

Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов

*М. С. Галенко^{1,2}, И. В. Гравель², Н. Ю. Вельц¹, Р. Н. Аляутдин^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

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

Резюме. Лекарственные растительные препараты (ЛРП) широко используют в медицинской практике вследствие их доступности, удобства применения и относительно безопасного фармакологического воздействия. Однако лекарственные растения способны аккумулировать тяжелые металлы и мышьяк, которые при применении ЛРП могут попадать в организм человека и оказывать токсическое действие. Цель работы: систематизация и анализ требований отечественной и зарубежных фармакопей по нормированию содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРП. Содержание в ЛРП наиболее токсичных для организма элементов (свинец, кадмий, ртуть, хром и мышьяк) нормируется требованиями государственных и региональных фармакопей. Выявлено, что в фармакопеях Индии и Японии представлены только полуколичественные методы определения тяжелых металлов и мышьяка, а по требованиям фармакопей Российской Федерации и Китая допустимо использовать как количественные, так и полуколичественные методы. Показано, что нормы содержания тяжелых металлов и мышьяка одинаковы для лекарственного растительного сырья и ЛРП. Разработка единых подходов к анализу содержания тяжелых металлов и мышьяка, планомерный переход к использованию количественных методов анализа, а также разработка отдельных норм содержания токсичных элементов для ЛРП в различных лекарственных формах позволят реализовать принцип сквозной стандартизации, обеспечить достоверную оценку содержания тяжелых металлов и мышьяка и минимизировать риск их попадания в организм при применении препаратов на основе лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: лекарственные растительные препараты; тяжелые металлы; ртуть; свинец; кадмий; мышьяк; хром; токсичность; безопасность лекарственных средств; фармакопея

Для цитирования: Галенко МС, Гравель ИВ, Вельц НЮ, Аляутдин РН. Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):61–68. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68>

***Контактное лицо:** Галенко Марта Сергеевна; marta.galenko@mail.ru

Limits for the Content of Heavy Metals and Arsenic as a Means of Ensuring Safe Use of Herbal Medicinal Products

*M. S. Galenko^{1,2}, I. V. Gravel², N. Yu. Velts¹, R. N. Alyautdin^{1,2}

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

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

Abstract. Herbal medicinal products (HMPs) are widely used in medical practice due to their availability, ease of use, and relatively safe pharmacological profile. However, medicinal plants are capable of accumulating heavy metals and arsenic which can have toxic effect on the human body when found in HMPs. The aim of the study was to summarise and analyse requirements of the Russian and foreign pharmacopoeias for the limits of heavy metals and arsenic in HMPs. National and regional pharmacopoeias have limits for the content of the major toxic elements (lead, cadmium, mercury, chromium, and arsenic) in HMPs. The study showed that the Indian and Japanese pharmacopoeias include only semi-quantitative methods for determination of heavy metals and arsenic, while the Russian and Chinese pharmacopoeias allow for the use of both quantitative and semi-quantitative methods. It was demonstrated that the limits for heavy metals and arsenic are the same for herbal substances and HMPs. The development of consistent approaches to determination of heavy metals and arsenic content, a systematic transition to quantitative methods of analysis, and establishment of individual limits for toxic elements in different HMP dosage forms, will make it possible to achieve the so-called consistent harmonisation, ensure reliable assessment of the content of heavy metals and arsenic, and minimize the risk of their entering human body with HMPs.

Key words: herbal medicinal products; heavy metals; mercury; lead; cadmium; arsenic; chromium; toxicity; medicine safety; pharmacopeia

For citation: Galenko MS, Gravel IV, Velts NYu, Alyautdin RN. Limits for the content of heavy metals and arsenic as a means of ensuring safe use of herbal medicinal products. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):61–68. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68>

***Corresponding author:** Marta S. Galenko; marta.galenko@mail.ru

Лекарственные растительные препараты (ЛРП) широко используются в медицинской практике для лечения и профилактики различных заболеваний. Их доля на отечественном фармацевтическом рынке составляет около 25%, а в некоторых странах достигает 50% от общего количества зарегистрированных препаратов. Это связано со сравнительно невысокой стоимостью ЛРП, эффективностью и относительной безопасностью их применения, особенно у пациентов старшей возрастной группы [1, 2]. ЛРП представлены широким ассортиментом лекарственных форм (фасованные в пакеты препараты для изготовления настоев и отваров, настойки, экстракты, сиропы, порошки, мази, линименты и др.), предназначенных как для внутреннего, так и наружного применения [3].

Побочное действие ЛРП чаще всего обусловлено индивидуальной непереносимостью отдельных компонентов. В литературе описаны случаи развития токсичных эффектов, связанных с содержанием в ЛРП отдельных групп биологически активных веществ (алкалоиды и др.). При совместном приеме с синтетическими препаратами некоторые ЛРП могут существенно изменять их метаболизм в организме, так как биологически активные соединения лекарственных растений являются индукторами/ингибиторами ферментов биотрансформации и влияют на систему цитохрома P450 [4].

Начатые в середине XX века исследования показали, что части лекарственных растений, используемые в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС), и препараты на его основе могут содержать различные экотоксиканты: пестициды, радионуклиды, тяжелые металлы (ТМ). Одними из наиболее опасных экотоксикантов являются ТМ. До проведения систематических исследований содержание ТМ в ЛРС не регламентировалось в отечественной и ряде зарубежных фармакопей, нормирование ТМ проводили только в пищевом сырье¹. По мере накопления данных для сырья и ЛРП (исследования С. А. Листова [5], Н. В. Петрова², И. В. Гравель³, А. В. Клемпера⁴ и др.) стали появляться законодательные документы, нормирующие содержание отдельных экотоксикантов. В настоящее время в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации в ЛРС и ЛРП нормируется содержание свинца, кадмия, ртути и мышьяка⁵. Современные исследования новых и традиционно

используемых видов ЛРС, как правило, включают раздел по оценке содержания ТМ и мышьяка. Однако исследования, касающиеся возможности и последствий их поступления в организм человека с ЛРП, немногочисленны [6–11].

Цель работы — систематизация и анализ требований отечественной и зарубежных фармакопей по нормированию содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственных растительных препаратах.

Тяжелыми металлами (ТМ) называют химические элементы, атомная масса которых >40 а. е. м., атомный номер >20 , плотность >5 г/см³. В естественной среде они присутствуют в ограниченном количестве, но в результате антропогенного воздействия концентрируются в почве и воде. К приоритетным загрязнителям биосферы относятся свинец, кадмий, ртуть и мышьяк [12, 13]. При попадании в живые организмы они образуют стабильные биотоксичные соединения с белками, нейтрализация и выведение которых из организма затруднены [13].

Механизмы токсичности ТМ в целом хорошо изучены. Ионы металлов входят в состав коферментов. Один из основных механизмов токсичности ТМ — конкуренция с необходимыми для организма металлами за участки связывания в белках. В частности, токсичность кадмия проявляется значительно на фоне недостатка цинка, а свинец — при дефиците кальция. Кроме того, многие белковые макромолекулы имеют свободные сульфгидрильные группы, способные взаимодействовать с ионами токсичных металлов, таких как кадмий, свинец, ртуть и др., что приводит к потере функции белка и развитию токсических эффектов [14, 15].

Известно несколько механизмов детоксикации ТМ и мышьяка в организме: образование нерастворимых комплексов в желудочно-кишечном тракте; транспортировка ТМ кровью в ткани, где может произойти иммобилизация ионов; биотрансформация в печени и почках в менее токсичную форму. Известно, что при попадании ТМ в организм человека увеличивается синтез металлотioneинов — низкомолекулярных белков с высоким содержанием цистеина. Вследствие высокого сродства ТМ к сере сульфгидрильные группы таких белков прочно связывают ионы, защищая клетки от их токсического действия. Реакция

¹ СанПиН 2.3.2.1078-01 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов.

² Петров НВ. Разработка и совершенствование методик определения примесей тяжелых металлов в фармацевтической продукции и биообъектах: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 1991.

³ Гравель ИВ. Региональные проблемы экологической оценки лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов на примере Алтайского края: дис. ... д-ра фарм. наук. М.; 2005.

⁴ Клемпер АВ. Изучение содержания неорганических экотоксикантов в некоторых видах лекарственного растительного сырья Северо-Запада Российской Федерации: дис. ... канд. фарм. наук. СПб.; 2013.

⁵ ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

образования сульфидов лежит в основе полуколичественного определения ТМ в лекарственных препаратах⁶ [16].

Наиболее токсичными для организма человека являются такие ТМ, как ртуть, свинец, кадмий (по некоторым данным — и хром), а также неметалл мышьяк.

Ртуть (Hg) — это единственный ТМ, который при обычных условиях существует в жидком состоянии. В окружающую среду попадают в основном газообразная элементарная ртуть и ее летучие неорганические соединения, которые могут переноситься на значительные расстояния от источника выбросов [17, 18]. Опасность для человека представляют и органические соединения ртути, источником которых могут быть, например, водные организмы (рыба, водоросли) [19]. Связываясь с сульфгидрильными группами белков, ртуть блокирует их функции, нарушая работу отдельных органов и вызывая аллергические реакции. Органические соединения ртути, образуя комплексы с цистеином, способны проходить через гематоэнцефалический барьер и абсорбироваться на миелиновых оболочках нервных окончаний, что вызывает тремор конечностей и затруднение речи [20]. Кроме того, поражаются почки (преимущественно собирательные трубочки) с развитием протеинурии. Неорганическая ртуть при попадании в организм распределяется во всех органах и тканях. Наибольшие ее количества обнаруживаются в печени, наименьшие — в почках, отмечена тенденция к накоплению ртути в волосах [21].

Свинец (Pb) в самородном виде в природе встречается очень редко, в основном его соединения присутствуют в месторождениях совместно с цинком, серебром и медью. Острое отравление свинцом развивается в результате кратковременного интенсивного воздействия, хроническое — в результате продолжительного воздействия низких концентраций. Около 80% свинца, попавшего в организм, депонируется в костной ткани, оставшиеся 20% распределяются в остальных тканях, связываясь с сульфгидрильными группами белков и образуя токсические соединения [14, 17, 19].

Методы диагностики и лечения интоксикации свинцом (сатурнизма) зависят от уровня содержания элемента в крови. В соответствии с концентрацией и временем воздействия на организм человека различают несколько форм отравления. Носительство — это наличие свинца в организме без клинических проявлений при его содержании в крови менее 10 мкг/дл. Легкое отравление

характеризуется изменениями со стороны крови (ретикулоцитозом, базофильной зернистостью эритроцитов), порфиринурией, астеновегетативным синдромом при содержании свинца в крови более 10 мкг/дл и изменениями со стороны крови. Симптомами отравления средней тяжести являются малокровие, токсический гепатит, свинцовая колика, выраженный астеновегетативный синдром при содержании свинца в крови более 50 мкг/дл. Тяжелое отравление проявляется нарастающим малокровием, почечной коликой, энцефалопатией, параличами при уровне свинца в крови более 100 мкг/дл [22].

Лекарственные растения могут накапливать свинец из окружающей среды, поэтому рекомендовано производить заготовку ЛРС в экологически чистых районах вдали от дорог и промышленных предприятий⁷.

Кадмий (Cd) — токсичный ТМ, поражающий преимущественно нервную систему. Основным путем поступления этого элемента в организм человека является курение. Механизм интоксикации кадмием связывают в основном с общим количеством свободных ионов Cd^{2+} [23]. Кадмий проявляет высокую тропность к эндотелию сосудов и вызывает его функциональные изменения [24]. Как и другие ТМ, он может связываться с сульфгидрильными группами белков, что приводит к снижению антиоксидантной защиты организма и развитию оксидативного стресса. Наиболее чувствительным к поражению кадмием органом являются почки — именно в них в течение жизни происходит аккумуляция элемента. Содержание кадмия в ткани почек достигает 20 мг/кг к пожилому возрасту у некурящего и 40 мг/кг у взрослого курящего человека. Употребление пищевых продуктов с высоким содержанием кадмия в течение длительного времени приводит к тяжелым поражениям костно-мышечной системы (например, болезнь итай-итай) [25]. Кадмий провоцирует образование ДНК-белковых сшивок [26], оказывая мутагенный, тератогенный и канцерогенный эффекты. Отмечена тенденция к накоплению кадмия в льна посевного семенах, поэтому необходимо контролировать содержание этого ТМ как в ЛРС, так и в льняном масле⁸.

Мышьяк (As) широко распространен в природе: органические формы мышьяка содержатся преимущественно в живых организмах, неорганические формы — в сточных водах⁹. Органические соединения мышьяка попадают в организм человека при употреблении морепродуктов, мяса птицы, злаков

⁶ ОФС 1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

⁷ Правила сбора и сушки лекарственных растений: сборник инструкций. М.: Медицина; 1985.

⁸ 01/2010:1433 Linseed oil, virgin. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

⁹ Клемпер АВ. Изучение содержания неорганических экотоксикантов в некоторых видах лекарственного растительного сырья Северо-Запада Российской Федерации: дис. ... канд. фарм. наук. СПб.; 2013.

Таблица 1. Токсическое действие тяжелых металлов и мышьяка на организм человека [12, 16–18] и их допустимая суточная экспозиция¹¹

Table 1. Toxic effect of heavy metals and arsenic on the human body [12, 16–18] and Permitted Daily Exposure¹¹

Элемент	Антропогенные источники поступления в окружающую среду	Органы и системы, на которые оказывается токсичное действие	Допустимая суточная экспозиция (при массе тела 50 кг)
Hg	Цветная металлургия, измерительные приборы	Нервная, пищеварительная и иммунная системы, легкие, почки, кожа, глаза	15 мкг
Cd	Аккумуляторные установки	Бронхолегочная, сердечно-сосудистая системы, почки	5 мкг
Pb	Аккумуляторы, сплавы, топливо	Нервная система	10 мкг
Cr	Металлургическая промышленность	Нервная система, кожа и слизистые оболочки	Нет данных
As	Производство стекла, красителей, бумаги, деревообрабатывающая промышленность, стоматологическая практика	Пищеварительная, сердечно-сосудистая системы, глаза	15 мкг (неорганический)

(особенно риса), хлеба. Мышьяк, естественно, присутствующий в пищевых продуктах в органической форме, считается безопасным при уровне 5 мг/кг¹⁰. В окружающей среде элемент присутствует в неорганической форме преимущественно в виде арсената (As^{5+}) и арсенита (As^{3+}). В аэробных условиях преобладает As^{5+} , в анаэробных — As^{3+} , который легче проникает в организм и обладает большей токсичностью. Отравление неорганическими соединениями мышьяка может вызвать боли в желудочно-кишечном тракте, гемолиз эритроцитов, шок, лейкоцеланоз, кератоз, гиперкератоз и др. [18]. Из лекарственных растений накапливают мышьяк бурые водоросли, в частности ламинарии слоевища [27], а также мяты листья [28].

В последние годы особое внимание уделяется нежелательному воздействию на организм человека хрома [17–19].

Хром (Cr) в природе встречается в виде хромосодержащих минералов, таких как хромит. Чрезмерное загрязнение объектов биосферы хромом происходит за счет выбросов химических производств. В окружающей среде он существует в свободном виде, а также в виде Cr^{3+} и Cr^{6+} . Наиболее токсичным соединением является оксид хрома (VI), который обладает высоким окислительным потенциалом и способностью легко проникать через клеточные мембраны, канцерогенными и мутагенными свойствами. В организмах животных он вызывает гиперэкспрессию антиоксидантных ферментов (пероксидазы, каталазы,

глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы), что в дальнейшем приводит к серьезным отклонениям в работе организма (образование язв, псориаз, онкологические заболевания) [12, 16]. В лекарственных растениях хром накапливается преимущественно в тех видах, которые содержат эфирные масла, сапонины, сердечные гликозиды [29].

В таблице 1 представлены обобщенные данные по экотоксикантам, оказывающим воздействие на организм человека.

Лекарственные растения способны поглощать ТМ как из почвы, так и из пылевидных частиц, осевших на поверхности листьев в результате техногенных выбросов в атмосферу, поэтому возможно загрязнение подземных и надземных частей растений, используемых в качестве ЛРС. При повышенном содержании ТМ в почве они вместе с водой проникают в ткани растения, что приводит к накоплению этих элементов¹². Потенциально опасные для здоровья человека экотоксиканты, в том числе ТМ, могут переходить в готовые лекарственные формы при производстве ЛРП и попадать в организм [30, 31]. Нормы содержания ТМ и мышьяка в ЛРС и ЛРП приведены в фармакопеях разных стран — нормативных документах законодательного уровня, которые регламентируют методы анализа и показатели качества фармацевтического сырья и лекарственных препаратов и действуют на территории конкретного государства (табл. 2).

Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что нормы содержания ТМ и мышьяка

¹⁰ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Гл. II. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2011.

¹¹ 2232 Elemental Contaminants in Dietary Supplements. United States Pharmacopeia. USP44—NF39. Rockville, MD; 2020.

¹² Гравель ИВ, Шойхет ЯН, Яковлев ГП. Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.

Таблица 2. Пределы допустимого содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственных растительных препаратах в соответствии с требованиями отечественной и зарубежных фармакопей

Table 2. The limits for heavy metals and arsenic in herbal medicinal products, as given in the Russian and foreign pharmacopoeias

Нормативный документ	Фармакопейная статья/монография	Метод определения	Определяемые металлы	Предельно допустимое содержание
Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд.	Тяжелые металлы ¹³	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	Не более 0,01% В настойках не более 0,001%
	Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ¹⁴	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Pb, Cd, As, Hg	Pb — 6,0 мг/кг Cd — 1,0 мг/кг As — 0,5 мг/кг Hg — 0,1 мг/кг
European Pharmacopoeia, 10th ed.	Herbal drugs ¹⁵ ; Heavy metals in herbal drugs ¹⁶	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As	Pb — maximum 5 ppm Cd — maximum 1 ppm Hg — maximum 0,1 ppm
United States Pharmacopoeia, USP44–NF39	Articles of botanical origin ¹⁷ ; Elemental impurities procedures ¹⁸ ; Elemental contaminants in dietary supplements ¹⁹	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Pb, Cd, Hg, As	As (неорганический) — 2 мкг/г Cd — 0,5 мкг/г Pb — 5 мкг/г Hg (общая) — 1 мкг/г Метилртуть (как Hg) — 0,2 мкг/г
Japanese Pharmacopoeia, 17th ed.	Heavy metals limit test ²⁰	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	5–40 ppm
	Arsenic limit test ²¹	Метод образования окрашенных соединений (полуколичественный)	As	2–10 ppm
Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 2010	Limit test for heavy metals ²²	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	5–40 ppm
	Determination of Lead (Pb), Cadmium (Cd), Arsenic (As), Mercury (Hg) and Copper (Cu) ²³	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Pb, Cd, Hg, Cu, As	Pb — 5 ppm Cd — 0,3 ppm Hg — 0,2 ppm Cu — 20 ppm As — 2 ppm
	Limit test for Arsenic ²⁴	Метод образования окрашенных соединений (полуколичественный)	As	2–10 ppm

¹³ ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

¹⁴ ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

¹⁵ 01/2005:1433 Herbal drugs. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

¹⁶ 01/2008:20427 Heavy metals in herbal drugs. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

¹⁷ 561 Articles of botanical origin. United States Pharmacopoeia. USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

¹⁸ 233 Elemental Impurities Procedures. United States Pharmacopoeia. USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

¹⁹ 2232 Elemental Contaminants in Dietary Supplements. United States Pharmacopoeia. USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

²⁰ 1.07 Heavy Metals Limit Test. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. Tokyo; 2016.

²¹ 1.11 Arsenic Limit Test. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. Tokyo; 2016.

²² IX E, Limit test for heavy metals. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

²³ IX B, Determination of Lead (Pb), Cadmium (Cd), Arsenic (As), Mercury (Hg) and Copper (Cu). Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

²⁴ IX E, Limit test for Arsenic. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

Продолжение табл. 2
Table 2 (continued)

Нормативный документ	Фармакопейная статья/монография	Метод определения	Определяемые металлы	Предельно допустимое содержание
Индийская фармакопея 7 издания	Limit test for heavy metals ²⁵	Сульфидный метод (полуколичественный)	Суммарное содержание тяжелых металлов	10–30 ppm
Фармакопея Евразийского экономического союза	Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ²⁶	Атомно-абсорбционная спектроскопия	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As	Pb — 6,0 мг/кг Cd — 1,0 мг/кг As — 0,5 мг/кг Hg — 0,1 мг/кг

в ЛРП являются общими как для препаратов, так и для сырья. По требованиям некоторых фармакопей определение содержания ТМ и мышьяка рекомендовано проводить полуколичественным методом, что не позволяет оценить содержание каждого из токсичных элементов по отдельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ данных литературы показал, что токсичные элементы накапливаются в лекарственных растениях в результате загрязнения окружающей среды. Нормирование качества ЛРП по содержанию ТМ и мышьяка является обязательным и регламентируется требованиями национальных и региональных фармакопей. Тем не менее в фармакопеях Индии и Японии присутствуют только полуколичественные методы определения ТМ и мышьяка, а по требованиям фармакопей Российской Федерации и Китая допустимо использование как полуколичественных, так и количественных методов. Возможности полуколичественных методов не всегда позволяют обеспечить достоверную оценку содержания ТМ и мышьяка в пределах ниже допустимого безопасного уровня их поступления в организм. В связи с этим необходима разработка единых подходов к анализу содержания ТМ и мышьяка в ЛРП с целью гармонизации требований фармакопей различных государств, а также разработка отдельных норм содержания этих веществ для ЛРП. При составлении частных фармакопейных статей на ЛРП целесообразно рекомендовать производителям для определения наиболее токсичных элементов использование атомно-абсорбционной спектроскопии как количественного метода анализа.

Исследования по изучению зависимости между содержанием токсичных элементов в сырье и в лекарственных препаратах на его основе, а также разработка норм содержания наиболее токсичных тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах продолжают. Использование результатов этих исследований позволит не только

реализовать принцип сквозной стандартизации (от сырья к препарату), но и уменьшить риск избыточного поступления токсичных веществ в организм при применении ЛРП.

Вклад авторов. *М. С. Галенко* — сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание и редактирование текста статьи, работа с табличными материалами, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; *И. В. Гравель* — написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Н. Ю. Вельц* — сбор и систематизация данных научной литературы, участие в разработке дизайна исследования; *Р. Н. Аляутдин* — критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. *Marta S. Galenko*—collection, analysis, and systematisation of scientific literature data, writing and editing of the text, preparation of tables, carrying responsibility for all aspects of the study related to the reliability of the data; *Irina V. Gravel*—writing of the text, revision of the contents, approval of the final version of the paper for publication; *Natalia Yu. Velts*—collection and systematisation of scientific literature data, participation in the development of the study design; *Renad N. Alyautdin*—revision of the contents, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project № 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Р. Н. Аляутдин является главным редактором журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Renad N. Alyautdin is the Editor-in-Chief of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

²⁵ Limit test for heavy metals. Indian Pharmacopoeia. 7th ed. Ghaziabad; 2015.

²⁶ ОФС 2.1.4.21 Тяжелые металлы и мышьяк лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Фармакопея ЕАЭС. М.; 2021.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганопольский ВП, Ятманов АН, Шабанов ПД. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. [Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolsky VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* = *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>
2. Bhardwaj S, Verma R, Gupta J. Challenges and future prospects of herbal medicine. *Int Res Med Health Sci*. 2018;1(1):12–5.
3. Бойко НН, Бондарев АВ, Жилыкова ЕТ, Писарев ДИ, Новиков ОО. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):30–8. [Boyko NN, Bondarev AV, Zhilyakova ET, Pisarev DI, Novikov OO. Phytodrugs, analysis of Russian Federation pharmaceutical market. *Nauchnyy rezul'tat. Medicina i farmaciya* = *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):30–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38>
4. Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими средствами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):48–52. [Shikh EV, Bulaev VM, Demidova OA, Sokova EA. Interactions of bioactive substances in herbal medicinal products with other pharmacotherapeutics. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):48–52 (In Russ.)]
5. Чуппин АВ, Листов СА, Филиппова НВ, Петров НВ. Влияние антропогенных факторов на лекарственное сырье: наукометрический анализ исследований. В кн.: *Экологические аспекты в фармации*. Тезисы докладов. М.; 1990. С. 81. [Chuppin AV, Listov SA, Filippova NV, Petrov NV. Influence of anthropogenic factors on medicinal raw materials: scientometric analysis of research. In: *Ecological aspects in pharmacy*. Theses. Moscow; 1990. P. 81 (In Russ.)]
6. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Швецова ЮН, Лутцева АИ. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов и мышьяка в различных лекарственных формах растительных препаратов российского фармацевтического рынка. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):41–50. [Shchukin VM, Kuz'mina NE, Shvetsova YuN, Luttseva AI. Comparative analysis of heavy metal and arsenic content in various herbal dosage forms marketed in Russia. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):41–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-41-50>
7. Миронов АН, Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Корсун ЛВ, Мочикина ОА. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(2):52–6. [Mironov AN, Sakaeva IV, Sakanyan EI, Korsun LV, Mochikina OA. Current approaches to standardization of herbal substances. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(2):52–6 (In Russ.)]
8. Акамова АВ, Немятых ОД, Наркевич ИА. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):276–80. [Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multiple view marketing analysis of the Russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = *Drug Development and Registration*. 2017;(4):276–80 (In Russ.)]
9. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res*. 2016;30(5):691–700. <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
10. Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.: Практическая медицина; 2013. [Bulaev VM, Shikh EV, Sychev DA. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013 (In Russ.)]
11. Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Малкина ЮК, Лякина МН, Постойок НА. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(1):35–9. [Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Malkina YuK, Lyakina MN, Postoyuk NA. Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(1):35–9 (In Russ.)]
12. Filipiak-Szok A, Kurzawa M, Szlyk E. Determination of toxic metals by ICP-MS in Asiatic and European medicinal plants and dietary supplements. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:54–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.10.008>
13. Rahman Z, Singh VP. Bioremediation of toxic heavy metals (THMs) contaminated sites: concepts, applications and challenges. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(22):27563–81. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08903-0>
14. Черных НА, Баева ЮИ. Тяжелые металлы и здоровье человека. *Вестник РУДН*. 2004;(1):125–34. [Chernykh NA, Baeva YuI. Heavy metals and person health. *Vestnik RUDN* = *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia*. 2004;(1):125–34 (In Russ.)]
15. Levander OA, Cheng L, eds. *Micronutrient interactions: Vitamins, minerals, and hazardous elements*. New York: New York Academy of Sciences; 1980.
16. Рысбекова НН, Нурмухамбетов АН, Балабекова МК, Аканов АА. Металлотионеины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов. *Вестник КазНМУ*. 2014;(1):298–303. [Ryspekova NN, Nurmuhambetov AN, Balabekova MK, Akanov AA. Metallothioneins and their role in adaptation to the action of damaging factors. *Vestnik KazNMU* = *Bulletin of KazNMU*. 2014;(1):298–303 (In Russ.)]
17. Pratush A, Kumar A, Hu Z. Adverse effect of heavy metals (As, Pb, Hg, and Cr) on health and their bioremediation strategies: a review. *Int Microbiol*. 2018;21(3):97–106. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0012-3>
18. Kumar N, Kulsoom M, Shukla V, Kumar D, Kumar PS, Tiwari J, Dwivedi N. Profiling of heavy metal and pesticide residues in medicinal plants. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(29):29505–10. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2993-z>
19. Yang CM, Chien MY, Chao PC, Huang CM, Chen CH. Investigation of toxic heavy metals content and estimation of potential health risks in Chinese herbal medicine. *J Hazard Mater*. 2021;412:125142. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125142>
20. Simmons-Willis TA, Koh, AS, Clarkson TW, Ballatori N. Transport of a neurotoxicant by molecular mimicry: the methylmercury-L-cysteine complex is a substrate for human L-type large neutral amino acid transporter (LAT) 1 and LAT2. *Biochem J*. 2002;367:239–46. <https://doi.org/10.1042/bj20020841>
21. Шинетова ЛЕ, Бекеева СА. Современные представления о влиянии различных форм ртути на организм. *Вестник КазНМУ*. 2017;(1):370–4. [Shinetova LE, Bekeeva SA. Current understanding of the effects of various forms of mercury on the body. *Vestnik KazNMU* = *Bulletin of KazNMU*. 2017;(1):370–4 (In Russ.)]
22. Кошкина ВС, Котляр НН, Котельникова ЛВ, Долгушина НА. Клинико-токсикологическая характеристика свинца и его соединений. *Медицинские новости*. 2013;(1):20–5. [Koshkina VS, Kotlyar NN, Kotelnikova LV, Dolgushina NA. Clinical and toxicological properties of lead and its compounds. *Meditsinskie novosti* = *Medical News*. 2013;(1):20–5 (In Russ.)]
23. Островская СС. Токсические эффекты кадмия. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;3(2):33–7. [Ostrovskaya SS. Toxic effects of cadmium. *Visnyk problem biologii i meditsini* = *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2014;3(2):33–7 (In Russ.)]
24. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood*. 2008;111(11):5271–81. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-078204>

25. Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ Res.* 2006;99(7):692–705. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000243586.99701.cf>
26. Осипов АН, Сыпин ВД. Влияние ионов тяжелых металлов на ДНК-белковые сшивки в клетках головного мозга облученных мышей. В кн.: *II Съезд биофизиков России. Тезисы докладов.* Т. 3. М.; 1999. С. 827. [Osipov AN, Sypin VD. Effect of heavy metal ions on DNA-protein cross-links in brain cells of irradiated mice. In: *II Congress of Biophysicists of Russia. Theses.* Vol. 3. Moscow; 1999. P. 827 (In Russ.)]
27. Шукин ВМ, Кузьмина НЕ, Ерина АА, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов, алюминия и мышьяка в бурых водорослях различного происхождения. *Химико-фармацевтический журнал.* 2018;52(7):30–6. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-7-30-36> [Shchukin VM, Kuz'mina NE, Erina AA, Yashkir VA, Merkulov VA. Comparative analysis of the content of heavy metals, aluminium and arsenic in brown algae of various origins. *Pharm Chem J.* 2018;52(7):627–34] <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1872-8>
28. Шукин ВМ, Жигилей ЕС, Ерина АА, Швецова ЮН, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Валидация методики определения ртути, свинца, кадмия и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на его основе методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Химико-фармацевтический журнал.* 2020;54(9):57–64. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-57-64> [Shchukin VM, Zhigilev ES, Erina AA, Shvetsova YuN, Kuz'mina NE, Luttseva AI. Validation of an ICP-MS method for the determination of mercury, lead, cadmium, and arsenic in medicinal plants and related drug preparations. *Pharm Chem J.* 2020;54(9):968–76] <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02306-8>
29. Ловкова МЯ, Рабинович АМ, Пономарева СМ, Бузук ГН, Соколова СМ. Почему растения лечат. М.: Наука, 1990. [Lovkova MYa, Rabinovich AM, Ponomareva SM, Buzuk GN, Sokolova SM. *Why plants are treated.* Moscow: Nauka, 1990 (In Russ.)]
30. Sarma H, Deka S, Deka H, Saikia RR. Accumulation of heavy metals in selected medicinal plants. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2011;214:63–86. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0668-6_4
31. Пелихович ЮВ, Бегдай ИВ, Харин КВ, Цесарь ТА. Аккумуляция тяжелых металлов в лекарственных растениях и оценка рисков при их употреблении. *Наука. Инновации. Технологии.* 2020;4:171–83. [Pelikhovich YuV, Begday IV, Kharin KV, Tsesar TA. Heavy metal accumulation in medicinal plants and risk assessment. *Nauka. Innovatsii. Tekhnologii = Science. Innovations. Technologies.* 2020;4:171–83 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Галенко Марта Сергеевна. Marta S. Galenko. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор. Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. Natalia Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Аляутдин Ренат Николаевич, д-р мед. наук, профессор. Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>

Статья поступила 12.04.2021

После доработки 25.05.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 12 April 2021

Revised 25 May 2021

Accepted for publication 21 June 2021

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Фармакопея Евразийского экономического союза (ЕАЭС)

1 марта 2021 г. введена в действие Фармакопея ЕАЭС. Этот нормативный документ стал основой единого подхода к оценке качества лекарственных средств для государств – членов Союза. Согласно перечню мировых фармакопей, который ведется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Фармакопея ЕАЭС является второй региональной фармакопеей в мире. Производителям лекарственных препаратов, ранее зарегистрированных на общем рынке Союза, предоставлен 5-летний срок – до 1 января 2026 г. – для приведения нормативных документов по качеству лекарственных средств в соответствие с Фармакопеей ЕАЭС.

В первую часть первого тома Фармакопеи ЕАЭС включено 157 гармонизированных общих фармакопейных статей, содержащих сведения о применении фармакопейного анализа и его методиках, методах биологических и микробиологических испытаний, реактивах, приборах и аппаратах для анализа качества как уже находящихся на фармацевтическом рынке, так и новых разрабатываемых лекарственных средств.

Фармакопейные статьи гармонизированы с ведущими фармакопеями мира, что позволит отечественным и зарубежным фармацевтическим производителям и контролирующим органам государств ЕАЭС применять единые подходы к оценке качества лекарственных препаратов и облегчит вывод фармацевтической продукции ЕАЭС на зарубежные рынки.

По материалам сайта Евразийской экономической комиссии от 12.08.2020.

<http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LSMI/Pages/pharmacopoeia.aspx>