

Определение содержания элементных примесей в желатиновых капсулах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

В.М. Щукин , Н.Е. Кузьмина, О.А. Матвеева, Ю.Н. Швецова, Е.С. Жигилей

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

✉ Щукин Виктор Михайлович schukin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Желатиновые капсулы являются незаменимой лекарственной формой для многих препаратов. Контроль качества желатиновых капсул проводят в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Капсулы» Государственной Фармакопеи Российской Федерации. В ней не предусмотрено нормирование содержания элементных примесей, поскольку по этому показателю контролируют качество исходного сырья. Однако дополнительными источниками примесей могут быть используемые при производстве желатиновых капсул оборудование и вспомогательные компоненты. Предварительный скрининг содержания элементов в желатиновой оболочке позволит оценить необходимость нормирования в них элементных примесей.

ЦЕЛЬ. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой элементов, вносящих наибольший вклад в контаминацию желатиновых капсул, для формирования перечня нормируемых элементов и установления пределов их содержания с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве объектов исследования использованы 18 образцов твердых капсул из желатина российских и зарубежных производителей. Элементный анализ был проведен методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Agilent 7900 (Agilent Technologies).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Содержание As, Ba, Co, Cr, Cu, Li, Mo, Ni, Pb, Sb, V не превышало установленные в отечественной фармакопее значения суточных предельно допустимых концентраций элементов при пероральном поступлении лекарственного средства в организм. Элементы Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, Tl не были обнаружены ни в одном из образцов в установленных пределах обнаружения. Содержание Fe в 67% образцов желатиновых капсул превышало основанную на принципе безвредности предельно допустимую концентрацию этого элемента в медицинском желатине.

ВЫВОДЫ. Наибольший вклад в контаминацию желатиновых капсул вносят Al, Fe, Mn, Zn, что целесообразно учитывать при формировании перечня нормируемых элементов. Для этих элементов не установлены значения предельно допустимого суточного воздействия, что затрудняет оценку рисков их негативного воздействия при попадании в организм вместе с желатиновыми капсулами.

Ключевые слова: желатиновые капсулы; медицинский желатин; элементный состав примесей; нормирование содержания; оценка рисков; масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой; скрининг содержания элементов

Для цитирования: Шукин В.М., Кузьмина Н.Е., Матвеева О.А., Швецова Ю.Н., Жигилей Е.С. Определение содержания элементарных примесей в желатиновых капсулах методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(2):230–240. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-230-240>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Determination of Elemental Impurities in Gelatine Capsules by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

Viktor M. Shchukin✉, Natalia E. Kuz'mina, Oksana A. Matveeva, Yulia N. Shvetsova, Evgeniya S. Zhigilei

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

✉ Viktor M. Shchukin shchukin@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Gelatine capsules are an essential dosage form used for many medicinal products. Gelatine capsules are subject to quality control in accordance with the requirements of the general monograph on capsules of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. This monograph does not standardise the content of elemental impurities, as these impurities are controlled at the raw material level. However, the equipment and excipients used in the production of gelatine capsule shells may be additional sources of impurities. Preliminary screening for chemical elements will help to assess the need for limiting elemental impurities in gelatine capsule shells.

AIM. This study aimed to identify the chemical elements that contribute to gelatine capsule shell contamination the most by inductively coupled plasma mass spectrometry, to list the elements requiring specification, and to limit their content from a risk-based pharmaceutical quality control perspective.

MATERIALS AND METHODS. The study used 18 samples of hard gelatine capsules by different national and international manufacturers. The elemental analysis was performed using an Agilent 7900 inductively coupled plasma mass spectrometer (Agilent Technologies).

RESULTS. The As, Ba, Co, Cr, Cu, Li, Mo, Ni, Pb, Sb, and V content in gelatine capsule shells did not exceed the permitted daily exposure (PDE) thresholds for oral dosage forms specified in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, or Tl were not detected in any of the samples within the established detection limits. The Fe content in 67% of the tested shell samples was above the safety-based PDE for medical gelatine.

CONCLUSIONS. The greatest contributors to gelatine capsule shell contamination are Al, Fe, and Zn. The lack of established PDE thresholds for these elements presents a challenge in assessing the risks of adverse effects associated with ingesting these elements with gelatine capsules.

Keywords: gelatine capsules; medical gelatine; elemental impurity composition; content standardisation; risk assessment; inductively coupled plasma mass spectrometry; elemental content screening

For citation: Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Matveeva O.A., Shvetsova Yu.N., Zhigilei E.S. Determination of elemental impurities in gelatine capsules by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(2):230–240. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-12-2-230-240>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Желатин представляет собой очищенный белок, который получают неполным гидролизом (щелочным, кислотным, ферментативным или термическим) животного коллагена (включая рыбий и птичий). Желатин широко применяется в фармацевтической промышленности как основа лечебно-профилактических средств, имплантируемых медицинских изделий, лекарственных форм и др. [1, 2]. Желатиновые капсулы являются незаменимой лекарственной формой для многих препаратов. Объем мирового рынка желатиновых полых капсул в 2022 г. составил 2187 млн долларов США, и ожидается, что в 2031 г. он достигнет 3783,64 млн долларов США¹. Преимуществом желатиновых капсул является их высокая биодоступность из-за быстрого набухания и растворения в желудочно-кишечном тракте. Биополимерная оболочка желатиновых капсул достаточно быстро освобождает действующее вещество, обеспечивая его полноценное всасывание. Сам желатин легко и быстро усваивается даже при тяжелых нарушениях функций желудочно-кишечной системы человека [2].

Одним из показателей качества желатиновых капсул является содержание в них элементных примесей. В настоящее время в контроле содержания элементных примесей в лекарственных средствах (ЛС) наблюдается тенденция перехода от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малого риска возникновения негативных эффектов. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (далее – ГФ РФ XV) нормированию содержания в любом компоненте ЛС подлежат элементные примеси 1-го класса опасности (Cd, Pb, As, Hg), а также элементы, присутствующие в ЛС в количествах, способных вызвать негативное воздействие на здоровье человека при потреблении суточной терапевтической дозы ЛС². В рамках риск-ориентированной стратегии контроля качества ЛС перечень нормируемых элементов определяется на основе предварительного скрининга содержания элементов в нем. В соответствии

с рекомендациями Международного Совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) элемент включается в перечень нормируемых, если его содержание в лекарственном средстве превышает 30% от значения предельно допустимого суточного воздействия (Permitted Daily Exposure, PDE)³. Для определения перечня элементов, содержание которых в желатиновых капсулах необходимо нормировать из-за риска возникновения негативных эффектов, актуально определить уровень контаминации желатиновых капсул различными элементами и сравнить его с количественными параметрами допустимых рисков. Следует отметить, что источником элементных примесей в желатиновых капсулах может быть как исходный медицинский коллаген, так и используемые в технологическом процессе производства желатиновых капсул оборудование, вода, консерванты, пластификаторы, красители и другие добавки⁴ [3].

Наиболее перспективным фармакопейным методом элементного анализа является метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС). Данный метод обладает широким динамическим диапазоном и низким пределом обнаружения большинства элементов периодической системы Д.И. Менделеева⁵.

Цель работы — определение методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой элементов, вносящих максимальный вклад в контаминацию желатиновых капсул, для формирования перечня нормируемых элементов и установления пределов их содержания с позиции риск-ориентированной стратегии контроля качества лекарственных средств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использованы образцы 18 твердых капсул из желатина производства Emcure Pharmaceuticals Ltd, Индия (1–3), Lonza Group Ltd, Франция (4, 5), Capsugel Belgium NV, Бельгия (6–14), ACG Lukaps

¹ Gelatin empty capsules market size, share, growth and industry analysis by type (hard gelatin, soft gelatin and gelatin empty capsules), by application (pharmaceuticals, food and other), and regional forecasts to 2031. Report ID: BRI104939. Business research insights. 2024. <https://www.businessresearchinsights.com/market-reports/gelatin-empty-capsule-market-104939>

² ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2020.

⁴ ОФС.1.4.1.0005 Капсулы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ ОФС.1.2.1.1.0015 Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

d.o.o., Хорватия (15, 16), ООО «Артлайф», Россия (17, 18).

Определяли содержание элементов, подлежащих учету при оценке рисков в соответствии с ОФС «Элементные примеси» ГФ РФ XV (Ag, As, Au, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Hg, Ir, Li, Mo, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Rh, Sb, Se, Sn, Tl, V), а также эссенциальных элементов, которые согласно данным литературы входят в состав желатина (Fe, Mn, Zn) [4, 5]. Содержание As, Cr, Fe и Zn подлежит нормированию в медицинском желатине в соответствии с требованиями российской фармакопеи⁶. Дополнительно в список определяемых элементов включили Al, так как он обладает сходной с тяжелыми металлами биохимической моделью токсичности [6].

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: пероксид водорода (30%, Merck), кислота азотная 69% (Ultrapure, Scharlau), кислота хлористоводородная (ос.ч. 26-4, 37%, ООО ТД «ХИММЕД»), мультиэлементный стандартный раствор 2А с аттестованным значением 10 ppm (Ag, Al, As, Ba, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Ni, Pb, Se, Tl, V, Zn, Agilent Technologies, кат. № 8500-6940), стандартные моноэлементные растворы Au (кат. № CGAU1), Bi (кат. № CGBI1), Ir (кат. № CGIR1), Mo (кат. № CGMO1), Pt (кат. № CGPT1), Sb (кат. № CGSB1), Sn (кат. № CGSN1) производства Inorganic Ventures, Rh (кат. № 100044-2-250, High-Purity Standards), Os (кат. № 1.70338.0100, Merck), Ge (кат. № 839265), Pd (кат. № 874100) производства Central Drug House (P) Ltd, с аттестованными значениями 1000 ppm, стандартный раствор Hg с аттестованным значением 10 ppm (кат. № 9300253, PerkinElmer), вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q Integral 3 (Millipore).

Навески проб отбирали на электронных аналитических весах XPE205DR (Mettler Toledo AG, свидетельство о поверке № C-EEE/25-10-2023/2903554806 от 25/10/2023). При минерализации образцов использовали систему микроволновой подготовки проб ETHOS UP (Milestone).

Элементный анализ проводили по валидированной методике определения содержания тяжелых металлов в компонентах ЛС методом ИСП-МС [7] с помощью масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7900 (Agilent Technologies, свидетельство о поверке № C-MA/24-11-2023/300649121 от 24.11.2023).

Пробоподготовку проводили следующим образом: 0,2 г (точная навеска) испытуемого об-

разца помещали в сосуд для микроволнового разложения, добавляли 1 мл кислоты азотной концентрированной, 0,25 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, 0,5 мл 30% H₂O₂, 3,5 мл воды деионизованной, осторожно перемешивали и помещали в микроволновую печь. Проводили минерализацию по программе, приведенной в *таблице 1*.

Полученные после микроволнового разложения растворы фильтровали в мерные колбы объемом 50 мл через фильтр беззольный для удаления оксида титана, который используется как краситель в некоторых образцах желатина. Затем доводили объем раствора до метки водой деионизованной и перемешивали. Параметры ИСП-МС эксперимента: мощность высокочастотного генератора плазмы – 1550 Вт, поток плазменного газа (аргон) – 15 л/мин, поток газа распылителя (аргон) – 1,0 л/мин, скорость подачи пробы – 0,10 об/мин, количество повторностей – 5, время интегрирования – 0,1 с. Для минимизации полиатомных наложений в реакционно-столкновительную ячейку масс-спектрометра с индуктивно-связанной плазмой подавали гелий со скоростью 4 мл/мин. Количественное определение содержания элементов осуществляли, фиксируя интенсивности сигналов по следующим атомным единицам массы (а.е.м.): Li – 7, Al – 27, V – 51, Cr – 52, Mn – 55, Fe – 57, Co – 59, Ni – 60, Cu – 63, Zn – 66, As – 75, Se – 78, Mo – 95, Rh – 103, Pd – 105, Ag – 107, Cd – 111, Sn – 118, Sb – 121, Ba – 137, Os – 189, Ir – 193, Pt – 195, Au – 197, Hg – 202, Tl – 205, Pb – 208. Выбор изотопов проводили в соответствии с таблицей распространенных полиатомных наложений, приведенной в Методических указаниях по определению

Таблица 1. Программа минерализации образцов желатиновых капсул

Table 1. Mineralisation programme for gelatine capsule samples

Этап <i>Step</i>	Время, мин <i>Time, min</i>	Температура, °C <i>Temperature, °C</i>
1	15	20
2	15	20–150
3	10	150
4	30	150–20

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

⁶ ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

химических элементов в биологических средах и препаратах методом ИСП-МС⁷. Для отслеживания дрейфа приборных параметров использовали внутренние стандарты (Bi и Ge). Для оценки значений пределов обнаружения (ПО) анализируемых элементов использовали холостую пробу. Величины ПО рассчитывали по формуле⁸:

$$ПО = 3,3S/b, \quad (1)$$

где S — стандартное отклонение аналитического сигнала; b — тангенс угла наклона калибровочной прямой.

Значение S/b определяется программным обеспечением прибора автоматически как величина концентрации, эквивалентная уровню фона (background equivalent concentration, BEC). Для подтверждения правильности результатов измерения определяемых концентраций с помощью методики [7] оценили открываемость элементов (Z_i) на уровне 6 ПО, что соответствует удвоенному значению предела количественного определения, 2 ПКО. Значения Z_i определяли на модельной смеси, приготовленной на основе холостой пробы с добавлением

соответствующих стандартных образцов элементов. Определенные значения ПО и Z_i приведены в *таблице 2*.

В соответствии с фармакопейными требованиями открываемость примесных элементов методом ИСП-МС должна составлять 80–120% от теоретического значения⁹. Представленные в *таблице 2* величины Z_i удовлетворяют этому требованию, следовательно, используемая методика характеризуется приемлемой правильностью.

Для расчета концентраций применяли метод калибровочной кривой. Для каждого из образцов за результат измерения брали усредненное значение, полученное от трех параллельных проб, с указанием двухстороннего доверительного интервала для вероятности 0,95. Двухсторонний доверительный интервал рассчитывали по ГОСТ Р 50779.22-2005¹⁰ с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 с установленным пакетом «Анализ данных». При представлении экспериментальных данных руководствовались требованиями ГОСТ Р 8.736-2011 «Методы обработки результатов измерений. Основные положения».

Таблица 2. Пределы обнаружения (ПО) и открываемость (Z_i) анализируемых элементов

Table 2. Limits of detection (LOD) and recovery (Z_i) for analysed elements

Элемент <i>Element</i>	ПО, ppb <i>LOD, ppb</i>	Z_i , %	Элемент <i>Element</i>	ПО, ppb <i>LOD, ppb</i>	Z_i , %
Li	0,648	103,0	Pd	0,498	94,2
Al	7,28	93,3	Ag	0,055	91,8
V	0,026	96,1	Cd	0,010	96,0
Cr	0,525	95,5	Sn	3,47	101,9
Mn	0,369	90,1	Sb	0,030	102,5
Fe	198	110,3	Ba	0,789	103,2
Co	0,019	102,6	Os	0,035	93,2
Ni	0,130	112,3	Ir	0,002	102,2
Cu	1,11	92,4	Pt	0,034	104,6
Zn	9,97	98,6	Au	0,087	98,3
As	0,125	94,0	Hg	0,068	103,9
Se	21,78	94,2	Tl	0,021	101,1
Mo	0,018	112,2	Pb	0,080	119,8
Rh	0,010	98,8			

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

⁷ МУК 4.1.1483-03 Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой. Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2003.

⁸ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁹ ОФС.1.1.2.55. Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Ч. 1. М.: Евразийская экономическая комиссия; 2023.

¹⁰ ГОСТ Р 50779.22-2005. Статистические методы. Статистическое представление данных. Точечная оценка и доверительный интервал для среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения содержания определяемых элементов в анализируемых образцах твердых желатиновых капсул представлены в таблице 3. В нее не включены элементы, которые не были обнаружены ни в одном из испытываемых образцов на уровне выше значений ПО (Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, Tl). Отсутствие в составе желатиновых капсул элементов-катализаторов (Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Tl) было ожидаемо, так как катализаторы не используются при производстве желатиновых капсул. Из элементов 1-го класса опасности¹¹, которые характеризуются высокой токсичностью независимо от пути введения препарата, во всех желатиновых капсулах обнаружен Pb (0,101–0,298 ppm) и в 78% капсул — As (0,015–0,073 ppm).

Следует отметить, что представленные в литературе данные о содержании токсичных элементов в желатиновых капсулах очень противоречивы. Например, в работе [8] уровень содержания As, Hg, Cd, Pb в 48 изученных образцах капсул китайского производства (0,0628–0,421 (Pb), 0,017–0,142 (As), 0,001–0,02 (Cd), 0,001–0,032 ppm (Hg)) соответствовал полученным нами результатам. В то же время в публикации [9] диапазон содержания токсичных элементов в 41 образце желатиновых капсул составил 0,0628–7,05 (Pb), 0,13–14,92 (As), 0,0–0,177 ppm (Cd). При этом максимальное содержание As в желатиновых капсулах почти в 15 раз превысило норму, установленную требованиями ГФ РФ для этого элемента в медицинском желатине¹². Содержание Pb и Cd не нормируется в ГФ РФ, однако нормы для этих элементов предусмотрены ГОСТом на медицинский желатин: 0,03 ppm (Cd) и 2 ppm (Pb)¹³. Максимальное содержание Pb в исследовании [9] превышает норму ГОСТа в 3,5 раза, а Cd — в 5,9 раза.

Необходимо подчеркнуть, что контроль качества желатиновых капсул в Российской Федерации в настоящее время осуществляется в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи (ОФС) «Капсулы»¹⁴, которая не предусматривает нормирование содержания элементных примесей в них. Предполагается, что при производстве желатиновых капсул проводится входной контроль исходного сы-

рья — желатина в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV и ГОСТ. В связи с этим целесообразно проанализировать диапазон содержания элементов 1-го класса опасности в желатине и коллагене.

Первые данные о содержании этих элементов в желатине, полученные методом ИСП-МС, относятся к 1980 г. Авторы исследования [5] изучали жидкие продукты неполного кислотного гидролиза 8 образцов желатина. Содержание токсичных элементов в них составило 0,0033–0,0265 (Cd), 0,008–0,12 (As), 0,0165–0,136 ppm (Pb). В публикации 2018 г. [10] был обобщен элементный анализ методом ИСП-МС 9 образцов коллагена 8 различных производителей и установлен следующий диапазон концентраций: 0,01–0,31 (Pb), 0–0,02 (As), 0–0,02 ppm (Hg), Cd не обнаружен. В 2021 г. национальная неправительственная организация Clean Label Project (США) представила информацию о содержании Hg, Pb, Cd и As в 30 пищевых продуктах и биодобавках на основе коллагена¹⁵. В 34% анализируемых объектов была обнаружена Hg на уровне ниже предела количественного определения (8 ppb), в 64% — As (от 0,009 до 0,235 ppm), в 37% — Pb (от 0,009 до 0,079 ppm), в 17% — Cd (от 0,013 до 0,224 ppm). В работе 2023 г. [11] авторы анализировали содержание элементов 1-го класса опасности в 10 образцах коллагена (животного и рыбьего) и не обнаружили Hg, Pb и As ни в одном из них. В то же время Cd был обнаружен как в животном, так и в рыбьем коллагене в количествах 0,183–0,278 и 0,152–0,288 ppm соответственно. Сравнительный анализ данных о содержании токсичных элементов 1-го класса опасности в желатине и коллагене, полученных в период 1980–2023 гг., свидетельствует о том, что уровень контаминации желатина и коллагена As, Pb, Cd и Hg низкий. Можно предположить, что обнаруженные авторами [9] в большом количестве Pb, As и Cd в китайских желатиновых капсулах не из исходного сырья, а были внесены в процессе производства.

Из элементов 2-го и 3-го классов опасности наибольший интерес представляют элементы — потенциальные канцерогены. К ним относятся Cr, для которого имеются безусловные доказательства опасности возникновения

¹¹ ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопей Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹² ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопей Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

¹³ ГОСТ 23058-89 Желатин-сырье для медицинской промышленности.

¹⁴ ОФС.1.4.1.0005 Капсулы. Государственная фармакопей Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁵ The True Content and Faces behind America's Best-Selling Collagen. Organic Consumers Association; 2020. https://organicconsumers.org/wp-content/uploads/2020/05/collagen_white_paper.pdf

Таблица 3. Содержание анализируемых элементов в твердых желатиновых капсулах
Table 3. Content of analysed elements in hard gelatine capsules

№ об- раза Sample No.	Содержание элементов, ppm Element content, ppm														
	Li	Al	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	As	Mo	Sb	Ba	Pb
1	0,116± 0,006	15,5± 0,5	0,827± 0,033*	0,578± 0,023	1,81± 0,07	1960± 59	0,129± 0,005	0,547± 0,022	4,80± 0,19	1,29± 0,05	h/o nd	0,113± 0,004	h/o nd	0,378± 0,015	0,298± 0,011
2	0,124± 0,005	5,27± 0,21	0,260± 0,010	0,764± 0,005	5,92± 0,10	1757± 29	0,047± 0,001	0,247± 0,005	3,38± 0,14	1,72± 0,07	h/o nd	0,046± 0,002	h/o nd	0,345± 0,017	0,169± 0,007
3	h/o nd	4,56± 0,18	0,312± 0,012	0,621± 0,012	9,44± 0,24	2026± 61	0,059± 0,003	0,336± 0,013	4,06± 0,16	1,88± 0,08	h/o nd	0,041± 0,001	h/o nd	0,389± 0,019	0,197± 0,006
4	h/o nd	3,14± 0,13	0,115± 0,006	0,240± 0,010	0,575± 0,023	18,5± 0,6	h/o nd	0,096± 0,005	3,60± 0,14	1,31± 0,05	h/o nd	0,054±0 ,002	h/o nd	0,250± 0,013	0,139± 0,006
5	h/o nd	6,00± 0,24	0,095± 0,005	0,258± 0,010	0,338± 0,014	8,9± 0,4	0,0030± 0,0001	0,234± 0,009	7,80± 0,31	3,27± 0,13	0,073± 0,004	0,096± 0,005	0,018± 0,001	0,201± 0,004	0,144± 0,005
6	h/o nd	5,36± 0,21	0,126± 0,001	0,201± 0,008	6,62± 0,41	1054± 17	0,022± 0,001	0,202± 0,008	4,68± 0,12	4,01± 0,16	0,056± 0,001	0,073± 0,004	0,0060± 0,0003	0,130± 0,005	0,101± 0,003
7	h/o nd	4,87± 0,24	0,138± 0,001	0,207± 0,008	6,41± 0,15	1293± 36	0,021± 0,001	0,213± 0,009	7,41± 0,30	9,0± 0,4	0,053± 0,002	0,071± 0,003	0,022± 0,001	0,180± 0,007	0,103± 0,001
8	h/o nd	4,88± 0,15	0,141± 0,007	0,183± 0,007	0,590± 0,024	2794± 35	0,019± 0,001	0,149± 0,006	5,48± 0,22	4,27± 0,17	0,060± 0,003	0,057± 0,001	0,017± 0,001	0,200± 0,008	0,103± 0,003
9	h/o nd	4,63± 0,17	0,101± 0,004	0,220± 0,009	0,277± 0,011	5,01± 0,20	0,0020± 0,0001	0,362± 0,014	4,31± 0,17	2,23± 0,09	0,048± 0,001	0,063± 0,002	0,034± 0,002	0,141± 0,006	0,105± 0,005
10	h/o nd	2,49± 0,12	0,087± 0,002	0,280± 0,011	1,31± 0,05	2488± 39	0,024± 0,001	0,087± 0,004	7,38± 0,30	3,82± 0,15	0,040± 0,001	0,0110± 0,0006	0,010± 0,001	0,260± 0,010	0,135± 0,004
11	h/o nd	1,83± 0,09	0,038± 0,001	0,266± 0,011	12,16± 0,33	3512± 49	0,046± 0,002	0,114± 0,005	8,42± 0,34	3,89± 0,16	0,022± 0,001	0,015± 0,001	0,0050± 0,0003	0,277± 0,011	0,150± 0,006
12	h/o nd	7,01± 0,21	0,056± 0,003	0,250± 0,010	29,60± 0,23	3798± 103	0,081± 0,004	0,077± 0,004	7,62± 0,30	5,28± 0,21	0,036± 0,002	0,022 ±0,001	0,0030± 0,0002	0,287± 0,011	0,157± 0,004
13	0,021± 0,001	2,14± 0,11	0,082± 0,002	0,211± 0,005	0,439± 0,018	327± 10	0,0010± 0,0001	0,047± 0,002	9,30± 0,28	6,48± 0,26	0,037± 0,002	0,0050 ±0,0003	h/o nd	0,335± 0,013	0,125± 0,001
14	h/o nd	2,56± 0,13	0,100± 0,005	0,237± 0,004	5,93± 0,23	949± 16	0,0190± 0,001	0,102± 0,005	7,42± 0,30	19,9± 0,6	0,044± 0,001	0,0060 ±0,0003	h/o nd	0,225± 0,009	0,170± 0,007
15	h/o nd	7,25± 0,22	0,040± 0,001	0,275± 0,011	0,830± 0,033	10,5± 0,3	0,0040± 0,0002	0,466± 0,019	7,77± 0,31	4,63± 0,19	0,0150± 0,0008	0,094 ±0,005	0,025± 0,001	0,124± 0,005	0,183± 0,006
16	h/o nd	5,97± 0,19	0,098± 0,003	0,286± 0,011	0,536± 0,021	8,39± 0,34	0,0050± 0,0003	0,191± 0,008	5,20± 0,21	4,09± 0,16	h/o nd	0,057 ±0,003	0,010± 0,001	0,160± 0,006	0,103± 0,005
17	h/o nd	36,2± 1,1	1,97± 0,02	0,443± 0,018	4,72± 0,06	4568± 60	0,442± 0,003	h/o nd	h/o nd	h/o nd	0,0140± 0,0007	0,061 ±0,003	0,018± 0,001	0,243± 0,010	0,101± 0,003
18	h/o nd	4,71± 0,19	0,110± 0,001	0,366± 0,015	0,642± 0,026	5,19± 0,21	0,007± 0,001	h/o nd	h/o nd	h/o nd	0,032± 0,002	0,075 ±0,004	0,018± 0,001	0,354± 0,014	0,134± 0,005

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data
Примечание. Двухсторонние доверительные интервалы указаны для вероятности 0,95; н/о — элемент не обнаружен на уровне предела обнаружения.
Note. Two-sided confidence intervals are given for a probability of 0.95. nd, not detected at the detection limit.

опухолей у человека, Co, который характеризуется высокой вероятной канцерогенностью для человека, и Ni, для которого вероятность возникновения опухолей доказана на животных, но не подтверждена на человеке¹⁶ [12]. В проведенном нами исследовании диапазон содержания Cr в образцах желатиновых капсул составляет 0,183–0,764, Co – 0,001–0,442, Ni – 0–0,547 ppm. Максимальные концентрации этих элементов ниже установленных в отечественной фармакопее значений суточных предельно допустимых концентраций элементов (Permitted Daily Concentration, PDC) при пероральном поступлении лекарственного средства в организм (Cr – 1100 ppm, Co – 5 ppm, Ni – 20 ppm¹⁷).

Важно отметить, что для Cr, в отличие от Co и Ni, в российской фармакопее представлена основанная на принципе безвредности его предельно допустимая концентрация в медицинском желатине (не более 10 ppm¹⁸), которая более чем в 100 раз отличается от величины PDC. В Китайской фармакопее для желатиновых капсул установлена еще более жесткая норма содержания Cr по сравнению с исходным медицинским желатином – не более 2 ppm¹⁹. Такие жесткие по сравнению с PDC требования к содержанию Cr в желатиновых капсулах и медицинском желатине связаны с тем, что соединения хрома активно используется при дублировании кожи. Хром можно рассматривать в качестве элементного маркера, характеризующего качество желатина и позволяющего отличить промышленный желатин, в котором он содержится в больших количествах, от медицинского или пищевого желатина. Указанные нормы содержания Cr в желатиновых капсулах были введены до выявленного в 2012 г. факта производства в Китае медицинских капсул из промышленного желатина, полученного из отбракованной кожи. Этот случай вызвал большой общественный резонанс в мире²⁰. Несмотря на принятые меры по борьбе с использованием промышленного желатина при производстве медицинских капсул (запрет

на продажу ЛС, в капсулах которых выявлено высокое содержание Cr, судебное преследование производителей некачественного медицинского желатина), содержание Cr в желатиновых капсулах китайского производства часто превышает установленные нормы. По данным исследования компании Agilent, проведенного в 2021 г.²¹, содержание хрома в 48 желатиновых капсулах производства Zhejiang IDC Fluid Control Co., Китай, составило 0,5–181,8 ppm. Только 41,6% проанализированных образцов капсул по содержанию Cr соответствовало требованиям Китайской фармакопеи (2 ppm).

Содержание меди в медицинском желатине нормируется российским стандартом: не более 15 ppm²². По данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний США (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) ежедневное употребление Cu в больших количествах может привести к серьезным заболеваниям, связанным с поражением желудочно-кишечного тракта и печени²³. Содержание Cu в испытуемых образцах в проведенном нами исследовании составило 0,0–9,30 ppm. Однако по данным литературы [9] содержание этого элемента в желатиновых капсулах (15,5 ppm) может превышать норму, установленную для медицинского желатина. Поэтому актуальным направлением дальнейших исследований будет оценка максимальной суточной дозы потребления Cu в составе желатиновых капсул.

Наиболее высокие концентрации (более 10 ppm) обнаружены нами для элементов Al, Zn, Mn, Fe, для которых не установлены PDE и PDC. Уровень контаминации испытуемых образцов Al в проведенном нами исследовании составил 1,83–36,2 ppm. Результаты анализа литературы показали, что в исходном коллагене этот элемент также может содержаться в большом количестве (до 25,59 ppm [10]). Al, в отличие от Zn, Mn и Fe, относится к токсичным элементам. В научной литературе активно обсуждается проблема его негативного влияния

¹⁶ IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. <https://monographs.iarc.who.int/>

¹⁷ ОФС.1.1.0040 Элементные примеси. Государственная фармакопеей Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁸ ФС 2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопеей Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.: 2018.

¹⁹ General monograph. Gelatin Hollow Capsule. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Part IV.687. 2020.

²⁰ Clark C. Toxic capsule crisis. UCI Paul Merage School of Business; 2014. <https://merage.uci.edu/news/2014/10/toxic-capsule-crisis.html>

China's healthcare sector, drug safety, and the U.S.-China trade in medical products. FDA; 2014. https://www.uscc.gov/sites/default/files/Hickey_testimony.pdf

²¹ Jing M, Ni Y, Wang Y, Zhang Z. Determination of Chromium in Gelatin Capsules Using ICP-MS. Application Note Pharmaceutical. 2021. https://www.agilent.com/cs/library/applications/5991-1531EN_AppNote_ICP-MS_7700_pharma_cr_capsules.pdf

²² ГОСТ 23058-89 Желатин-сырье для медицинской промышленности.

²³ Toxicological profile for copper. Draft for Public Comment. Agency for toxic substances and disease registry; 2022. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132.pdf>

на здоровье человека [13]. В настоящее время установлено, что Al способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [14, 15]. Кроме того, негативное воздействие Al связывают с фиброзом легких и снижением легочной функции [16]. В связи с токсичностью Al по требованиям Фармакопеи США контролируют его содержание во всех парентеральных препаратах²⁴. В ГФ РФ в настоящее время отсутствуют требования к содержанию этого элемента в медицинском желатине, но с учетом токсических свойств целесообразно оценить риск негативного воздействия Al, поступающего в организм человека при применении ЛС в желатиновых капсулах.

Содержание Zn в испытуемых образцах — 0–19,9 ppm. По данным литературы известно, что коллаген может накапливать этот элемент до 2673 ppm [9], что в 89 раз превышает его предельно допустимую концентрацию в медицинском желатине, установленную в отечественной фармакопее (30 ppm²⁵). Следует отметить, что употребление Zn в течение длительного времени в дозах 50 мг/сут и более негативно влияет на иммунную функцию, может вызвать головную боль, головокружение, расстройство желудка, тошноту, потерю аппетита [17, 18]. Поскольку содержание Zn в медицинском желатине нормируется требованиями ГФ РФ, в рамках риск-ориентированного подхода также целесообразно нормировать его в составе желатиновых капсул.

Содержание Mn в испытуемых образцах желатиновых капсул в проведенном нами исследовании составляло 0,277–29,60 ppm, который несколько выше представленного в литературе для желатина (0,03–4,67 ppm [5]). Можно предположить, что избыточное количество Mn в готовую продукцию вносится в процессе производства. Содержание Mn не нормируется в ГФ РФ ни в желатине, ни в желатиновых капсулах, хотя избыток этого элемента в организме сопряжен с рисками для здоровья. Mn входит в перечень химических веществ, обладающих мутагенной активностью²⁶, и может вызывать цитогенетические нарушения деления клетки, связанные с повреждениями в виде хромосомных пробелов, разрывов, полиплоидии, повышения частоты микроядерных нарушений, что затрагивает различные компоненты сегрегации хромосом

[19, 20]. Присутствие в желатиновых капсулах марганца в больших количествах предполагает дальнейшую оценку неканцерогенного риска его негативного воздействия с учетом перорального пути поступления и суточного потребления капсул.

Содержание Fe в испытуемых образцах (5,01–4568 ppm) существенно превышает его предельно допустимую концентрацию в медицинском желатине (не более 30 ppm²⁷). Основная причина этого — использование оксидов железа в качестве красителей желатиновых капсул. При этом в капсулах, не содержащих красителей на основе оксидов железа (образцы 4, 5, 9, 13, 15, 16, 18), уровень контаминации этим элементом также высок (5,01–326,5 ppm). Максимальное содержание Fe в капсулах, не содержащих красители из оксидов железа, более чем в 32 раза превышает норму содержания этого элемента в исходном медицинском желатине. Следовательно, этот элемент активно контаминирует капсулы в процессе их производства. Актуально оценить неканцерогенный риск негативного воздействия примесей железа, поступающих в организм вместе с суточной дозой потребления желатиновых капсул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования уровня контаминации желатиновых капсул различными элементными примесями выявлено, что содержание As, Ba, Co, Cr, Cu, Li, Mo, Ni, Pb, Sb, V в данном виде оболочки не превышало регламентированные в ГФ РФ значения PDC при пероральном поступлении лекарственного средства в организм. Элементы Ag, Au, Cd, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Se, Sn, Tl не были обнаружены ни в одном из образцов в установленных пределах обнаружения. Максимальный вклад в контаминацию желатиновых капсул вносят Al, Fe, Mn, Zn. Для этих элементов не установлены значения PDE и PDC, что затрудняет оценку рисков их негативного воздействия при попадании в организм вместе с желатиновыми капсулами.

В ГФ РФ для медицинского желатина регламентированы нормы содержания As, Cr, Fe, Zn, основанные на принципе безвредности (предельно допустимые концентрации без учета потребления терапевтической дозы ЛС и пути его поступления в организм). Содержание As,

²⁴ General monograph. Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests. USP43–NF38. 2024.

²⁵ ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. 2018.

²⁶ Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2021. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151-c2.pdf>

²⁷ ФС.2.1.0099.18 Желатин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

Cr, Zn в испытуемых образцах желатиновых капсул соответствует этим нормам, содержание Fe — превышает (превышение наблюдается для 67% образцов). Факт превышения содержания Fe в большинстве желатиновых капсул

нормы, предусмотренной для медицинского желатина, свидетельствует о некорректности автоматического переноса норм содержания элементных примесей, разработанных для медицинского желатина, на желатиновые капсулы.

Литература / References

1. Mikhailov OV. Gelatin as it is: history and modernity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3583. <https://doi.org/10.3390/ijms24043583>
2. Миронова ММ, Ковалева ЕЛ. Сравнительный анализ требований к оценке качества желатина, используемого для производства лекарственных средств (обзор). *Химико-фармацевтический журнал.* 2016;5(12):49–54.
Mironova MM., Kovaleva EL. Comparative analysis of quality assessment requirements for gelatin used in drug production (Review). *Pharm Chem J.* 2017;50:820–5. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1540-4>
3. Naharro-Molinero A, Caballo-González MA, de la Mata FJ, García-Gallego S. Shell formulation in soft gelatin capsules: design and characterization. *Adv Healthcare Mater.* 2024;13:2302250. <https://doi.org/10.1002/adhm.202302250>
4. Hegazy EM, El-Sayed KHN. Effect of fresh garlic and ginger on the shelf-life of gelatin waste used for improvement of plant growth. *WASJ.* 2014;30(1):83–8. <https://www.researchgate.net/publication/277007399>
5. Jones AOL, Jacobs RM, Fry Jr BE, Jones JW, Gould JH. Elemental content of predigested liquid protein products. *AJCN.* 1980; 33:2545–50.
6. Hinsermu M. Heavy metals and aluminum toxicity effect and its adaptation mechanism of plants: a review. *Journal of Botanical Sciences.* 2022;11(3):20–9. <https://doi.org/10.4172/2320-0189.11.3.002>
7. Exova SH, Liba A, McCurdy E. Validating the Agilent 7700x ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233>. Application note. Pharmaceutical. Agilent Technologies, Inc. 2011. Publication number: 5990-9365EN. <https://www.agilent.com/cs/library/applications/5990-9365EN.pdf>
8. Wang F, Wu C. Establishment and application of content determination method for 7 elements in gelatin hollow capsule. *China Pharmacy.* 2017;28(28):3992–5. <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2017.28.2848>
9. Pan Y, Chen Ch, Jin M, Zhang L. Determination of Pb, Cr, Cd, As and Cu in vacant gelatin capsules by ICP-MS. *Chin J Mod Appl Pharm.* 2014; 31(3):339–42. [https://doi.org/1007-7693\(2014\)03-0339-04](https://doi.org/1007-7693(2014)03-0339-04)
10. Liu B, Shi YP, Xu ZZ, Zhou J, Lu L. Determination of 14 metal elements in collagen by microwave digestion/ICP-MS. *IJBE.* 2018;41(5):428–33. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2018.05.010>
11. Demir D, Gülay ÖY. Investigation of possible heavy metals and antibiotic residues in commercial collagen. *MAE Vet Fak Derg.* 2023;8(1):30–6. <https://doi.org/10.24880/maeuvfd.1218939>
12. Pearce, N. IARC Monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. *Environ. Health Perspect.* 2015;123(6):507–14. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1409149>
13. Bonfiglio R, Scimeca M, Mauriello A. The impact of aluminum exposure on human health. *Archives of Toxicology.* 2023;97:2997–8. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03581-6>
14. Bryliński Ł, Kostecka K, Woliński F, Duda P, Góra J, Granat M et al. Aluminium in the human brain: routes of penetration, toxicity, and resulting complications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7228. <https://doi.org/10.3390/ijms24087228>
15. Флюрик СВ, Дремза ИК. Механизмы митохондриальной дисфункции нейронов при воздействии мышьяка и алюминия (обзор). *Вестник ВГМУ.* 2022;21(2):7–14.
Fliuryk SV, Dremza IK. The mechanisms of mitochondrial neuron dysfunction under the influence of arsenic and aluminium (review). *Vitebsk Medical Journal.* 2022;21(2):7–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.2.7>
16. Zhou M, Yang S, Wang X, Zhang X, Cen X, Mu G, et al. The association between urinary aluminum and lung function among an urban adult population: a repeated-measure longitudinal study. *Chemosphere.* 2021;270:129443. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129443>
17. Ryu MS, Aydemir TB. Zinc. In: Marriott BP, Birt DF, Stallings VA, Yates AA, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2020. P. 393–408.
18. King, JC, Cousins RJ. Zinc. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. P. 189–205.
19. Онищенко ГГ, Попова АЮ, Зайцева НВ, Май ИВ, Шур ПЗ. Анализ риска здоровью в задачах совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора в Российской Федерации. *Анализ риска здоровью.* 2014;(2):4–13.
Onishchenko GG, Popova AU, Zaitseva NV, May IV, Shur PZ. Health risk analysis in the tasks of improving sanitary and epidemiological surveillance in the Russian Federation. *Health Risk Analysis.* 2014;(2):4–13 (In Russ.).
20. Карпова МВ, Землянова МА, Мазунина ДЛ. Био-

маркеры цитогенетических нарушений при внешнесредовой изолированной экспозиции населения марганцем, стабильным стронцием из питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2016;95(1):102–5. Karpova MV, Zemlyanova MA, Mazunina DL. Bio-markers of cytogenetic disorders under the exter-

nal environmental isolated exposure of manganese and stable strontium from drinking water. *Gigiena i Sanitaria*. 2016;95(1):102–5 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-1-102-105>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.М. Щукин — идея, концепция и дизайн исследования, анализ экспериментальных данных; Н.Е. Кузьмина — интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи; О.А. Матвеева — поиск и анализ данных литературы и нормативной документации; Ю.Н. Швецова и Е.С. Жигилей — пробоподготовка образцов, проведение экспериментальных исследований.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Viktor M. Shchukin elaborated the idea, concept, and design of the study and analysed experimental data. Natalia E. Kuz'mina interpreted the study results and drafted the manuscript. Oksana A. Matveeva searched and analysed literature and regulatory documents. Yulia N. Shvetsova and Evgeniya S. Zhigilei prepared samples and conducted experiments.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Щукин Виктор Михайлович, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Матвеева Оксана Анатольевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Швецова Юлия Николаевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Жигилей Евгения Сергеевна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Viktor M. Shchukin, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>

Oksana A. Matveeva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Yulia N. Shvetsova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2125-6174>

Evgeniya S. Zhigilei
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-9081>

Поступила 15.04.2024

После доработки 28.05.2024

Принята к публикации 06.06.2024

Received 15 April 2024

Revised 28 May 2024

Accepted 6 June 2024