







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

Применение атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых металлов и мышьяка в настойках

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 им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация




✉ Галенко Марта Сергеевна; marta.galenko@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Безопасность использования лекарственных растительных препаратов, в частности жидких лекарственных форм, связана с необходимостью контролировать допустимое содержание экотоксикантов, однако методика для определения отдельных элементов в настойках отсутствует. **Цель работы:** выбор условий пробоподготовки для количественного определения тяжелых металлов и мышьяка в настойках. **Материалы и методы:** в исследовании использованы настойки пиона уклоняющегося, пустырника и валерианы, реализуемые через аптечную сеть. Пробоподготовку проводили методом микроволнового разложения с предварительным концентрированием образцов. Количественное определение 16 элементов (As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Sr, Ti, V, Zn, Hg) осуществляли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. **Результаты:** установлено, что для анализа содержания большинства элементов на этапе пробоподготовки необходимо проводить концентрирование, поскольку чувствительность метода позволяет определять отдельные элементы при их содержании не менее 0,1 мг/кг. Показано, что оптимальным объемом для концентрирования является 25 мл настойки с точки зрения как затрат времени, так и открываемости токсичных элементов. **Выводы:** предложенная методика показала возможность определения 16 элементов в составе настоек. Концентрации тяжелых металлов и мышьяка в настойках пиона уклоняющегося, пустырника и валерианы не превышали 0,722 мг/кг. В максимальных количествах в изученных образцах настоек обнаружены цинк и марганец.

Ключевые слова: тяжелые металлы; лекарственные растительные препараты; настойки; атомно-эмиссионная спектрометрия; нормативная документация; пион уклоняющийся; валериана лекарственная; пустырник

Для цитирования: Галенко М.С., Аляутдин Р.Н., Гравель И.В. Применение атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых металлов и мышьяка в настойках. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):173–182. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182>

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

Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry for the Analysis of Heavy Metals and Arsenic in Tinctures

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

✉ **Marta S. Galenko**; marta.galenko@mail.ru

ABSTRACT

To ensure the safety of herbal medicinal products, particularly in liquid dosage forms, it is necessary to control environmental toxins to acceptable levels. However, there is no methodology for individual elemental impurities in tinctures. **The aim of the study** was to select sample preparation conditions for quantitative determination of heavy metals and arsenic in tinctures. **Materials and methods:** the study used tinctures of anomalous peony, motherwort and valerian sampled from pharmacies. Sample preparation involved microwave-assisted digestion of pre-concentrated aliquots. Quantitative determination of 16 elemental impurities (As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Sr, Ti, V, Zn, Hg) was carried out using inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. **Results:** according to the study results, quantitative analysis of most elemental impurities requires sample concentration at the preparation step. Due to the method sensitivity, direct quantification of individual elements in a sample is possible only at levels of not less than 0.1 mg/kg. The optimal volume of a tincture for concentration is 25 ml, both in terms of time efficiency and recovery of toxic elements. **Conclusions:** the proposed procedure showed the possibility of quantification of 16 elemental impurities in the tinctures. The concentrations of heavy metals and arsenic in the tinctures of anomalous peony, motherwort and valerian did not exceed 0.722 mg/kg. Zinc and manganese were the most abundant elemental impurities in the studied samples.

Key words: heavy metals; herbal medicinal products; tinctures; atomic emission spectrometry; regulatory documents; anomalous peony; valerian; motherwort

For citation: Galenko M.S., Alyautdin R.N., Gravel I.V. Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry for the analysis of heavy metals and arsenic in tinctures. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Reguljatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):173–182. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182>

Введение

В настоящее время широкое распространение получают препараты из лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для лечения и профилактики 75% пациентов целесообразно использовать препараты на растительной основе¹. Среди лекарственных растительных препаратов (ЛРП), находящихся в обращении на фармацевтическом рынке, второе место после комбинированных ЛРП занимают экстракционные препараты [2–4]. Одной из наиболее используемых лекарственных форм в данной

группе являются настойки за счет широты их ассортимента, удобства применения и доступной цены. Настойки производят из ЛРС методами мацерации или перколяции, затем проводят очистку и контроль качества [5].

ЛРС и ЛРП не должны содержать опасных для здоровья экотоксикантов (пестицидов, радионуклидов, тяжелых металлов (ТМ)). К числу наиболее опасных относятся ТМ. Они накапливаются в разных частях растений из окружающей среды [6–11]. При производстве ЛРП токсичные соединения могут переходить из ЛРС в готовые лекарственные формы. Согласно принципу

¹ Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). Всемирная организация здравоохранения; 2010.

сквозной стандартизации, в фармацевтической практике принято нормировать их содержание на всех этапах производства [12], поэтому изучение закономерностей перехода токсикантов из сырья в препараты актуально. В настоящее время в литературе имеются данные о содержании ТМ в ЛРС и ЛРП на его основе [11, 13–16], однако систематические исследования по этому вопросу весьма немногочисленны.

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV) в ЛРС регламентировано определение ТМ, остаточных пестицидов, радионуклидов и микробиологической чистоты². Указаны нормы содержания, приведены методики пробоподготовки и количественного определения свинца, кадмия, ртути и мышьяка в ЛРС и ЛРП³. Однако для большинства лекарственных форм согласно ГФ РФ XIV содержание ТМ в ЛРП определяется методом, основанным на образовании окрашенных сульфидов⁴, в частности суммарное содержание тяжелых металлов в настойках, определенное колориметрическим методом, нормируется на уровне 10 мг/кг (0,001%)⁵.

На территории Европейского союза, а также ряда других стран содержание ТМ в ЛРП регламентировано в соответствии с требованиями монографии «Herbal drugs» и включает в себя пределы содержания свинца, кадмия и ртути. Методики пробоподготовки и количественного определения отдельных элементов описаны в монографии 2.4.27. «Heavy metals in herbal drugs and herbal drug preparations»⁶.

Согласно Фармакопее США (USP) содержание ТМ в ЛР должно соответствовать требованиям монографии 561 «Articles of botanical origin»⁷. В отличие от фармакопей других государств, согласно требованиям USP предпочтительно нормируются наиболее токсичные формы мышьяка и ртути, но допускается определение их валового содержания (при отсутствии надлежащего

лабораторного обеспечения). Пробоподготовка образцов проводится в соответствии с монографиями 233 «Elemental impurities—procedures» и 2232 «Elemental contaminants in dietary supplements».

В Японской фармакопее⁸ для ЛРП нормы представлены в частных статьях в разделе «Purity», в одних случаях — отдельно содержание мышьяка и свинца, в других — общее содержание ТМ. Суммарное содержание ТМ полуколичественным методом определяют в соответствии с монографией 1.07 «Heavy metals limit test», содержание мышьяка — 1.11 «Arsenic limit test».

Согласно Индийской фармакопее⁹ определяется суммарное содержание ТМ в ЛРП в соответствии с разделом «Limit test for heavy metals» полуколичественным методом с реактивом, содержащим сульфид-ион. Для производителей ЛРС нормы содержания ТМ установлены в соответствии со схемой добровольной сертификации продукции¹⁰ и составляют: Pb — 10 ppm, Cd — 0,3 ppm, As — 3 ppm, Hg — 1 ppm.

В Китайской фармакопее¹¹ методика определения суммарного содержания ТМ в ЛРП описана в монографии «Limit test for heavy metals»; селективное определение содержания отдельных ТМ описано в монографии IX В «Determination of lead (Pb), cadmium (Cd), arsenic (As), mercury (Hg) and copper (Cu)».

Согласно требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС) содержание отдельных элементов в ЛРС и ЛРП определяют методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС)¹².

Наряду с ЛРП в лечебных и профилактических целях применяются биологически активные добавки (БАД), их качество и безопасность регламентированы согласно требованиям СанПиН¹³. В данном документе указаны нормы токсичных элементов для жидких БАД на растительной

² ОФС.1.5.1.0001.15 Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

³ 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. 2. М.; 2018.

⁴ ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

⁵ ОФС.1.4.1.0019.15 Настойки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

⁶ European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

⁷ USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

⁸ Japanese Pharmacopoeia. XVII ed. Tokyo; 2016.

⁹ Indian Pharmacopoeia. 7th ed. Ghaziabad; 2015.

¹⁰ Voluntary certification scheme for AYUSH products. Certification criteria https://www.qcin.org/documents/Certification_Scheme_AYUSH/

¹¹ Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

¹² ОФС 2.1.4.21 Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2021.

¹³ СанПиН 2.3.2.1078-01. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Минздрав России, 2002.

основе, таких как эликсиры, бальзамы, настойки. Количественное содержание ТМ определяется в соответствии с ГОСТ 26929-94 «Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов» и ГОСТ 30178-96 «Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов».

Результаты сравнительного анализа норм и требований к содержанию ТМ в ЛРП и БАД представлены в таблице 1.

Согласно ГФ РФ XIV в общих и частных фармакопейных статьях, регламентирующих качество настоек, в настоящее время отдельные токсичные элементы не нормируются. Однако при использовании полуколичественного метода определяется весь спектр тяжелых металлов, включая эссенциальные, а не только токсичные (свинец, ртуть, висмут, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь, молибден, ванадий, рутений, платина, палладий)¹⁴. Степень извлечения каждого элемента различается, поэтому невозможно дать заключение по содержанию каждого из нормируемых элементов. Современные подходы к оценке безопасности ЛРП предполагают количественное определение отдельных токсичных элементов в различных лекарственных формах.

Цель работы – выбор условий пробоподготовки для количественного определения тяжелых металлов и мышьяка в настойках.

Материалы и методы

Объектами исследования были настойки: пиона уклоняющегося (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», серия 40620), валерианы (ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика», серия 40421) и пустырника (АО «Флора Кавказа», серия 10221), реализуемые через аптечную сеть.

За основу для исследования была взята методика определения содержания ТМ и мышьяка методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) [17]. Для этого на первом этапе исследования к 1 мл настойки в сосуд для минерализации прибавляли 10 мл азотной кислоты концентрированной (Fisher Chemical) и проводили минерализацию в системе микроволнового разложения при максимальной температуре 175 °С и мощности 1800 Вт в течение 30 мин. Далее минерализат фильтровали через фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили

объем раствора водой деионизованной до метки. Количественное определение содержания 16 элементов проводили на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой Optima 8300 (PerkinElmer, США) при длинах волн (нм): As – 197,197; Cd – 226,502; Co – 230,786; Cr – 357,869; Cu – 327,393; Fe – 234,349; Mn – 260,568; Mo – 203,845; Pb – 220,353 и 261,418; Sb – 206,836; Sr – 421,55; Ti – 334,940; V – 292,402; Zn – 213,857; Hg – 184,886 и 253,652. Параметры измерений: мощность высокочастотного генератора плазмы – 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) – 15 л/мин, поток газа распылителя (аргон) – 1,0 л/мин, скорость подачи пробы – 0,10 об./мин.

На втором этапе эксперимента в процесс пробоподготовки включили концентрирование образцов, чтобы повысить открываемость элементов. Для этого выбранные аликвоты настоек (8–50 мл) помещали в химические стаканы, проводили дополнительный контроль по массе и упаривали при температуре 105 °С до массы не более 1 г. Полученный концентрат разводили 10 мл азотной кислоты концентрированной четырехкратно порциями по 2,5 мл, переносили в тефлоновый сосуд и проводили минерализацию, затем анализ по указанным выше параметрам. Определение проводили в трех параллельных образцах каждого объекта, показания для которых снимали на приборе в пяти повторностях.

На третьем этапе эксперимента подбирали объем разведения. Концентрации ТМ в растворах рассчитывали по градуировочному графику, для построения которого использовали Мультиэлементный стандарт качества (PerkinElmer) с содержанием (мкг/мл): As – 101, Be – 101, Ca – 101, Cd – 101, Co – 101, Cr – 101, Cu – 99,9, Fe – 101, Li – 101, Mg – 101, Mn – 101, Mo – 101, Ni – 101, Pb – 101, Sb – 101, Se – 101, Sr – 101, Ti – 101, Tl – 101, V – 101, Zn – 101. Калибровку проводили в диапазоне 0,5–1,5 от предельно допустимой концентрации (ПДК) каждого элемента, значения меньше нижнего предела калибровочного диапазона приведены как информационные. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

Подбор объема пробы осуществляли в 2 этапа. Сначала на примере настойки пиона уклоняющегося были проанализированы пробы малых объемов (8–15 мл). Результаты исследования

¹⁴ ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

Таблица 1. Нормы содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственных растительных препаратах и биологически активных добавках на растительной основе**Table 1.** Standards for heavy metals and arsenic in herbal medicines and dietary supplements

Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Определяемые элементы <i>Determinable elements</i>	Нормы содержания <i>Limits</i>
Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. <i>State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV</i>	Суммарное содержание тяжелых металлов <i>Total content of heavy metals</i>	Все лекарственные препараты – не более 0,01% Настойки – не более 0,001% <i>Other herbal medicinal products: no more than 0.01% Tinctures: no more than 0.001%</i>
	Pb	6,0 мг/кг / <i>6.0 mg/kg</i>
	Cd	1,0 мг/кг / <i>1.0 mg/kg</i>
	As	0,5 мг/кг / <i>0.5 mg/kg</i>
	Hg	0,1 мг/кг / <i>0.1 mg/kg</i>
Европейская фармакопея 10.3 <i>European Pharmacopoeia 10.3</i>	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As	Pb – 5 ppm Cd – 1 ppm Hg – 0,1 ppm
Фармакопея США <i>USP44-NF39</i>	As (неорганический) <i>As (inorganic)</i>	2 мкг/г <i>2 µg/kg</i>
	Pb	5 мкг/г / <i>5 µg/kg</i>
	Hg (общая) <i>Hg (total)</i>	1 мкг/г <i>1 µg/kg</i>
	Cd	0,5 мкг/г / <i>0.5 µg/kg</i>
	Метилртуть <i>Methylmercury</i>	0,2 мкг/г <i>0.2 µg/kg</i>
Японская фармакопея XVII <i>Japanese Pharmacopoeia XVII</i>	Суммарное содержание тяжелых металлов <i>Total content of heavy metals</i>	5–40 ppm
	As	2–10 ppm
Китайская фармакопея, X <i>Chinese Pharmacopoeia X</i>	Суммарное содержание тяжелых металлов <i>Total content of heavy metals</i>	5–40 ppm
	Cu	20 ppm
	As	2–10 ppm
	Pb	5 ppm
	Cd	0,3 ppm
	Hg	0,2 ppm
Индийская фармакопея, 8 <i>Indian Pharmacopoeia 8</i>	Суммарное содержание тяжелых металлов <i>Total content of heavy metals</i>	10–30 ppm
Фармакопея Евразийского экономического союза <i>Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union</i>	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As	Pb – 6,0 мг/кг / <i>6.0 mg/kg</i> Cd – 1,0 мг/кг / <i>1.0 mg/kg</i> As – 0,5 мг/кг / <i>0.5 mg/kg</i> Hg – 0,1 мг/кг / <i>0.1 mg/kg</i>
СанПиН 2.3.2.1078-01 <i>Sanitary and epidemiological rules and regulations 2.3.2.1078-01</i>	Pb	0,5 мг/кг / <i>0.5 mg/kg</i>
	As	0,05 мг/кг / <i>0.05 mg/kg</i>
	Cd	0,03 мг/кг / <i>0.03 mg/kg</i>
	Hg	0,01 мг/кг / <i>0.01 mg/kg</i>

Примечание. 1 мг/кг = 1 мкг/г = 1 ppm = 0,0001%.**Note.** 1 mg/kg = 1 µg/g = 1 ppm = 0.0001%.

показали, что для определения содержания ТМ непосредственно в настойках недостаточного объема 1 мл, так как концентрация в таких образцах для большинства искоемых элементов ниже предела обнаружения метода [18, 19]. Обнаружено, что концентрирование повышает возможность детектирования большинства элементов. В пробах малых объемов определялись элементы с концентрацией более 0,1 мг/кг (цинк, марганец, медь, никель, стронций) (табл. 2). При проведении концентрирования часть мышьяка и сурьмы теряется. Среди анализируемых элементов не были обнаружены свинец, титан и железо. Независимо от объема пробы хорошо определялись стронций и марганец. Для обнаружения кадмия и цинка достаточно использовать аликвоту настойки 15 мл. Проведенные исследования показали, что в пробах объемом 15 мл металлы определены в диапазоне 0,001–0,421 мг/кг.

Для того чтобы расширить спектр объектов исследования, на следующем этапе эксперимента использовали настойку пустырника. Использовали пробы с объемом в диапазоне от 20 до 50 мл (табл. 3). Установлено,

что большинство элементов определялись в аликвоте 25 мл. Увеличение объема проб до 50 мл нецелесообразно. В пробах объемом 20 мл кобальт, титан и ртуть не обнаружены, остальные элементы определялись в диапазоне 0,001–0,211 мг/кг. В максимальных концентрациях в настойке пустырника присутствовали медь и цинк (0,1–0,3 мг/кг). Абсолютное содержание ТМ и мышьяка в данном объекте исследования оказалось ниже, чем в других настойках, что согласуется с данными литературы [20].

На следующем этапе исследования на примере настойки валерианы был проведен выбор оптимального объема разведения минерализата (рис. 1, 2). Непосредственно в минерализате определение проводить невозможно, так как в анализе используется азотная кислота концентрированная. Поэтому необходимо подобрать минимальный объем разведения, при котором концентрации всех определяемых элементов укладывались бы в аналитический диапазон методики. Оптимальным был выбран объем 25 мл, что позволяло количественно без потерь перенести полученный минерализат в мерную колбу и уменьшить концентрацию

Таблица 2. Содержание тяжелых металлов и мышьяка в настойке пиона уклоняющегося

Table 2. Contents of heavy metals and arsenic in the tincture of anomalous peony

Элемент <i>Element</i>	Содержание тяжелых металлов и мышьяка (мг/кг) в аликвоте для концентрирования: <i>Contents of heavy metals and arsenic (mg/kg) in aliquots for concentration:</i>					
	1 мл / mL	8 мл / mL	10 мл / mL	15 мл / mL	20 мл / mL	25 мл / mL
As	0,025 ± 0,011	0,027 ± 0,011	<п.о./LoD	0,005 ± 0,002	0,013 ± 0,004	0,007 ± 0,002
Cd	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	0,001 ± 0,001	0,001 ± 0,001	0,001 ± 0,001
Co	<п.о./LoD	0,005 ± 0,002	0,005 ± 0,002	0,005 ± 0,002	0,004 ± 0,002	0,004 ± 0,002
Cr	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	0,001 ± 0,0001	0,001 ± 0,0001
Cu	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	0,187 ± 0,052	0,053 ± 0,014	0,053 ± 0,015
Fe	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD
Mn	0,428 ± 0,149	0,305 ± 0,098	0,352 ± 0,032	0,428 ± 0,134	0,420 ± 0,101	0,420 ± 0,098
Mo	0,026 ± 0,011	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	0,001 ± 0,0005	0,001 ± 0,0003
Ni	<п.о./LoD	0,070 ± 0,028	<п.о./LoD	0,024 ± 0,007	0,070 ± 0,026	0,070 ± 0,025
Pb	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD
Sb	0,125 ± 0,043	0,011 ± 0,004	0,010 ± 0,004	0,007 ± 0,002	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,0003
Sr	0,149 ± 0,048	0,150 ± 0,047	0,119 ± 0,032	0,129 ± 0,035	0,126 ± 0,037	0,126 ± 0,036
Ti	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD	<п.о./LoD
V	<п.о./LoD	0,001 ± 0,0007	<п.о./LoD	<п.о./LoD	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,0003
Zn	0,077 ± 0,038	0,092 ± 0,041	0,285 ± 0,099	0,421 ± 0,126	0,471 ± 0,127	0,471 ± 0,098

Примечание. <п.о. – ниже предела обнаружения метода.

Note. <LoD—below the detection limit of the method.

Таблица 3. Содержание тяжелых металлов и мышьяка в настойке пустырника

Table 3. Contents of heavy metals and arsenic in the tincture of motherwort

Элемент Element	Содержание тяжелых металлов и мышьяка (мг/кг) в аликвоте для концентрирования: Contents of heavy metals and arsenic (mg/kg) in aliquots for concentration:			
	20 мл / mL	25 мл / mL	35 мл / mL	50 мл / mL
As	0,054 ± 0,003	0,008 ± 0,003	0,006 ± 0,002	0,001 ± 0,0001
Cd	0,001 ± 0,0001	0,001 ± 0,0002	0,002 ± 0,0006	0,004 ± 0,0008
Co	<п.о./LoD	0,001 ± 0,006	0,002 ± 0,0005	0,001 ± 0,0004
Cr	0,002 ± 0,0005	0,002 ± 0,0006	0,003 ± 0,001	0,001 ± 0,0004
Cu	0,133 ± 0,049	0,154 ± 0,069	0,171 ± 0,046	0,165 ± 0,041
Fe	0,154 ± 0,082	0,088 ± 0,031	0,036 ± 0,015	0,084 ± 0,036
Mn	0,047 ± 0,016	0,048 ± 0,021	0,038 ± 0,015	0,050 ± 0,014
Mo	0,001 ± 0,0005	0,001 ± 0,0005	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,0004
Ni	0,033 ± 0,006	0,032 ± 0,006	0,056 ± 0,006	0,036 ± 0,006
Pb	0,003 ± 0,0014	0,005 ± 0,0017	0,002 ± 0,0006	0,004 ± 0,0003
Sb	0,003 ± 0,0007	0,003 ± 0,0007	0,002 ± 0,0005	0,003 ± 0,0006
Sr	0,012 ± 0,004	0,011 ± 0,004	0,007 ± 0,002	0,011 ± 0,003
Ti	<п.о./LoD	0,004 ± 0,0012	0,005 ± 0,0018	0,005 ± 0,002
V	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,0003	0,002 ± 0,0005	0,001 ± 0,0003
Zn	0,192 ± 0,0745	0,183 ± 0,064	0,211 ± 0,072	0,198 ± 0,081
Hg	<п.о./LoD	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001

Примечание. <п.о. – ниже предела обнаружения метода.

Note. <LoD – below the detection limit of the method.

кислоты в растворе. При использовании объема разведения 20 мл результат определения ТМ изменялся в пределах ошибки метода. Отдельный

выпадающий результат был зарегистрирован для Sr, что требует дальнейшего изучения. Среди определяемых элементов в настойке

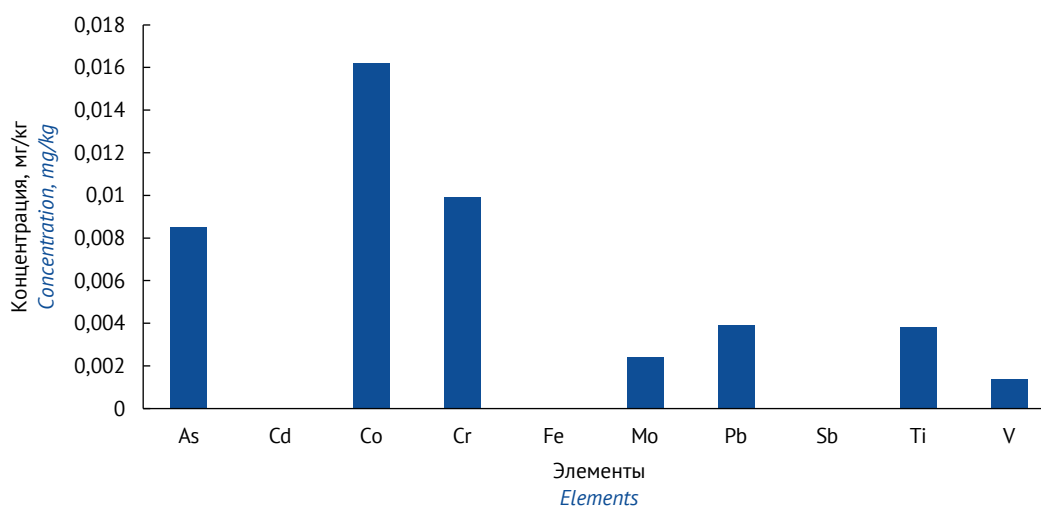


Рис. 1. Содержание кадмия, кобальта, хрома, железа, молибдена, свинца, стронция, титана, ванадия и мышьяка в настойке валерианы (объем аликвоты – 25 мл)

Fig. 1. Contents of cadmium, cobalt, chromium, iron, molybdenum, lead, strontium, titanium, vanadium and arsenic in the tincture of valerian (the aliquot volume is 25 mL)

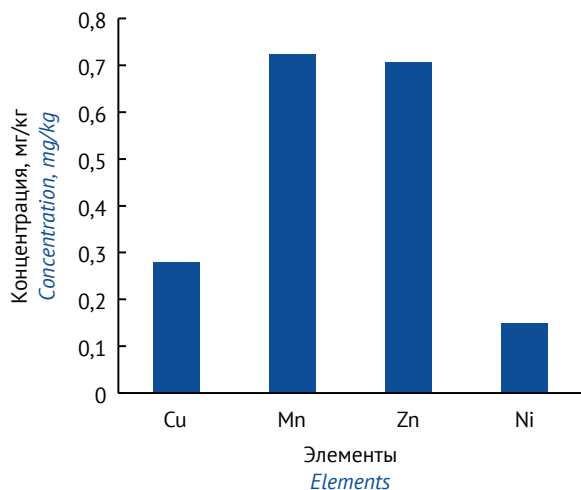


Рис. 2. Содержание меди, марганца, цинка и никеля в настойке валерианы (объем аликвоты – 25 мл)

Fig. 2. Contents of copper, manganese, zinc and nickel in the tincture of valerian (the aliquot volume is 25 mL)

валерианы не были обнаружены кадмий и железо, что подтверждается данными литературы [21]. Концентрации кобальта, мышьяка, титана и свинца оказались выше, чем в других исследованных настойках [20]. В настойке валерианы содержание ТМ и мышьяка находились в диапазоне 0,001–0,722 мг/кг.

Проведенный анализ позволил составить последовательности уменьшения концентраций элементов в изученных ЛРП (табл. 4).

Отмечено, что во всех изученных настойках в максимальных количествах содержатся эссенциальные элементы (цинк, марганец, медь), в минимальных – ванадий. В настойку валерианы в высоких количествах переходит марганец [20], железо обнаружено только в настойке пустырника. В настойке пиона не обнаружены титан и свинец, в настойке валерианы – кадмий, молибден и сурьма.

Предложенная методика после валидации может быть использована для определения содержания ТМ в настойках. Этап концентрирования образцов при проведении пробоподготовки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко НН, Бондарев АВ, Жилиякова 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. Meditsina i farmatsiya = Research Result.*

Таблица 4. Убывающие ряды элементов в настойках

Table 4. Elements in the tinctures, listed in descending order of quantity

Наименование лекарственного растительного препарата <i>Herbal medicinal product name</i>	Убывающий ряд элементов <i>Elements in descending order</i>
Настойка пиона уклоняющегося <i>Anomalous Peony Tincture</i>	Zn>Mn>Sr>Ni>Cu>As>Co>Cd>Mo>Sb>Cr>V
Настойка пустырника <i>Motherwort Tincture</i>	Zn>Cu>Fe>Mn>Ni>Sr>As>Pb>Sb>Hg>Cr>Mo>Cd>Co>V
Настойка валерианы <i>Valerian Tincture</i>	Mn>Zn>Cu>Ni>Co>Cr>Sr>As>Ti>Pb>V

позволяет повысить открываемость элементов, а метод АЭС-ИСП обладает высокой чувствительностью в сравнении с полуколичественным методом и ААС, которые регламентированы действующей нормативной документацией.

Выводы

1. Установлено, что объем испытуемого образца настойки 25 мл достаточен для проведения анализа. Концентрирование этого количества пробы позволяет определить в настойках 15 тяжелых металлов и мышьяк методом АЭС-ИСП.
2. Определены диапазоны содержания 16 элементов (Pb, As, Cd, Hg, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Sb, Sr, Ti, V, Zn) в настойках пиона уклоняющегося (0,001–0,421 мг/кг), пустырника (0,001–0,211 мг/кг) и валерианы (0,001–0,722 мг/кг). В максимальных количествах в настойках пиона и пустырника находился цинк, в настойке валерианы – марганец.
3. Концентрации токсичных элементов (Pb, Cd, Hg) в изученных настойках составляли 0,001–0,054 мг/кг, что не превышало уровни ПДК в лекарственных растительных препаратах и жидких БАД на растительной основе. В отдельных пробах концентрация мышьяка превышала нормы СанПиН, что требует более подробного изучения.

Medicine and Pharmacy. 2017;3(4):30–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38>

2. Сергиенко ОМ, Жигунова АК. Роль и место фитотерапии в лечении состояний, сопровождающихся продуктивным кашлем. *Український медичний часопис*. 2013,(1):77–80. [Sergienko OM, Zhigunova AK. The role and place of herbal medicine in the treatment of conditions involving a productive cough.

- Ukrains'kiy medichny chasopis = Ukrainian Medical Journal*. 2013;(1):77–80 (In Russ.)]
- Bhardwaj S, Verma R, Gupta J. Challenges and future prospects of herbal medicine. *Int Res Med Health Sci*. 2018; 1(1):12–5. <https://doi.org/10.36437/irmhs.2018.1.1.D>
 - Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганапольский 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>
 - Каухова ИЕ. Новая методика получения растительных препаратов. *Фармация*. 2006;(1):37–9. [Kaukhova IE. A new method for obtaining herbal medicinal products. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2006;(1):37–9 (In Russ.)]
 - Акамова АВ, Немытых 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.)]
 - 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>
 - 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.)]
 - Filipiak-Szok A, Kurzawa M, Sztyk 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>
 - 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>
 - 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>
 - Марахова АИ, Сорокина АА, Станишевский ЯМ. Применение принципа сквозной стандартизации в анализе флавоноидов травы пустырника и препаратов на его основе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):150–4. [Marakhova AI, Sorokina AA, Stanishevskiy YaM. Application of through standardization principle in the analysis of flavonoids motherwort (*Leonurus L.*) herb and its preparation. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2016;(1):150–4 (In Russ.)]
 - Suchacz B, Weselowski M. The analysis of heavy metals content in herbal infusions. *Open Medicine*. 2012;7(4): 457–64. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0007-y>
 - Субботина НС, Дмитрук СЕ, Бабешина ЛГ, Келус НВ, Никифоров ЛА, Носкова ГН, Тартынова МИ. Исследование исходного сырья и экстрактов на содержание тяжелых металлов. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2010;8(3):92–7. [Subbotina NS, Dmitruk SE, Babeshina LG, Kelus NV, Nikiforov LA, Noskova GN, Tartynova MI. The heavy metals content of raw materials and extracts research. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Vestnik NSU. Series: Biology and Clinical Medicine*. 2010;8(3):92–7 (In Russ.)]
 - de Oliveira Lopes AM, Chellini PR, de Sousa RA. Cadmium and chromium determination in herbal tinctures employing direct analysis by graphite furnace atomic absorption spectrometry (GF-AAS). *Analytical Letters*. 2020;53(13):2096–110. <https://doi.org/10.1080/00032719.2020.1729169>
 - Zitkevicius V, Savickiene N, Abdrachmanovas O, Ryselis S, Masteiková R, Chalupova Z, et al. Estimation of maximum acceptable concentration of lead and cadmium in plants and their medicinal preparations. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39:117–21. PMID: 14617871
 - Шукин ВМ, Северинова ЕЮ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Усовершенствование методики пробоподготовки при количественном определении тяжелых металлов в цветках ромашки аптечной (*matricaria chamomilla*) методом ИСП-АЭС. *Успехи современного естествознания*. 2016;(6):53–8. [Shchukin VM, Severinova EYu, Kuz'mina NE, Yashkir VA, Merkulov VA. Improvement of the method of sample preparation for the quantitative determination of heavy metals in flowers of chamomile (*Matricaria chamomilla*) by the ICP-AES method. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2016;(6):53–8 (In Russ.)]
 - 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, Zhigilei ES, Erina AA, Shvetsova YuN, Kuz'mina NE, Lutseva 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>
 - Полякова ЕВ, Номероцкая ЮН, Сапрыкин АИ. Определение примесного состава цинка методом атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой. *Журнал аналитической химии*. 2019;74(7):534–41. <https://doi.org/10.1134/S0044450219070089> [Polyakova EV, Nomerotskaya YuN, Saprykin AI. Determination of zinc impurity composition by microwave plasma atomic

- emission spectrometry. *J Anal Chem.* 2019;74(7):693–700] <https://doi.org/10.1134/S1061934819070074>
20. Плетенева ТВ, Потапова НИ, Скальный АВ, Елисеева ЮА, Самылина ИА, Сыроешкин АВ. Тяжелые металлы и стандартизация настоек. *Фармация.* 2004;(4):9–10. [Pleteneva TV, Potapova NI, Skalny AV, Eliseeva YuA, Samylina IA, Syroeshkin AV. Heavy metals and tincture standardization. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2004;(4):9–10 (In Russ.)]
21. Матвейко НП, Брайкова АМ, Бушило КА, Садовский ВВ. Инверсионно-вольтамперометрический

контроль содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе. *Вестник Витебского государственного технологического университета.* 2016;(1):82–9. [Matveyko NP, Braykova AM, Bushilo KA, Sadovsky VV. Stripping voltammetric control of the content of heavy metals in medicinal plant raw materials and preparations based on it. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Technological University.* 2016;(1):82–9 (In Russ.)]

Вклад авторов. М.С. Галенко – участие в разработке дизайна исследования, определение содержания элементов методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, интерпретация результатов исследования, сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание и редактирование текста рукописи, работа с табличными материалами, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; Р.Н. Аляутдин – участие в обсуждении материалов и окончательного варианта статьи для публикации; И.В. Гравель – разработка дизайна исследования, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, ответственность за все аспекты работы, написание текста рукописи, критический пересмотр ее содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4). Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории спектральных методов анализа ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России А.А. Ериной, Е.С. Жигилей, Ю.Н. Швецовой, Е.А. Хорольской и начальнику лаборатории Н.Е. Кузьминой за помощь в выполнении экспериментальных исследований.

Конфликт интересов. И.В. Гравель является членом редакционной коллегии журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Marta S. Galenko – participation in the study design elaboration, quantification of elemental impurities by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry, interpretation of the study results, collection, analysis and systematisation of scientific literature data, drafting and editing of the manuscript, preparation of the tables, responsibility for all aspects of the work related to data reliability; Renad N. Alyautdin – participation in material discussion and revision of the final version of the article for publication; Irina V. Gravel – elaboration of the study design, addressing of the questions of data reliability and paper integrity, responsibility for all aspects of the work, drafting and critical revision of the manuscript and approval of the final version of the article for publication.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4). The authors express their gratitude to A.A. Erina, E.S. Zhigiley, Yu.N. Shvetsova, E.A. Khorolskaya, the staff of the laboratory of spectral methods of analysis of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, and to N.E. Kuzmina, the head of this laboratory, for their help in performing experimental studies.

Conflict of interest. Irina V. Gravel is a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Галенко Марта Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>
marta.galenko@mail.ru

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
alyautdin@expmed.ru

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>
igravel@yandex.ru

Marta S. Galenko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>
marta.galenko@mail.ru

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>
alyautdin@expmed.ru

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>
igravel@yandex.ru

Статья поступила 09.12.2021

После доработки 11.05.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 9 December 2021

Revised 11 May 2022

Accepted for publication 7 June 2022