакопеи Германии, США и Индии (Таблица 8). Данное растение имеет множество синонимов ботанического названия и общенародных имен. Как

лекарственное растительное сырье используют луковицу морского лука, эндемика скалистых берегов Средиземноморья, растущего на также на азиатских, атлантических и африканских побережьях. По монографии HPI, морской лук идентифицируют макроскопией и микроскопией ЛРС. В свою очередь в остальных монографиях ограничиваются описанием.

Таблица 8 – Сравнительный анализ фармакопейных монографий на лекарственное растительное сырье *Urginea maritima*

Показатели качества	GNP		НРІ
Определение	Свежие, мясистые чешуйчатые листья подвида <i>Urginea maritima</i> (L.) Bak. <i>sensu latiore</i> [eg. <i>Urginea numidica</i> (Jord. Et Fourr.) Grey] с красной шелухой.	Свежие, мясистые чешуйчатые листья подвида <i>Urginea maritima</i> (L.) Bak. <i>sensu latiore</i> [eg. <i>Urginea numidica</i> (Jord. Et Fourr.) Grey] с белой шелухой.	
Идентификация	Для ЛРС: А: Описание Для матричной настойки: А: Качественная реакция с натрия гидрооксидом; В: Качественная реакция с уксусным ангидридом и серной кислотой; С: Качественная реакция с кислотой хлороводородной; D: ТСХ (ланотозид С, просцилларидин).	Для ЛРС: А: Описание Для матричной настойки: А: Качественная реакция с натрия гидрооксидом; В: Качественная реакция с уксусным ангидридом и серной кислотой; С: ТСХ (ланотозид С, просцилларидин).	А: Макроскопия В: Микроскопия
Сухой остаток	Для матричной настойки: не менее 4,5 % и не более 7,0 %	Для матричной настойки: не менее 4,0 % и не более 7,0 %	
Хранение	В защищенном от света месте	В защищенном от света месте	

Гомеопатические препараты, спиртовые настойки, готовят из измельченного сырья ЛРС морского лука, и только в немецкой монографии регламентируются качественные показатели получаемой матричной настойки: относительная плотность, сухой остаток и условия хранения.

На основании сравнительного анализа фармакопейных монографий на лекарственное растительное сырье, содержащее сердечные гликозиды, установлен перечень показателей качества с учетом требований национальных стандартов. К рассматриваемым показателям качества относятся: определение; идентификация, включающая макро- и микроскопию, физико-химические методы определения биологически активных веществ; испытания, в которые входят определение посторонних примесей, потери в массе при высушивании, содержание общей золы, золы нерастворимой в кислоте хлороводородной; количественное определение (в соответствии с фактическими данными); микробиологическая чистота; радионуклиды, тяжелые металлы (в соответствии с требованиями государственных органов Республики Казахстан), условия хранения и срок хранения (в соответствии с результатами испытания стабильности).

Результаты исследования помогли в понимании особенностей оценки качества ЛРС, содержащего сердечные гликозиды, и технологии получения фармацевтических продуктов с высоким содержанием биологически активных веществ.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа требований различных фармакопей Мира к лекарственному растительному сырью, содержащему сердечные гликозиды: *Adonis L.*, *Convallaria L.*, *Digitalis L.*, *Nerium oleander L.*, *Strophanthus DC.*, *Urginea maritima* установлено, что обязательными показателями являются: определение; идентификация, включающая макро- и микроскопию, физико-химические методы определения биологически активных веществ; испытания, в которые входят определение посторонних примесей, потери в массе при высушивании, содержание общей золы, золы нерастворимой в кислоте хлороводородной; количественное определение (в соответствии с фактическими данными); микробиологическая чистота. Следует отметить, что национальные требования Республики Казахстан полностью гармонизированы с требованиями Фармакопей Мира. Отличительным требованием является являются показатели: радионуклиды, тяжелые металлы, которые являются национальным требованием и ужесточает общие требования к качеству сырья. Проведенный анализ позволил разработать нормативный документ – спецификацию качества на лекарственное растительное сырье отечественного производства, который производители могут применить в перспективе.

Литература

1. Bartnik M., Facey P.C. Glycosides / Pharmacognosy // Fundamentals, Applications and Strategies. – 2017. – P. 101-161.
2. Муравьева Д.А. Фармакогнозия: Учебник. – М.: Медицина, 2002. – С. 226-251.
3. C.P. Melero, M. Medarde, A. San Feliciano, A short review on cardiotonic steroids and their aminoguanidine analogues, *Molecules* 5 (1) (2000) 51-81, <https://doi.org/10.3390/50100051>.
4. El-Seedi HR, Khalifa SAM, Taher EA, Farag MA, Saeed A, Gamal M, Hegazy M-ElamirF, Youssef D, Musharraf SG, Alajlani MM, Xiao J, Efferth T, Cardenolides: Insights from chemical structure and pharmacological utility, *Pharmacological Research* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.015>
5. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Использование сердечных гликозидов (Сообщение 12) // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 8. – С. 85-89.
6. Rengul Cetin Atalay, Irem Durmaz. The Liver Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. 2018. – P. 55-61.
7. Newman R.A., Yang P., Pawlus A.D., Block K.I. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents. *Mol Interv* 2008;8:36–49.
8. Prassas I., Diamandis E. P. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides/ *Nature Reviews Drug Discovery*. Vol. 7. 2008. P. 926-935.
9. Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) // *The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. – 2016. – P. 117-157.
10. Киселева В.А., Рябков А.Н. Фармакотерапия сердечной недостаточности. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет. – 2015. – 150 с.
11. Diederich M., Muller F., Cerella C. Cardiac glycosides: From molecular targets to immunogenic cell death/ *Biochemical Pharmacology*. – Vol. 125, 2017. – P. 1-11.
12. Stenkvist B, Bengtsson E, Dahlqvist B, Eriksson O, Jarkrans T, Nordin B. Cardiac glycosides and breast cancer, revisited. *N Engl J Med* 1982;306: 484.
13. Prassas I, Karagiannis GS, Batruch I, Dimitromanolakis A, Datti A, Diamandis EP. Digitoxin-induced cytotoxicity in cancer cells is mediated through distinct kinase and interferon signaling networks. *Mol Cancer Ther* 2011;10: 2083–93.
14. Stenkvist B. Is digitalis a therapy for breast carcinoma? *Oncol Rep*; 6: 493–496.
15. Kreis W (2017) The foxgloves (Digitalis) revisited. *Planta Med* 83:962–976
16. Shang, XF et al. The Genus Adonis as an Important Cardiac Folk Medicine: A Review of the Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology// *FRONTIERS IN PHARMACOLOGY*/ February 2019 | Volume 10 | Article 25/ 19 p.
17. Lofton A. *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)*// 2005, Pages 719-720
18. MASASHI OHARA, KIWAKO ARAKI, ETSUKO YAMADA and SHOICHI KAWANO/ Life-history monographs of Japanese plants. 6: *Convallaria keiskei* Miq. (Convallariaceae) // *Plant Species Biology* (2006) 21, 119–126
19. GraemeTobynBA FHEA FNIMHAlisonDenhamBA(Soc) FNIMHMargaretWhiteleggBA PhD FNIMH // *Medical Herbs*. – 2011. – P. 155-164
20. КАРОМАТОВ ИНОМЖОН ДЖУРАЕВИЧ, АМИНОВА ЛУТФИЯ. ОЛЕАНДР КАК ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО // *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина»* 2017 №3 (март) С. 111-123
21. A. Mulula, K. Ntumba, M. M. Mifundu and K. M. Taba/ PHYTOCHEMICAL SCREENING, ANTIBACTERIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF AQUEOUS AND ORGANICS STEM EXTRACTS OF STROPHANTHUS HISPIDUS DC. // *Mulula et al., IJPSR*, 2017; Vol. 8(1): 95-100.
22. Химия и технология фитопрепаратов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 397-415.
23. Худоногова Е.Г., Худоногов И.А., Худоногов А.М. Влияние инфракрасно-конвективно-вакуумного способа сушки на содержание биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье // *Вестник КрасГАУ*. – 2012. – №5. – С. 343-346.
24. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) : для студентов, обучающихся по специальности 060108 (040500) – «Фармация» / В. А. Куркин ; М-во образования и науки Российской Федерации [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: Офорт, 2007. – С. 480-528.
25. Орынбекова С.О. Перспективное лекарственное растение – *Adonis tianschanica* (Adolf.) Lipsch./ С.О. Орынбекова, А.С. Келеке, З.Б. Сакипова, Л.Н. Ибрагимова // *Инновации в здоровье нации: VI Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. уч.* (14-15 ноября, 2018). – СПб., 2018. – С. 268-270.
26. Орынбекова С.О. Алгоритм защитных мероприятий интродуцированных растений рода Адонис (*Adonis L.*) от вредителей и болезней / С.О.Орынбекова, А.С. Келеке, З.Б. Сакипова, Л.Н. Ибрагимова, О.В. Сермухамедова // *Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Хабаршы*. – 2018. –№4 (84). – Т. V. – Б. 53-54.
27. Orynbeikova S.O. Technology of preparation, drying and storage of *Adonis tianschanica* (Adolf) Lipsch. raw medicinal plant material /S.O. Orynbeikova, A.S. Keleke // «GLOBAL SCIENCE AND INNOVATIONS 2019:CENTRAL ASIA» атты IV Халықар. ғыл.-тех. конф. материалдары (III ТОМ) / Құраст.: Е. Ешім, Е. Абиев т.б.– Астана, 2019 – Сю
28. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жоль», 2009. – Т. 2. – 804 с.
29. *Indian Pharmacopoeia*. – 6th edition. – Indian Pharmacopoeia Commission, 2010. – 3 Vol.
30. *Pharmacopée française*. 11e edition. / droit d'auteur ANSM, 2017. – URL: www.ansm.sante.fr (жүгіну уақыты 2020-03-12).
31. *United States Pharmacopeia*. – 39th edition. – The United States Pharmacopeial Convention, 2016. – P. 3487-3495.

32. European Pharmacopoeia. – 8th edition. – Council of Europe, 2014. – 3655 p.
33. Pharmacopoeia Of The People's Republic Of China. – People's Medical Publishing House. – Beijing, 2015. – 5 Volumes.
34. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний гонтр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
35. British Pharmacopoeia. – London, 2014. – P. 10962.
36. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. В 4-х томах. / Федеральная электронная медицинская библиотека, 2011 – 2020. – URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (жүгіну уакыты 2020-03-12).
37. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009.
38. Japanese Pharmacopoeia. – 17th edition. – 2131 p.
39. Homoeopathic Pharmacopoeia Of India. – Combined Volume – Ist to IXth. – New Delhi, 2016. – 2293 p.
40. German Homoeopathic Pharmacopoeia. – 10th edition. – Medpharm Scientific, 2013.

References

1. A. Mulula, K. Ntumba, M. M. Mifundu and K. M. Taba/ Phytochemical screening, antibacterial and antioxidant activities of aqueous and organics stem extracts of *Strophanthus hispidus* DC. // Mulula et al., IJPSR, 2017; Vol. 8(1): 95-100.
2. Bartnik M., Facey P.C. Glycosides / Pharmacognosy // Fundamentals, Applications and Strategies. 2017. P. 101-161.
3. British Pharmacopoeia. – London, 2014. – P. 10962.
4. C.P. Melero, M. Medarde, A. San Feliciano, A short review on cardiotonic steroids and their aminoguanidine analogues, *Molecules* 5 (1) (2000) 51-81, <https://doi.org/10.3390/50100051>.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний гонтр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4—. Harkiv: Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2011. — 540 с.
6. Diederich M., Muller F., Cerella C. Cardiac glycosides: From molecular targets to immunogenic cell death/ *Biochemical Pharmacology*. Vol. 125, 2017. P. 1-11.
7. El-Seedi HR, Khalifa SAM, Taher EA, Farag MA, Saeed A, Gamal M, Hegazy M-ElamirF, Youssef D, Musharraf SG, Alajlani MM, Xiao J, Efferth T, Cardenolides: Insights from chemical structure and pharmacological utility, *Pharmacological Research* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.015>
8. European Pharmacopoeia. – 8th edition. – Council of Europe, 2014. – 3655 r.
9. German Homoeopathic Pharmacopoeia. – 10th edition. – Medpharm Scientific, 2013.
10. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Belarus'. V 3 t. Kontrol' kachestva farmacevtycheskikh substancij / UP «Centr ekspertiz i ispytanij v zdravooxranenii»; pod obshch. red. A. A. SHeryakova. – Minsk: Minskij gosudarstvennyj PTK poligrafii im. V. Horuzhej, 2009.
11. Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Kazahstan. – Almaty: Izdatel'skij dom «ZHibek ZHoly», 2009. -T. 2. – 804 s.
12. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XIV izd. V 4-h tomah. / Federal'naya elektronnyaya medicinskaya biblioteka, 2011 – 2020. – URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (zh'yginu uakty 2020-03-12).
13. Graeme Tobyn BA FHEA FNIMH Alison DenhamBA (Soc) FNIMH Margaret Whitelegg BA PhD FNIMH/ *Medical Herbs/ 2011, Pages 155-164*
14. Himiya i tekhnologiya fitopreparatov. – M.: GEOTAR-MED, 2004. – S. 397-415.
15. Homoeopathic Pharmacopoeia Of India. – Combined Volume – Ist to IXth. – New Delhi, 2016. – 2293 r.
16. Hudonogova E.G., Hudonogov I.A., Hudonogov A.M. Vliyanie infrakrasno-konvektivno-vakuumnogo sposoba sushki na sodержanie biologicheski aktivnyh veshchestv v lekarstvennom rastitel'nom syr'e // *Vestnik KrasGAU*. – 2012. – № 5. – S.343-346.
17. Indian Pharmacopoeia. – 6th edition. – Indian Pharmacopoeia Commission, 2010. – 3 Volumes.
18. Japanese Pharmacopoeia. – 17th edition. – 2131 r.
19. Kalyagin A.N. (2007) Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': sovremennoe ponimanie problemy. Ispol'zovanie serdechnykh glikozidov (Soobshchenie 12) [Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Use of cardiac glycosides (Report 12)]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. № 8. pp. 85-89.
20. Karomatov I.D., Aminova L. (2017) Oleandr kak lekarstvennoe sredstvo. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal «Biologiya i integrativnaya medicina» №3* pp. 111-123
21. Kiseleva V.A., Ryabkov A.N. (2015) Farmakoterapiya serdechnoj nedostatochnosti [Pharmacotherapy for heart failure] *Orekhovo-Zuevo: Gosudarstvennyj gumanitarno-tekhnologicheskij universitet*. pp. 150 .
22. Kreis W (2017) The foxgloves (*Digitalis*) revisited. *Planta Med* 83:962–976
23. Kurkin V.A. Farmakognoziya: uchebnik dlya studentov farmacevtycheskikh vuzov (fakul'tetov) : dlya studentov, obuchayushchihsya po special'nosti 060108 (040500) – “Farmaciya” / V. A. Kurkin ; M-vo obrazovaniya i nauki Rossijskoj Federacii [i dr.]. – 2-e izd., pererab. i dop. – Samara: Ofort, 2007. – S. 480-528.
24. Lofton A. *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)*// 2005, Pages 719-720
25. Masashi Ohara, Kiwako Araki, Etsuko Yamada and Shoichi Kawano/ Life-history monographs of Japanese plants. 6: *Convallaria keiskei* Miq. (*Convallariaceae*)/ *Plant Species Biology* (2006) 21, 119–126

26. Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) / The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 2016. P. 117-157.
27. Murav'eva D.A. (2002) Farmakognoziya: Uchebnik. [Pharmacognosy: textbook]. *Medicina*, pp. 226-251.
28. Newman RA, Yang P, Pawlus AD, Block KI. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents. *Mol Interv* 2008;8:36-49.
29. Orynbekova S.O. Algoritm zashchitnyh meropriyatij introducirovannyh rastenij roda Adonis (Adonis L.) ot vreditelej i boleznej / S.O. Orynbekova, A.S. Keleke, Z.B. Sakipova, L.N. Ibragimova, O.V. Sermuhamedova // Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Habarshy. – 2018. – №4 (84). – Т. V. – Б. 53-54.
30. Orynbekova S.O. Perspektivnoe lekarstvennoe rastenie – Adonis tianschanica (Adolf.) Lipsch./ S.O. Orynbekova, A.S. Keleke, Z.B. Sakipova, L.N. Ibragimova // Innovacii v zdorov'e nacii: VI Vseros. nauch.-praktich. konf. s mezhdunar. uch. (14-15 noyabrya, 2018). – Sankt-Peterburg. – 2018. – S. 268-270.
31. Orynbekova S.O. Technology of preparation, drying and storage of Adonis tianschanica (Adolf) Lipsch. raw medicinal plant material /S.O. Orynbekova, A.S. Keleke // «GLOBAL SCIENCE AND INNOVATIONS 2019:CENTRAL ASIA» atty IV Halykar. fyl.-rezh. konf. materialdary (III TOM) / Kyrast.: E. Eshim, E. Abiev t.b.– Astana, 2019 – Syu
32. Pharmacopée française. 11e edition. / droit d'auteur ANSM, 2017. – URL: www.ansm.sante.fr (zhygynu uakyty 2020-03-12).
33. Pharmacopoeia Of The People's Republic Of China. – People's Medical Publishing House. – Beijing, 2015. – 5 Volumes.
34. Prassas I, Karagiannis GS, Batruch I, Dimitromanolakis A, Datti A, Diamandis EP. Digitoxin-induced cytotoxicity in cancer cells is mediated through distinct kinase and interferon signaling networks. *Mol Cancer Ther* 2011;10: 2083–93.
35. Prassas I, Diamandis E. P. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides/ *Nature Reviews Drug Discovery*. Vol. 7. 2008. P. 926-935.
36. Rengul Cetin Atalay, Irem Durmaz. The Liver Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. 2018, Pages 55-61.
37. Shang, XF et al. The Genus Adonis as an Important Cardiac Folk Medicine: A Review of the Ethnobotany, Phytochemistry and Pharmacology// *FRONTIERS IN PHARMACOLOGY*/ February 2019 | Volume 10 | Article 25/ 19 p.
38. Stenkvist B, Bengtsson E, Dahlqvist B, Eriksson O, Jarkrans T, Nordin B. Cardiac glycosides and breast cancer, revisited. *N Engl J Med* 1982;306: 484.
39. Stenkvist B. Is digitalis a therapy for breast carcinoma? *Oncol Rep*; 6: 493–496.
40. United States Pharmacopeia. – 39th edition. – The United States Pharmacopeial Convention, 2016. – R. 3487-3495.