



Сравнительная характеристика доклинических параметров безопасности и эффективности препаратов эхинацеи пурпурной

Л.В. Крепкова¹, Е.Б. Шустов²

¹ – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», Москва

² – ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России», Санкт-Петербург

Контактная информация: Крепкова Любовь Вениаминовна, krepkova2011@yandex.ru

Методом УФ-спектрофотометрии показано, что различные лекарственные препараты из наземной части эхинацеи пурпурной (Эстифан, Эхинацея-ВИЛАР, а также измельченное сырьё указанного растения, фасованного в фильтр-пакеты) имеют близкие характеристики спектров поглощения, типичные для оксикоричных кислот, которые по литературным данным определяют их иммуностимулирующую активность. Показано, что для этих препаратов также схожими являются показатели их фармакологической активности и безопасности, выявленные в ходе доклинического исследования. Лекарственные препараты, полученные из одного вида растительного сырья, имеющие схожий состав основных групп биологически активных веществ, одинаковые фармакологические свойства, способ приготовления, лекарственную форму и показания к применению, могут рассматриваться как аналоги по составу и действию, что позволяет оптимизировать проведение доклинической оценки их безопасности и эффективности.

Ключевые слова: биомедицинские исследования, доклинические исследования, лекарственная безопасность, УФ-спектрофотометрия, эхинацея пурпурная.

Введение

В последние годы на отечественном фармацевтическом рынке появилось огромное количество однотипных (аналогичных) фитопрепаратов, созданных на основе одних и тех же видов растительного сырья, в одинаковых лекарственных формах, со сходными путями введения и показаниями к медицинскому применению. Кроме того, из одного вида лекарственного сырья с помощью различных химико-технологических методов получают стандартизованные

лекарственные средства в различных лекарственных формах, содержащие аналогичные группы основных действующих веществ и проявляющие одинаковые фармакологические свойства. Все эти препараты различаются по степени изученности и качеством проведенных экспериментальных исследований, которые не всегда или в неполной мере свидетельствуют об их безопасности: часто отсутствуют данные по мутагенности, репротоксичности, канцерогенности, аллергизирующих свойствах и

иммунотоксичности [12]. Кроме того, к ним не может быть применен термин «воспроизведенный препарат», предусмотренный Федеральными законами от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», т.к. они могут в значительной мере отличаться друг от друга по качественному и количественному составу действующих веществ.

При этом осуществление контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения на всех этапах их обращения, включая доклинические исследования, является одним из приоритетов, на котором основывается стратегия лекарственного обеспечения населения России на период до 2025 г.

Для выполнения поставленных данным документом (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66) задач требуется пересмотр определенных методических рекомендаций по оценке их безопасности при доклиническом изучении и предложений по внесению рекомендаций в действующие нормативные документы по их регистрации.

Хорошо известно, что разработка лекарственных средств растительного происхождения – это длительный и многоэтапный процесс, включающий патентный поиск, предварительное фитохимическое изучение, разработку рационального способа получения фитосубстанций, фармакологический скрининг, углубленное фитохимическое изучение, создание современных лекарственных форм, исследование специфической фармакологической активности,

изучение безопасности. Он более сложен, чем при создании синтетических препаратов и требует много времени и материальных затрат. Стоимость доклинических исследований в сертифицированной лаборатории зависит от объема и глубины исследований. В США или в Европе она может достигать 10 млн долларов, в России она гораздо ниже и может доходить до 50 млн руб.

Правильное планирование эксперимента с применением комплексного подхода, включающего оценку как лекарственного растительного сырья, так и лекарственных средств, созданных на его основе, и определение оптимального объема доклинических исследований, позволит сократить сроки их проведения, минимизировать количество животных, используемых для осуществления необходимых научных целей, и в итоге сократить стоимость доклинических исследований. Это, в свою очередь, требует разработки критериев, по которым должна быть проведена оценка исследуемых объектов.

Одним из таких критериев для фитопрепаратов является содержание в них биологически активных веществ. Хорошо известно, что характерной особенностью лекарственных средств растительного происхождения является их способность к синтезу и накоплению разнообразных биологически активных веществ, относящихся к различным классам химических соединений, которые обуславливают широкий спектр их фармакологических свойств. Поэтому одним из показателей качества фитопрепаратов является определение суммы экстрактивных (действующих) веществ, коррелирующих с фармакологической активностью [6, 15, 19].

Гарантией качества и важнейшим условием полноценного использования препаратов растительного происхождения в медицинской практике, обеспечивающим их эффективность и безопасность, является стандартизация как лекарственного растительного сырья, так и лекарственных средств, полученных из него.

Целью настоящего исследования являлось подтверждение схожести состава основных групп биологических активных веществ лекарственных препаратов, полученных из травы эхинацеи пурпурной (Эстифана и Эхинацея-ВИЛАР, а также измельченного сырья указанного растения, фасованного в фильтр-пакеты), для выбора программы и проведения их доклинического изучения безопасности.

Материалы и методы

Для исследования были отобраны три лекарственных препарата, полученных в ФБГНУ ВИЛАР из надземной части эхинацеи пурпурной: Эстифан (рег. № 94/229/2) и Эхинацея-ВИЛАР (рег. № 001678/01-2003), а также измельченное сырье указанного растения, фасованное в фильтр-пакеты для приготовления настоя (рег. № 94/229/11), предназначенных для приема внутрь в качестве средств для повышения иммунитета. Эстифан – экстракт сухой, полученный из высушенной травы эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L. Moench) семейства Астровые (Сложноцветные) *Asteraceae* (*Compositae*). Эхинацея-ВИЛАР – сок свежей травы эхинацеи пурпурной, который в качестве консерванта содержал этиловый спирт не

менее 18%. Эхинацеи пурпурной трава представляла собой сухое измельченное сырье, фасованное в фильтр-пакеты по 1,5 г и рекомендуемое для приготовления настоя *ex tempore*.

Фармакологическая активность лекарственных препаратов, созданных из надземной части эхинацеи пурпурной, обусловлена присутствием комплекса биологически активных веществ различной природы, в т.ч. оксикоричных кислот, полисахаридов, алкиламидов, флавоноидов и др. По данным литературы, иммуностимулирующее действие указанных препаратов в основном обеспечивается присутствием суммы оксикоричных кислот, поэтому стандартизация лекарственного растительного сырья эхинацеи пурпурной и препаратов, созданных из него, была проведена по этому показателю.

Количественное определение суммы оксикоричных кислот проводили методом УФ-спектрофотометрии [11] при длине волны 328 нм в пересчете на цикориевую кислоту на приборе Cary 100 Scan («Varian», США).

Программа доклинического токсикологического изучения препаратов из эхинацеи пурпурной предусматривала полный объем исследований (оценка общетоксического действия и возможных аллергизирующих, иммунотоксических, мутагенных свойств и репродуктивной токсичности препарата). Доклиническое изучение безопасности указанных выше препаратов выполняли с использованием лабораторных животных (мыши линии BALB/c, крысы Wistar и морские свинки-альбиносы), полученных из питомника Филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования выполнялись

согласно Правилам надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г.), в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [18], согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [8]. Токсикологическое исследование проводилось в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ [9]. Протоколы экспериментов были одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР.

Результаты исследований

По разработанной унифицированной методике количественного определения суммы оксикоричных кислот в пересчете на цикориевую кислоту оценён характер полученных спектров поглощения исследуемых растворов препаратов в УФ-области, при этом наблюдались идентичные рисунки спектров с максимумом поглощения при длине волны 328 ± 2 нм для всех трех исследуемых объектов (рис. 1-3). Полученные результаты включены в утвержденные государственные стандарты качества – фармакопейные статьи.

Это доказывает наличие во всех исследуемых объектах биологически активных веществ фенольной природы, в т.ч. включающих производные оксикоричных кислот, что позволило их сравнить и выбрать оптимальные программы доклинического исследования.

При однократном введении субстанции Эстифана в желудок мышам,

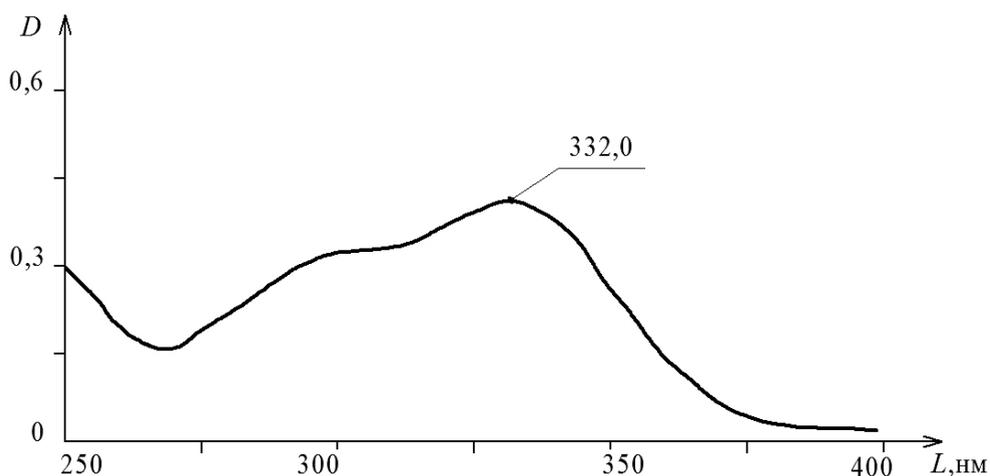


Рис. 1. УФ-спектр исследуемого раствора экстракта свежей травы эхинацеи пурпурной. L – длина волны, D – оптическая плотность.

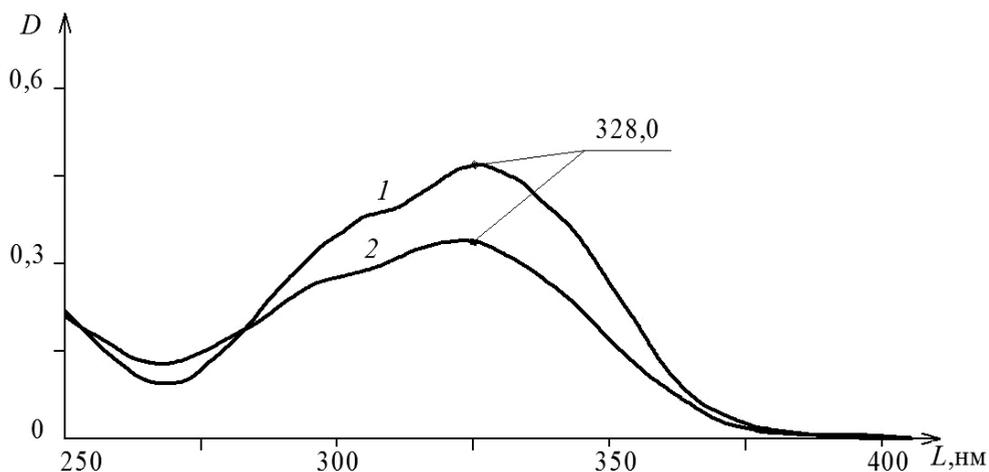


Рис. 2. УФ-спектр исследуемого раствора цикориевой кислоты (1) и субстанции Эстифана (2). L – длина волны, D – оптическая плотность.

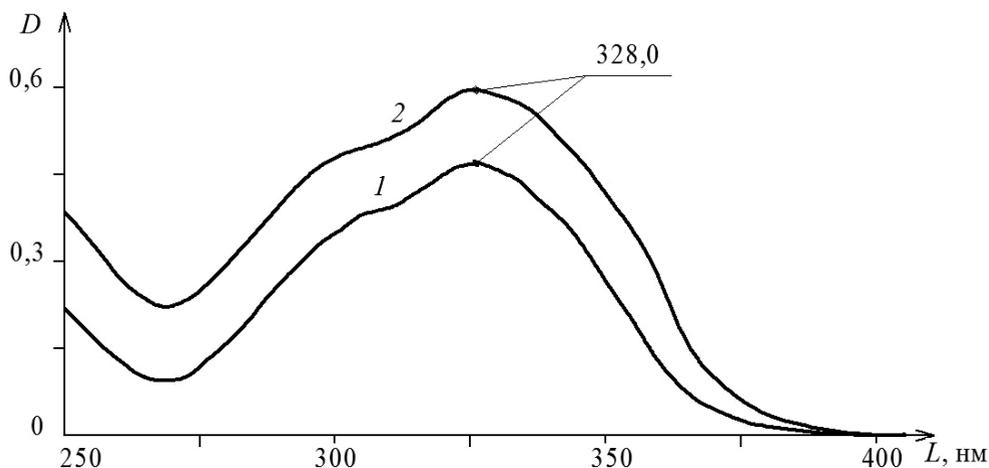


Рис. 3. УФ-спектр исследуемого раствора цикориевой кислоты (1) и Эхинацеи-ВИЛАР (2). L – длина волны, D – оптическая плотность.

крысам и морским свинкам в дозах до 16000 мг/кг признаков интоксикации и гибели животных не наблюдалось. При внутрибрюшинном введении субстанции Эстифана среднесмертельные дозы установлены в диапазоне 3200-3400 мг/кг. Полученные данные свидетельствуют о низкой токсичности субстанции Эстифана.

Под влиянием длительного введения в течение 6 мес. субстанции Эстифана в желудок крысам-самцам в дозах 50, 500 и 1500 мг/кг (5-, 50- и 150-кратные суточные терапевтические дозы) не выявлено каких-либо признаков, свидетельствующих о токсическом действии Эстифана на гематологические показатели, функцию

печени, почек и поджелудочной железы экспериментальных животных, нефро- и кардиотоксического действия препарата. Вместе с тем отмечалось умеренное увеличение массы тела животных, получавших препарат, по сравнению с контролем. Результаты патогистологического изучения внутренних органов крыс подтвердили отсутствие повреждающего действия Эстифана во всех испытанных дозах. Отмеченные участки гиперплазии тимуса и выраженность маргинальной зоны в фолликулах селезенки у крыс, получавших препарат в дозах 50 и 500 мг/кг, являлись подтверждением проявления иммуностимулирующего действия Эстифана.

В тестах общей анафилаксии, реакции гиперчувствительности замедленного типа и конъюнктивальной пробы на морских свинках у Эстифана не обнаружено аллергизирующих свойств.

Установлено, что Эстифан при введении в желудок мышам и крысам в течение 4-х недель в дозах 50 и 500 мг/кг, а также при 4-кратном внутрибрюшин-

ном введении мышам в дозах 1 и 10 мг/кг обладал выраженным иммуностимулирующим действием на гуморальное звено системы иммунитета [4], статистически достоверно увеличивая количество АОК в селезенке и обратный титр ГА в сыворотке крови (рис. 4).

Эстифан не проявлял эмбриотоксических и тератогенных свойств при введении крысам в желудок в дозах 50, 250 и 1000 мг/кг с 6-го по 16-й день беременности и в дозе 500 мг/кг – с 1-го по 19-й день беременности, а также не оказывал повреждающего действия на генеративную функцию крыс. Установлено также, что Эстифан не обладал мутагенной активностью в тесте учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей.

При однократном внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении мышам и крысам Эхинацея-ВИЛАР является малотоксичным препаратом. Показатели LD_{50} соответственно составляли более 1400 и 1600 мг/кг (внутрибрюшинно) и 1600 и 2600 мг/кг (внутрижелудочно) в пересчете на сухой остаток. Следует отметить,

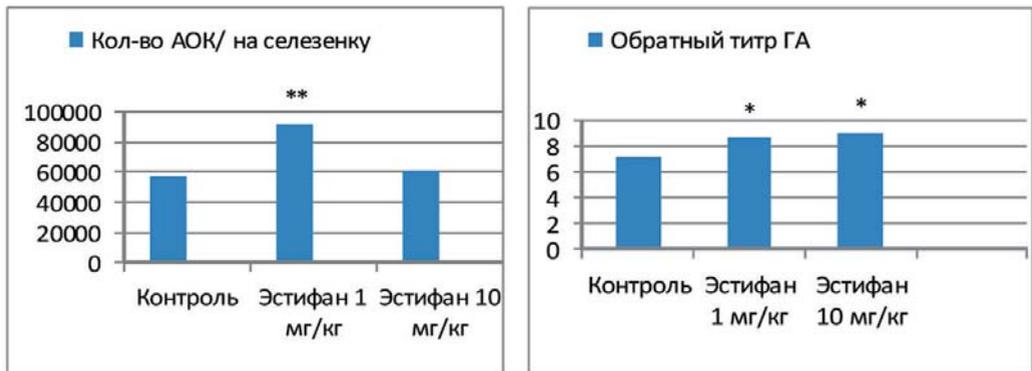


Рис. 4. Показатели гуморального иммунитета мышей при внутрибрюшинном введении Эстифана. АОК – антителообразующие клетки, ГА – гемагглютинины. Отличия от контроля достоверны, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

что картина интоксикации препаратом определялась присутствием в его составе этанола. При исследовании хронической (гемато-, гепато-, нефро-, кардио-) и специфических (мутагенность, аллергенность, иммуно-, эмбрио-, репродуктивная) видов токсичности установлено, что препарат Эхинацея-ВИЛАР не обладал исследуемыми видами токсичности, не вызывал тератогенных, мутагенных эффектов и аллергенности [3].

При однократном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении настоя эхинацеи пурпурной травы в разведении 1:10 мышам и крысам обоего пола не удалось определить среднесмертельные дозы препарата в связи с ограничением вводимого объема. В трехмесячном хроническом эксперименте при внутрижелудочном введении крысам в дозах 8,6 и 43 мл/кг (терапевтическая и пятикратная терапевтическая дозы) установлено, что настой в разведении 1:75, согласно инструкции по медицинскому применению, не влиял

на общее состояние и поведение крыс, а также на гематологические показатели. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости настоя эхинацеи и об отсутствии у него повреждающего действия (по данным использованных биохимических тестов, функционального состояния почек в условиях водной нагрузки и параметрам ЭКГ-исследований) на состояние важнейших органов и систем организма подопытных животных. Патогистологическое исследование, проведенное в конце хронического эксперимента, не выявило токсического действия настоя эхинацеи травы в испытанных дозах на внутренние органы крыс, а также его раздражающего действия на ЖКТ подопытных животных. У настоя травы эхинацеи не обнаружено аллергизирующих свойств [3].

Известная по данным литературы иммуностимулирующая активность лекарственных средств на основе эхинацеи была подтверждена и в наших исследованиях (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета ($M \pm m$) мышей при 4-недельном внутрибрюшинном введении субстанции лекарственных средств из эхинацеи пурпурной

Группа (препарат)	Доза	Кол-во антителообразующих клеток (на селезенку)	Обратный титр гемагглютининов
Контроль		54920±2400	8,0±0,4
Эстифан	50 мг/кг	73240±4800*	12,4±0,6*
Эстифан	500 мг/кг	102030±5700*	14,6±0,6*
Эхинацея-ВИЛАР	1 мг/кг	75321±4293*	18,0±1,3*
Эхинацеи травы настой	8,6 мл/кг	77222±4140*	11,7±0,7*
Эхинацеи травы настой	43 мл/кг	84925±4940*	12,6±0,8*

Примечание: * – отличие от уровня контроля достоверно ($p < 0,05$), критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Обсуждение результатов

Препараты эхинацеи пурпурной (Иммунал, Эхинобене, Эхинация Гексал, Эхинация композитум С, Эхинацин, Эхинацея Галенофарм, Эхинацея-ВИЛАР, Эхинацея Парафарм, Эхинацея, Эхинацея с витамином С, эхинацеи пурпурной трава) являются самыми популярными иммуностимулирующими препаратами амбулаторного применения [13].

Все части растения содержат полисахариды, эфирное масло (цветки – до 0,5%, трава – до 0,35%, корни – от 0,05 до 0,25%). В корнях обнаружены гликозид эхинакозид, цикориевая кислота (дикофеллинная кислота), среди сопутствующих фенилпропаноидов обнаружены также производные винной кислоты, кофейная и хлорогеновая кислоты. Интересно, что в молекуле эхинакозида легко обнаруживается фрагмент салидрозида – одного из компонентов корневища родиолы розовой. Именно это вещество может обуславливать выявленные тонизирующие свойства эхинацеи пурпурной [14]. Второй группой биологически активных соединений следует считать полисахариды (гетероксиланы, арабиноксиланы, арабинорамногалактитаны), обладающие иммуностимулирующей активностью. В качестве третьей группы биологически активных соединений следует рассматривать алкаамиды (алкиламиды) – полиеновые или полиацителеновые соединения с изобутиламидным остатком.

Сопутствующие вещества травы эхинацеи пурпурной представлены также флавоноидами (кверцетин, кемпферол и различные глюкозиды), эфирным маслом (до 0,6%), основными компонентами которого являются борнеол, борнилацетат, кариофиллен, кариофилленоксид и др. В траве и корневищах содержатся также

инулин (в корневищах – до 6%), бетаин (0,1%), смолы (около 2%), органические кислоты (пальмитиновая, линолевая, церотиновая), а также фитостерины, дубильные вещества, сапонины. Всё растение богато ферментами, микроэлементами (селен, кобальт, серебро, молибден, цинк, марганец и др.) и макроэлементами (калий, кальций) [16].

Основными действующими веществами эхинацеи, обладающими иммуностимулирующей активностью, являются оксикоричные кислоты и полисахариды, которые стимулируют костномозговое кроветворение, в результате чего увеличивается количество лейкоцитов и повышается их фагоцитарная активность [17]. Препараты эхинацеи применяются для стимуляции иммунитета при неосложненных острых инфекционных заболеваниях, при наличии отдельных признаках вторичного иммунодефицита – для профилактики вероятного заболевания в предэпидемический и эпидемический период. Длительность приема в клинической практике – от 1 до 8 недель.

Способность лейкоцитов активно поглощать и переваривать бактерии под влиянием эхинацеи возрастает на 30-45%; в целом же иммунный ответ под влиянием эхинацеи возрастает на 50-120%. При приеме эхинацеи повышается уровень специфических антител, нейтрализующих вирусы и бактерии, а также увеличивается продукция неспецифического противовирусного соединения – интерферона. Это действие проявляется не только у взрослых, но и у детей с неустановившейся иммунной системой, а также у лиц преклонного возраста, у которых функции этой системы в связи с общим старением организма снижены.

При изучении препаратов эхинацеи из неочищенного свежего сока растения в опытах *in vitro* показана стимуляция выработки макрофагами цитокинов: IL-1, TNF- α и IL-6 и усиление антителозависимой цитотоксичности мононуклеаров периферической крови под действием экстракта эхинацеи. В эксперименте на лабораторных животных экстракт корня эхинацеи при систематическом добавлении в пищу в течение 1-2 недель вызывал достоверное увеличение абсолютного числа НК-клеток и моноцитов красного костного мозга и селезенки. Иммуномодулирующий эффект также демонстрирует изменение лизосомальной и пероксидазной активности брюшинных макрофагов и клеток селезенки мыши при применении водноспиртовых экстрактов корня различных видов эхи-

нацеи. Полисахариды эхинацеи пурпурной повышают резистентность иммунодефицитных мышей к инфекции *Candida albicans* и *Listeria monocytogenes*, предполагается возможность применения препаратов эхинацеи для лечения оппортунистических инфекций. Полисахариды эхинацеи пурпурной также стимулируют цитотоксичность макрофагов в отношении опухолевых и микробных клеток [17].

Выявленная в нашем исследовании иммуностимулирующая активность препаратов эхинацеи (табл. 1) соответствует литературным данным [2, 5, 10].

Сопоставление результатов оценки различных видов токсичности препаратов из травы эхинацеи пурпурной представлено в табл. 2.

Таблица 2

Основные параметры безопасности лекарственных препаратов эхинацеи пурпурной в доклиническом исследовании

Параметр безопасности	Эстифан	Эхинацея-Вилар	Настой травы эхинацеи
<i>Острая токсичность</i>			
LD ₅₀ при внутривенном введении, мг/кг	>16000	>2100	Не определена
LD ₅₀ при внутрибрюшинном введении, мг/кг	3300	>1500	Не определена
Уровень острой токсичности	Низкий	Низкий, соответствует дозе этилового спирта	Низкий
<i>Хроническая токсичность и специфические виды токсичности</i>			
Гематотоксичность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Гепатотоксичность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Нефротоксичность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Кардиотоксичность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Иммунотоксичность	Не выявлена, подтверждены иммуностимулирующие свойства	Не выявлена, подтверждены иммуностимулирующие свойства	Не выявлена, подтверждены иммуностимулирующие свойства
Эмбриотоксичность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Тератогенность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Мутагенность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Репродуктивная токсичность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена
Аллергенность	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена

Анализ данных табл. 2 показывает, что изученные препараты эхинацеи пурпурной характеризуются низкой токсичностью. Различия в острой токсичности для препаратов Эстифан и Эхинацея-ВИЛАР связаны с тем, что второй препарат представляет собой сок и содержит этиловый спирт, проявляющий свое токсическое действие. Важно отметить, что показатели острой токсичности этого препарата практически полностью соответствуют острой токсичности этилового спирта. Следовательно, содержащиеся в препарате Эхинацея-ВИЛАР экстрактивные вещества эхинацеи не проявили своего собственного токсического действия (также как и при исследовании настоя). В условиях хронических экспериментов при введении препаратов эхинацеи в высоких дозах не было выявлено их общетоксического действия и специфических видов токсичности.

Заключение

Проведенное исследование показало, что, используя стандартизированные подходы к оценке состава биологически активных компонентов в препаратах растительного происхождения (или их фармацевтических субстанциях), можно выявить их аналогичность известным, хорошо изученным и имеющим большой опыт применения лекарственным препаратам из того же растительного сырья. В случае совпадения при этом путей введения, показаний к применению, лекарственной формы, близости рекомендуемых суточных доз, такие лекарственные препараты из растительного сырья могут считаться аналогами ранее внедренных в медицинскую практику.

Исследование показало, что для растительных препаратов-аналогов, изготовленных из одного и того же (или ботанически близкого) растительного сырья, в условиях стандартизированного доклинического исследования выявляются однотипные (или полностью совпадающие) характеристики целевой фармакологической активности (главного действия, являющегося целью применения препарата) и безопасности применения.

Наличие одних и тех же основных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье эхинацеи пурпурной и препаратах, созданных из него (Эстифан и Эхинацея-ВИЛАР), подтвержденное проведением физико-химических методов анализа, включенных в утвержденные государственные стандарты качества – фармакопейные статьи, позволило сравнить их между собой и дало основание для составления оптимальных программ их доклинического исследования.

Для новых лекарственных препаратов, созданных из хорошо изученного ранее растительного сырья, для которых установлены препараты-аналоги по основным группам биологически активных веществ и фармакологической активности, имеющие научное подтверждение их эффективности и безопасности при доклиническом исследовании и клиническом применении, допустимым является проведение доклинических исследований безопасности по сокращенной программе, включающей изучение общетоксического действия и аллергенности.

Для разработки программ доклинического токсикологического изучения таких фитопрепаратов необходимо по-

лучить полную и объективную информацию о растении, на основе которого создан препарат, способе выделения (фитохимический или биотехнологический) и составе основных групп биологически активных веществ, основных фармакологических свойствах, составе лекарственных форм, способе приготовления, диапазоне действующих доз, длительности курсового назначения с лечебной целью, установленные ранее для аналогов побочные нежелательные явления и др. данные, характеризующие безопасность клинического применения.

Использование методического подхода с выявлением для новых потенциальных фитопрепаратов-аналогов по составу основных групп биологически активных веществ и фармакологическому действию из числа уже применяемых в клинической практике, индивидуальный подход при разработке программ по их доклиническому токсикологическому изучению позволяют иметь исчерпывающую информацию по их безопасности, которая дает основания для получения разрешения Минздрава России на проведение клинических испытаний и последующее внедрение в медицинскую практику.

Список литературы

1. *Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Боровкова М.В., Бочарова И.В., Ярцев Д.П., Гнутов В.Б.* Экспериментальное изучение травы эхинацеи пурпурной / Мат-лы межд. конф. «Генетические ресурсы лекарственных и аромомасляных растений» // Сб. науч. тр. ВИЛАР. - М., 2004. С. 252-254.
2. *Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Боровкова М.В., Бочарова И.В., Гнутов В.Б.* Изучение иммунотоксических свойств препаратов из травы эхинацеи пурпурной / VIII-й Межд. съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». - Миккели, Финляндия, 2004. С. 61-65.
3. *Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Ярцев Д.П., Гнутов В.Б.* Токсикологическое изучение лекарственного средства эхинацея-ВИЛАР / Мат-лы XI Российского национального Конгресса «Человек и лекарство». - М., 2004. С. 767.
4. *Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Боровкова М.В., Сокольская Т.А.* Доклиническое токсикологическое исследование фитопрепаратов из эхинацеи пурпурной травы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 1. С.178-184.
5. *Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Боровкова М.В., Сумарокова Н.А.* Токсикологическое изучение лекарственных средств на основе эхинацеи пурпурной / Тез. докл. III съезда токсикологов России. - М., 2008. С. 507-508.
6. *Маркарян А.А.* Основные принципы составления и стандартизации комплексных средств растительного происхождения // Проблемы управления здравоохранением. 2003. Т. 13. № 6. С. 78-81.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».
8. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: Профиль-2С. 2010. 358 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1, Ч. 2. - М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
10. *Сакович Г.С., Колхир В.К., Енютина Е.Ю., Шкаренков А.А., Стихин В.А., Алибеков С.Д., Омельницкий П.П., Багинская П.И., Сенина Т.А., Трумпе Т.Е., Боровкова М.В., Глазова Н.Г., Лескова Т.Е.* Разработка эстифана, препарата иммуностимулирующего действия из эхинацеи пурпурной / Сборник научн. Тр. ВИЛАР: Химия, технология, медицина. - М., 2000. С. 400-412.
11. Спектрофотометрия в УФ и видимых областях. ГФ XIII, ОФС 1.2.1.1.0003.15. М., 2015.
12. *Тутельян В.А., Самылина И.А., Хотимченко С.А., Гравель И.В., Булаев В.М.* Оценка безопасности лекарственного растительного сырья в БАДах и фитопрепаратах // Фармация. 2009. № 1. С. 3-5.

13. ФАРМ-индекс. 2017. № 402. 191 с.
14. **Фисенко В.М., Маняхин А.Ю., Хасина Э.И.** Влияние настойки эхинацеи пурпурной на физическую работоспособность экспериментальных животных в условиях внешней гипертермии // Психофармакология и биологическая наркологи́я. 2007. Т. 7. Спец. вып. Ч. 2. С. 1993.
15. **Шемерянкина Т.Б., Сокольская Т.А., Даргаева Т.Д.** Требования к стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов на его основе // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. № 3. С. 9-12.
16. Эхинацея пурпурная [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://sp-lipetsk.ru/shop.php?op=article&id=72>, свободный. - Загл. с экрана. - Яз. рус., англ.
17. **Birt D.F., Widrechner M.P., Lalone C.A.** Echinacea in infection // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 87. No. 2. P. 488-492.
18. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.
19. **Wagner H.** New approaches in phytopharmacological research // *Pure Appl. Chem.* 1999. V. 71. No. 9. P. 1649-54.
- References**
1. **Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Shkarenkov A.A., Borovkova M.V., Bocharova I.V., Jarcev D.P., Gnutov V.B.** Jeksperimental'noe izuchenie travy jehinacei purpurnoj / Mat-ly mezhd. konf. «Geneticheskie resursy lekarstvennyh i aromomasljanyh rastenij» // *Sb. nauch. tr. VILAR.* - M., 2004. S. 252-254.
2. **Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Shkarenkov A.A., Borovkova M.V., Bocharova I.V., Gnutov V.B.** Izuchenie immunotoksicheskih svojstv preparatov iz travy jehinacei purpurnoj / VIII-j Mezhd. sjezd «Aktual'nye problemy sozdaniya novyh lekarstvennyh preparatov prirodnoho proishozhdenija». - Mikkeli, Finljandija, 2004. S. 61-65.
3. **Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Shkarenkov A.A., Jarcev D.P., Gnutov V.B.** Toksikologicheskoe izuchenie lekarstvennogo sredstva jehinaceja-VILAR / Mat-ly HI Rossijskogo nacional'nogo Kongressa «Chelovek i lekarstvo». - M., 2004. S. 767.
4. **Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Borovkova M.V., Sokol'skaja T.A.** Doklinicheskoe toksikologicheskoe issledovanie fitopreparatov iz jehinacei purpurnoj travy // *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii.* 2012. № 1. S.178-184.
5. **Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Borovkova M.V., Sumarokova N.A.** Toksikologicheskoe izuchenie lekarstvennyh sredstv na osnove jehinacei purpurnoj / *Tez. dokl. III sjezda toksikologov Rossii.* - M., 2008. S. 507-508.
6. **Markarjan A.A.** Osnovnye principy sostavlenija i standartizacii kompleksnyh sredstv rastitel'nogo proishozhdenija // *Problemy upravlenija zdavoohraneniem.* 2003. T. 13. № 6. S. 78-81.
7. Prikaz Ministerstva zdavoohranenija RF ot 13 fevralja 2013 g. № 66 «Ob utverzhenii Strategii lekarstvennogo obespechenija naselenija Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii».
8. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modeljam v biomedicinskih issledovanijah / pod red. N.N. Karkischenko, S.V. Gracheva. - M.: Profil'-2S. 2010. 358 s.
9. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Ch. 1, Ch. 2. - M.: Grif i K, 2012. 944 s.
10. **Sakovich G.S., Kolhir V.K., Enjutina E.Ju., Shkarenkov A.A., Stihin V.A., Alibekov S.D., Omel'nickij P.P., Baginskaja P.I., Senina T.A., Trumpe T.E., Borovkova M.V., Glazova N.G., Leskova T.E.** Razrabotka jestifana, preparata immunostimulirujushhego dejstvija iz jehinacei purpurnoj / *Sbornik nauchn. Tr. VILAR: Himija, tehnologija, medicina.* - M., 2000. S. 400-412.
11. Spektrofotometrija v UF i vidimyh oblastjah. GF XIII, OFS 1.2.1.1.0003.15. M., 2015.
12. **Tutel'jan V.A., Samylina I.A., Hotimchenko S.A., Gravel' I.V., Bulaev V.M.** Ocenka bezopasnosti lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja v BADah i fitopreparatah // *Farmacija.* 2009. № 1. S. 3-5.
13. ФАРМ-индекс. 2017. № 402. 191 с.
14. **Fisenko V.M., Manjahin A.Ju., Hasina Je.I.** Vlijanie nastojki jehinacei purpurnoj na fizicheskuju rabotosposobnost' jeksperimental'nyh zhivotnyh v uslovijah vneshnej gipertermii // *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija.* 2007. T. 7. Spec. vyp. Ch. 2. S. 1993.
15. **Shemerjankina T.B., Sokol'skaja T.A., Dargaeva T.D.** Trebovanija k standartizacii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja i fitopreparatov na ego osnove // *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii.* 2010. № 3. S. 9-12.

16. Jechinaceja purpurnaja [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://sp-lipetsk.ru/shop.php?op=article&id=72>, svobodnyj. - Zagl. s jekrana. - Jaz. rus., angl.
17. *Birt D.F., Widrlechner M.P., Lalone C.A.* Echinacea in infection // Am. J. Clin. nutr. 2008. V. 87. No. 2. P. 488-492.
18. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986.
19. *Wagner H.* New approaches in phytopharmacological research // Pure Appl. Chem. 1999. V. 71. No. 9. P. 1649-54.

Comparative characteristics of preclinical parameters of safety and efficacy of *Echinacea purpurea* preparations

L.V. Krepkova, E.B. Shustov

UV spectrophotometry studies have shown that various pharmaceutical drugs of *Echinacea purpurea* (Estifan, *Echinacea-VILAR*, and its purified crude drug (pharmaceutical form) possess similar spectral characteristics, typical of hydroxy-cinnamic acids, which according to the literature, determine their immunotropic activity. There have been shown that these drugs possess similar biological properties as well as safety indexes during preclinical studies. The medicines obtained from one species of plant raw materials, with similar composition of the main groups of biologically active substances, the same pharmacological properties, method of preparation, dosage form and indications, can be considered as analogues to the composition and action that allows to optimize the preclinical evaluation of their safety and efficacy.

Key words: biomedical research, preclinical studies, drug safety, UV spectrophotometry, *Echinacea purpurea*.