



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.243>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Микроэлементный состав препаратов этилметилгидроксиридин сукцината как индикатор качества фармацевтической стандартизации средств для вспомогательной терапии эпилепсии

И.Ю. Торшин¹, О.А. Громова¹, М.А. Рогозин²

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ профилей микроэлементного состава препаратов этилметилгидроксиридин сукцината (ЭМГПС), которые перспективно использовать для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии эпилепсии.

Материал и методы. Методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой проанализировано 11 препаратов ЭМГПС, в каждом из которых определено содержание 72 элементов периодической таблицы Д.И. Менделеева. Затем проведена серия анализов микроэлементного состава образцов ЭМГПС посредством современных методов интеллектуального анализа данных.

Результаты. Установлены препараты с разной степенью микроэлементной чистоты, в т.ч. содержащие токсичные и условно токсичные микроэлементы. Микроэлементные примеси в составе ЭМГПС могут поступать из воды, гидроксида натрия и соляной кислоты, используемых при производстве препаратов.

Заключение. Полученные данные позволяют утверждать, что качество микроэлементной стандартизации препарата может быть существенно повышенено при условии, что для нормализации pH используются растворы соляной кислоты, очищенные в результате последовательной ректификации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

фармакотерапия, эпилептические состояния, судороги, качество препаратов, микроэлементы, атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, фармакоинформатика

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Рогозин М.А. Микроэлементный состав препаратов этилметилгидроксиридин сукцината как индикатор качества фармацевтической стандартизации средств для вспомогательной терапии эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2025; 17 (4): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.243>.

Microelement composition of ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations as quality indicator to pharmaceutically standardize agents for epilepsy adjuvant therapy

I.Yu. Torshin¹, O.A. Gromova¹, M.A. Rogozin²

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences (44 bldg 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² Ivanovo State Medical University (8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Objective: to analyze microelement composition profiles of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) preparations promising to use for increasing efficiency and safety of epilepsy pharmacotherapy.

Material and methods. Inductively coupled plasma atomic emission spectrometry was used to analyze content of 72 elements from the D.I. Mendeleev's periodic table in eleven EMHPS preparations. Next, a series of analyses of the microelement composition in EMHPS samples was carried out based on modern data mining methods.

Results. Specific preparations with varying degrees of microelement purity were identified, including those containing toxic and conditionally toxic microelements. Microelement impurities in EMHPS composition may result from water, sodium hydroxide and hydrochloric acid used in the manufacturing process.

Conclusion. The data obtained suggest that the quality of preparation microelement standardization may be significantly improved, provided that hydrochloric acid solutions purified by sequential rectification are used to normalize pH-value.

KEYWORDS

pharmacotherapy, epileptic conditions, seizures, quality of preparations, microelements, inductively coupled plasma atomic emission spectrometry, pharmacoinformatics

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Rogozin M.A. Microelement composition of ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations as quality indicator to pharmaceutically standardize agents for epilepsy adjuvant therapy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoiania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025; 17 (4): xxx–xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.243>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Возникающее при эпилепсии первичное повреждение нейроглии стимулирует дисрегуляцию биосинтеза и секреции ряда нейромедиаторов. Отмечаются развитие глутаматной эксайтотоксичности, ухудшение обмена гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и гипофункция ГАМКергических нейронов, нарушение работы рецепторных комплексов (ГАМКергического, ацетилхолинового, серотонинергического и др.). Для нормализации нейротрансмиттерного баланса и снижения судорожной готовности применяются антиконвульсанты, участвующие в блокаде натриевых и кальциевых каналов, ингибирующие возбуждающие эффекты глутамата, усиливающие ГАМКергическую нейротрансмиссию. Развивающееся воспаление усугубляет деструктивные процессы в центральной нервной системе, что обуславливает необходимость применения дополнительных групп препаратов [1].

Повышение эффективности фармакотерапии эпилепсии сосудистого генеза и снижение побочного действия антиконвульсантов возможно посредством сочетанного применения с препаратами антиоксидантного и антигипоксантного действия. В частности, перспективной группой препаратов для включения в фармакотерапию эпилепсии являются лекарственные средства на основе этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) [2].

ЭМГПС оказывает антиоксидантный, антигипоксантный, анксиолитический, антистрессовый, противосудорожный, нейропротективный, ноотропный, антиамнестический, кардиопротективный, противосклеротический, антиагрегантный, противопаркинсонический, вегето-тропный эффекты [3]. В отличие от ряда других препара-

тов нейропротекторного действия, для ЭМГПС показано прямое нейропротекторное действие на культуре нейронов в условиях глутаматного стресса (выживаемость клеток повышалась в среднем на 20%) [4]. Эти эффекты ЭМГПС не только важны для терапии ишемических заболеваний головного мозга и торможения нейродегенерации, но и полезны для фармакотерапии эпилепсии сосудистого генеза.

Столь широкий спектр фармакологического действия ЭМГПС обусловлен особыми свойствами молекулы. Фармакология ЭМГПС детально охарактеризована в исследованиях *in vitro*, *in vivo*, *in silico*. Хемопротеомное профилирование молекулы продемонстрировало противовоспалительные (ингибиция арахидонат-5-липоксигеназы, гидролазы лейкотриена A4, рецепторов лейкотриена B4), антигипоксантные, антиоксидантные, нейротрофические, нейропротекторные и вазорелаксирующие эффекты [5], также раскрыты перспективы ЭМГПС как сахароснижающего и гиполипидемического средства [6]. Хемотранскриптомный анализ воздействия молекулы ЭМГПС на нейроциты указал на повышение транскрипции генов, кодирующих белки, участвующие в нейротрансмиссии, осуществление нейропротекторных и нейротрофических эффектов [7]. Геронтоинформационные оценки показали, что ЭМГПС может способствовать увеличению средней продолжительности жизни модельных организмов *C. elegans* (+23%), мухек-дрозофил (+14%) и мышей (+15%) [8].

Кроме того, подтверждена эффективность использования инъекционных и пероральных форм ЭМГПС в комплексной терапии ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома и артериальной гипертонии. Установлены по-

ложительные результаты применения ЭМГПС в терапии гипоксических поражений мозга у детей, назначения его как ноотропного средства, а также в терапии нейроинфекций и гипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы [3].

Следует отметить, что все описанные выше фармакологические эффекты подразумевают использование высокоочищенных субстанций ЭМГПС, которые не содержат тех или иных примесей, способных негативно повлиять на фармакологическую активность препаратов. Следовательно, вопросы очистки и стандартизации субстанций ЭМГПС имеют принципиальное значение для обеспечения эффективности и безопасности препаратов.

Одним из универсальных технологических маркеров чистоты препаратов является их микроэлементный (МЭ) профиль, установление которого представляет собой современную процедуру молекулярной фармакологии и фармацевтики. Важность анализа МЭ-профиля обусловлена несколькими причинами.

Во-первых, эссенциальные (жизненно необходимые) МЭ могут проявлять самостоятельные нейропротекторные и антиконвульсантные эффекты [9]. Например, нетоксичные соли лития с органическими анионами (в т.ч. аскорбат лития) проявляют антиконвульсантные эффекты уже в весьма малых дозах – 5 мг/кг (т.е. 250 мкг/кг элементного лития) [10].

Во-вторых, содержание токсических и условно токсических элементов характеризует степень очистки и качества фармацевтической стандартизации препаратов. Содержание даже малых доз токсических МЭ может оказывать негативное действие при долговременном приеме соответствующего препарата.

В-третьих, анализ МЭ-профиля позволяет не только установить степень очистки препарата, но и сделать обоснованные предположения об используемых для его приготовления веществах, некоторых технологических особенностях производства и т.д. [11].

Таблица 1. Исследованные препараты этилметилгидроксиридин сукцинат

Table 1. Studied ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations

Препарат / Preparation	Форма / Form
TM-1 / TM-1	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-2 / TM-2	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-3 / TM-3	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-4 / TM-4	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-5 / TM-5	Раствор для инъекций (ампулы) 100 мг / Injection solution (ampoules) 100 mg
TM-6 / TM-6	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-7 / TM-7	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-8 / TM-8	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-9 (П-1) / TM-9 (М-1)	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-9 (П-2) / TM-9 (М-2)	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg
TM-9 (П-3) / TM-9 (М-3)	Раствор для инъекций (ампулы) 50 мг / Injection solution (ampoules) 50 mg

Примечание. TM – торговая марка; П – производитель.

Note. TM – trademark; M – manufacturer.

¹ <https://apteka.ru>.

Цель – анализ профилей МЭ-состава 11 препаратов ЭМГПС, которые перспективно использовать для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии эпилепсии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

В работе представлены результаты МЭ-анализа состава препаратов на основе ЭМГПС. Методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в каждом образце определено содержание 72 элементов периодической таблицы Д.И. Менделеева. Затем проведена серия анализов МЭ-состава препаратов ЭМГПС посредством современных методов интеллектуального анализа данных.

Образцы препаратов / Drug samples

Исследовано 11 препаратов ЭМГПС (табл. 1), для каждого из которых собирали три образца, закупленных в интернет-магазине¹. Заказ делали через сайт онлайн-аптеки (агрегатор) и получали при посещении онлайн-аптеки. В изученных образцах проводили определение полного профиля 72 МЭ (элементов Li, Be, B, Na, Mg, Al, Si, C, P, S, Cl, K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Br, Rb, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, I, Cs, Ba, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U), затем выполняли усреднение и рассчитывали дисперсии содержания каждого элемента.

Определение микроэлементного состава / Determining microelement composition

Элементный анализ образцов выполняли на базе кафедры клинической и лабораторной диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава

Оригинальные статьи / Original articles

России с помощью атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой согласно методикам, изложенным в рекомендациях Р.Т. Тогузова и А.Ю. Волкова (2009 г.) [12]. Выбранный метод обеспечивает правильность и хорошую воспроизводимость результатов, достаточный предел обнаружения, избирательность и производительность.

Образцы упаривали при $t=105$ °C в течение 10–12 ч в сушильном шкафу. После этого проводили взвешивание на аналитических весах PerkinElmer AD-6 Autobalance (PerkinElmer, США) с точностью до 0,1 мг. Навески материала переносили в автоклав (тэфлоновый сосуд Весселя) и добавляли 1 мл 70% азотной кислоты высокой чистоты, прошедшей вторичную перегонку. Затем автоклав помещали в микроволновую систему пробоподготовки MD-2000 (CEM, США), обеспечивающую высокие давление и температуру кипения. После охлаждения полученных растворов в течение 60 мин от них отбирали образцы в объеме 1 мл в пластиковые сосуды и разбавляли в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водой. В качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л.

Полученные растворы анализировали на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме VG Plasmaquad PQ2 Turbo Plus (VG Instruments, Великобритания), с рабочей мощностью генератора сверхвысокочастотного излучения 1,3 кВт, расходом плазмообразующего газа (аргона) 14 л/мин, расходом транспортирующего газа 0,89 мл/мин. Проводили три экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала составило 60 с. Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались. Единицы измерения – мкг/кг (ppb).

Данный метод является наиболее точным и производительным, он позволяет точно определять количественное содержание большей части элементов таблицы Д.И. Менделеева с минимальной навеской [12]. В изученных образцах препаратов определено содержание 72 химических элементов.

Кластерный анализ / Cluster analysis

В ходе анализа данных скрининга использованы новые математические подходы для установления кластеров (метрических сгущений) в пространстве параметров МЭ-состава и построения метрических карт [13, 14]. Применили метод, основанный на фундаментальной концепции метрики (в математике метрика – функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника) [15, 16]. Набор точек с заданной метрикой называется метрической конфигурацией. Измеряя попарные расстояния между эти-ми точками, можно установить метрические сгущения (кластеры близколежащих точек) и затем построить метрические карты (проекции метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций.

В качестве «точек» рассматривали исследуемые препараты, и расстояния между ними вычисляли на основании их МЭ-состава. Таким образом получена метриче-

ская карта препаратов. «Микроэлементное расстояние» $d_p(i, j)$ между препаратами i и j вычисляли в соответствии с определением евклидовой метрики для p микроэлементов:

$$d_p(i, j) = \sqrt{\sum_{k=1 \dots n} (F_k(m_{ki}) - F_k(m_{kj}))^2},$$

где m_{ki} – содержание k -го МЭ в i -м препарате; m_{kj} – содержание k -го МЭ в j -м препарате, $F_k: R^+ \rightarrow [0, \dots, 1]$ – эмпирическая функция распределения измеренных значений k -го МЭ.

Также определяли расстояния между парами МЭ с получением метрической карты МЭ. Расстояние $d_{M\mathcal{E}}(i, j)$ определяли как коэффициент корреляции между содержанием МЭ в исследованных препаратах.

Для поиска метрических сгущений (кластеров) на полученных метрических конфигурациях принимается, что над некоторым множеством $X = \{x_1, \dots, x_N\}$, состоящим из N точек, задана метрика $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определенная на всех парах точек из X . Метрическим сгущением называется множество близких (в смысле заданной метрики) точек, образующих компактные области. Полученные в работах [15, 16] теоретические результаты позволили определить семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или так называемых алгоритмов кластеризации), которые основаны на «восстановлении» множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики ρ_{ij} и распределение σ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности η , способом построения непрерывных представлений i -спектров $\{\gamma^\sigma(r)\}$ (осуществляемым с точностью до σ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ сгущений (или, наоборот, разрежений), критериями оценки качества набора сгущений и другими параметрами. Метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость на основе расстояний точек ρ -сети от остальных точек метрической конфигурации.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для стандартной обработки результатов исследования использовали методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с применением параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение проводили с помощью критерия χ^2 , Т-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовали прикладную программу Statistica 6.0 (StatSoft, США) и электронные таблицы Microsoft Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Перед тем как перейти к анализу особенностей МЭ-состава каждого из исследованных препаратов, рассмотрим более общую картину, полученную посредством кластерного анализа данных.

Метрические карты / Metric maps

Анализ метрической карты МЭ (рис. 1) показал наличие трех кластеров микроэлементов, содержание которых коррелировало в исследованных препаратах: кластер редкоземельных элементов-лантаноидов (La, Ce, Nd, Sm, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu), кластер «ниобий – вольфрам – цирконий» (Nb-W-Zr), кластер «натрий – алюминий – бор» (Na-Al-B). Наличие этих кластеров позволяет анализировать корреляции между содержанием различных МЭ в исследованных препаратах ЭМГПС (см. далее).

Полученные профили МЭ-состава позволили построить соответствующую метрическую карту, отражающую степень близости МЭ-состава исследованных препаратов (рис. 2). Ее анализ методами поиска метрических сгущений указал на наличие единственного кластера, включающего ампульные формы препарата ТМ-1, препарата ТМ-5, а также препаратов ТМ-9 различных производителей. Это дает возможность сделать весьма важный вывод: МЭ-составы (а следовательно, и степень очистки, и определенные стадии производства) существенно отличаются у большинства препаратов ЭМГПС.

Содержание токсичных элементов / Content of toxic elements

Полученные данные позволили провести анализ содержания токсичных и условно токсичных элементов в составе препарата (**табл. 2**) в сравнении с установленными в Российской Федерации уровнями предельно допустимых концентраций (ПДК)² по каждому элементу.

Важно разобраться, каким образом следует интерпретировать превышение значения ПДК. Показатели ПДК, приводимые в СанПиН, подразумевают, что человек выпивает в день 1–2 л воды и при этом превышение ПДК, носящее хронический характер, действительно может стимулировать отравление соответствующими токсическими элементами. В то же время при использовании перечисленных препаратов 1 л раствора из ампулы будет употребляться за гораздо более длительный срок – не менее 3–4 нед. Поэтому превышение ПДК вовсе не подразумевает сколько-нибудь значимого токсического эффекта. Тем не менее уровни токсических элементов в составе препаратов позволяют сделать определенные выводы о технологии их производства.

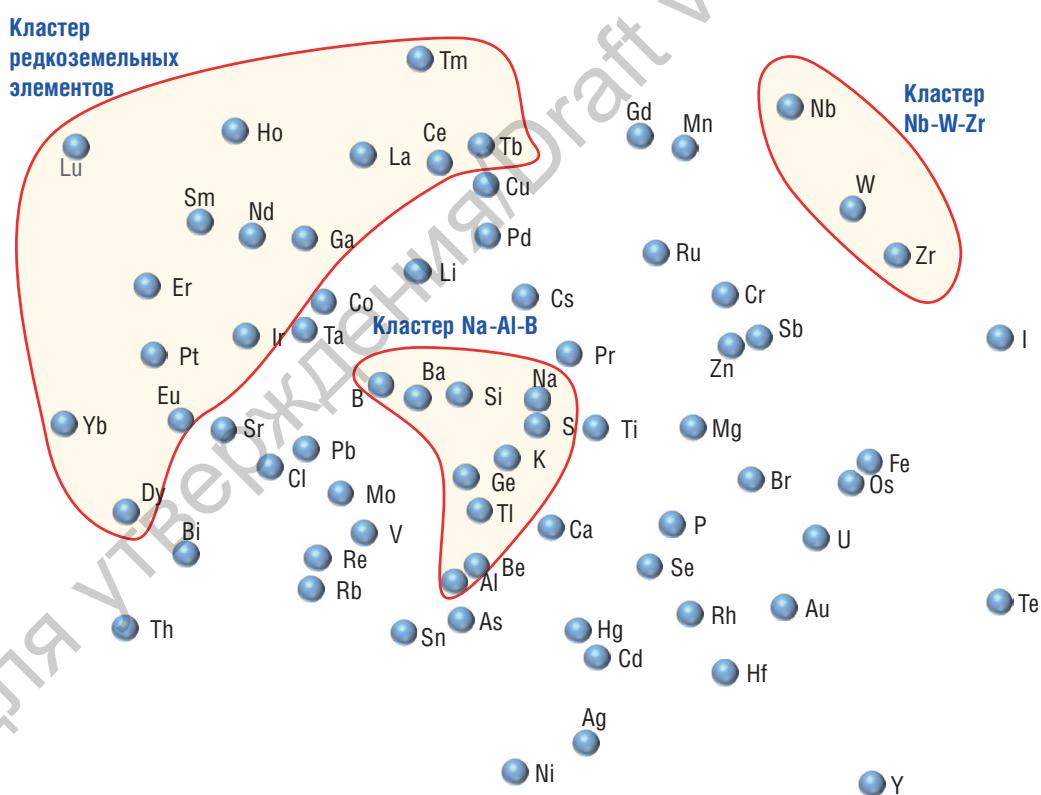


Рисунок 1. Метрическая карта микроэлементов, построенная в результате анализа микроэлементного состава препаратов этилметилгидроксиридин сукцината. Расстояние между каждой парой точек на метрической карте пропорционально коэффициенту корреляции между содержанием пары соответствующих микроэлементов. Анализ метрической карты позволяет сделать дополнительные выводы о свойствах «сильно взаимодействующих» показателей микроэлементного состава препаратов

Figure 1. A microelement metric map based on analyzing microelement composition of ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations. The distance between each pair of points on the metric map is proportional to the correlation coefficient between the level of the corresponding pair of microelements. Analyzing it further extends conclusions about the properties of “strongly interacting” indicators related to microelement composition of preparations

² СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода и водоснабжение населенных мест».

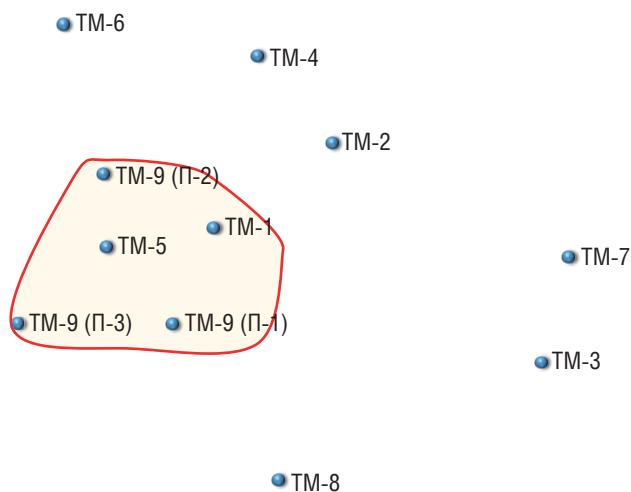


Рисунок 2. Метрическая карта препаратов этилметилгидроксиридин сукцината. Более близкое расстояние между точками на карте означает большую близость микроэлементного состава. Указан единственный кластер препаратов, наиболее близких друг к другу по микроэлементному составу. ТМ – торговая марка; П – производитель

Figure 2. Metric map of ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations. Closer distances between points on the map denotes higher similarity in microelement composition. A single cluster of preparations with the closest microelement composition is indicated

Таблица 2. Анализ содержания токсичных и условно токсичных элементов в составе исследованных препаратов этилметилгидроксиридин сукцината, мкг/кг

Table 2. Analyzed content of toxic and conditionally toxic elements in composition of the studied ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations, $\mu\text{g}/\text{kg}$

Препарат / Preparation	Be	Ni	As	Nb	Cd	Ba	W	Hg	Tl	Pb	Bi
TM-1 / TM-1	0,000	0,303	0,072	0,015	0,411	0,094	0,102	0,057	0,032	0,325	0,054
TM-2 / TM-2	0,105	0,363	0,235	0,003	0,710	0,082	0,129	0,006	0,000	0,033	0,005
TM-3 / TM-3	0,001	1,961	0,001	1,461	0,008	0,455	4,889	0,234	0,001	0,005	0,003
TM-4 / TM-4	0,017	0,444	0,124	0,001	0,400	4,655	0,185	0,076	0,001	0,036	0,008
TM-5 / TM-5	0,000	0,134	0,085	0,004	2,258	0,069	0,146	0,028	0,006	0,023	0,135
TM-6 / TM-6	0,000	1,193	2,604	0,003	0,360	2,687	0,179	0,011	0,002	0,265	0,001
TM-7 / TM-7	0,017	0,037	0,015	0,026	0,512	0,071	0,145	0,003	0,001	0,137	0,039
TM-8 / TM-8	0,023	0,274	0,303	0,003	0,371	0,013	0,385	0,675	0,002	0,131	0,004
TM-9 (П-1) / TM-9 (М-1)	0,000	0,151	0,065	0,010	0,470	0,085	0,094	0,027	0,033	0,342	0,045
TM-9 (П-2) / TM-9 (М-2)	0,000	0,192	0,091	0,005	2,277	0,077	0,163	0,040	0,001	0,831	0,094
TM-9 (П-3) / TM-9 (М-3)	0,087	0,340	0,176	0,001	0,315	0,112	0,036	0,078	0,001	0,028	0,004
ПДК, мкг/л // MPC, $\mu\text{g}/\text{l}$	0,200	100,000	50,000	10,000	1,000	100,000	50,000	0,500	0,100	30,000	100,000

Примечание. ТМ – торговая марка; П – производитель; ПДК – предельно допустимая концентрация. За основу взят перечень химических элементов, приведенный в СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода и водоснабжение населенных мест». Представлены содержание микроэлементов в исследованных образцах и предельно допустимые концентрации для соответствующих элементов в питьевой воде. Погрешность определения каждого микроэлемента составила 10–20% от среднего значения. Полужирным шрифтом отмечены наиболее высокие значения содержания элементов по сравнению с другими препаратами; красным цветом выделены значения, близкие к значению ПДК или превышающие ее.

Note. TM – trademark; M – manufacturer; MPC – maximum permissible concentration. The list of chemical elements provided in SanPiN 2.1.4.1074-01 “Drinking water and water supply in populated areas” was used for analysis. The microelement content in the tested specimens and the maximum permissible concentrations for the corresponding elements in drinking water are presented. The error in determining each microelement comprised 10–20% of average value. The peak element level compared to other specimens is marked in bold; values close to or exceeding MPC are highlighted in red.

Содержание натрия и хлора / Content of sodium and chlorine

Важными показателями элементного состава является содержание натрия и хлора в исследованных препаратах и их соотношение (табл. 3). Во-первых, следует отметить, что концентрации этих двух МЭ существенно отличаются (на 2–3 порядка) для различных препаратов. Во-вторых, их соотношение также значительно варьируется, т.е. уровни содержания этих МЭ по большей части не зависят друг от друга.

Высокая вариабельность и независимость показателей содержания натрия и хлора друг от друга указывают на возможные отличия в технологии производства препаратов. Известно, что для стандартизации pH используются растворы щелочей (при избыточной кислотности стандартизируемого раствора) или растворы кислот (при избыточной щелочной реакции стандартизируемого раствора). В качестве щелочи наиболее часто применяются растворы гидроксида натрия, а в качестве кислоты – растворы соляной кислоты.

Таким образом, можно сделать вывод, что при производстве исследованных образцов ампульных форм препаратов ТМ-3, ТМ-4, ТМ-5, ТМ-6 получаемые растворы отличаются избыточной кислотностью, что означает необходимость нейтрализации посредством растворов гидроксида натрия. В то же время при производстве ам-

пульных форм препаратов ТМ-8, ТМ-9 (П-3) получаемая среда отличается избыточной щелочной реакцией, что обусловливает использование соляной кислоты. В случае препаратов ТМ-3 и ТМ-8, для которых были найдены высокие значения и натрия, и хлора, можно предположить использование многочисленных последовательных циклов нейтрализации то кислотой, то щелочью. У остальных препаратов (ТМ-1, ТМ-2, ТМ-7, ТМ-9 (П-1), ТМ-9 (П-2)) содержание и натрия, и хлора было достаточно низким, что указывает на минимальное использование растворов гидроксида натрия или соляной кислоты для нормализации рН.

Особенности микроэлементного состава препаратов / Features of drug microelement composition

Совместный анализ результатов определения МЭ (токсических, натрия, хлора и др.), кластеризации препаратов по МЭ-составу (см. рис. 1) и корреляций между МЭ (см. рис. 2) позволяет сделать дополнительные выводы о взаимосвязи МЭ-состава со степенью чистоты препарата.

Особенности МЭ-состава исследованных препаратов (табл. 4) показывают, что из препаратов кластера ТМ-9 (см. рис. 2) наибольшей степенью очистки отличается ТМ-9 (П-3): он содержит достоверно повышенные уровни только хлора и европия – практически нетоксичных МЭ. В то же время, например, ТМ-5 характеризуется повышенными относительно среднего значения по выборке уровнями Cd, Bi, а препарат ТМ-1 – несколько повышенным уровнем Pb.

Таблица 3. Содержание натрия и хлора в исследованных препаратах этилметилгидроксиридин сукцината, мкг/кг

Table 3. Sodium and chlorine content in the studied ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations, $\mu\text{g}/\text{kg}$

Препарат / Preparation	Na	Cl
TM-1 / ТМ-1	216,2790	12,6161
TM-2 / ТМ-2	16,7214	15,3161
TM-3 / ТМ-3	1724,8800	643,0970
TM-4 / ТМ-4	1421,2800	15,2809
TM-5 / ТМ-5	1227,9000	12,5167
TM-6 / ТМ-6	1990,8600	165,1650
TM-7 / ТМ-7	1,8957	52,2287
TM-8 / ТМ-8	2019,0000	2372,2300
TM-9 (П-1) / ТМ-9 (М-1)	6,4375	12,4606
TM-9 (П-2) / ТМ-9 (М-2)	118,1580	12,0592
TM-9 (П-3) / ТМ-9 (М-3)	14,9969	1347,7900

Примечание. ТМ – торговая марка; П – производитель. Полужирным шрифтом отмечены наиболее высокие значения содержания натрия и хлора (по сравнению с другими препаратами).

Note. TM – trademark; M – manufacturer. The peak sodium and chlorine content values (compared to other preparations) are marked in bold.

Остальные препараты также имеют уникальный МЭ-состав. Например, ТМ-3 и ТМ-7 отличаются повышенным содержанием многочисленных МЭ из «редкоземельного кластера» (см. рис. 1). ТМ-3, кроме того, характеризуется повышенными уровнями ртути и элементов кластера Nb-W-Zr (см. рис. 1). Такого рода кластерные корреляции между содержанием многих МЭ (в частности, редкоземельных элементов) указывает на используемую при производстве воду как возможный источник этих МЭ.

Препараты ТМ-4, ТМ-6 и, отчасти, ТМ-8 характеризуются повышенным содержанием элементов из кластера Na-Al-B (см. рис. 1). Данные примеси могут являться результатом использования щелочи (гидроксида натрия) того или иного производителя на стадии регулировки рН препаратов.

И наконец, следует отметить еще одно очень важное наблюдение: препараты с повышенным содержанием натрия (ТМ-3, ТМ-4, ТМ-5, ТМ-6, ТМ-8) отличаются также повышенным уровнем МЭ-примесей: от 5 (ТМ-5, ТМ-8) до 20 (ТМ-3). В то же время препарат с повышенным уровнем хлора, но не натрия (ТМ-9 (П-3)) имеет лишь две дополнительные примеси – повышенные уровни низкотоксичных хлора и европия.

Таким образом, степень МЭ-чистоты препарата ЭМГПС может быть существенно повышена, если в процессе его синтеза поддерживается слабощелочная среда, а «доводка» рН до нейтральных значений осуществляется по-

Таблица 4. Особенности микроэлементного состава препаратов этилметилгидроксиридин сукцината

Table 4. Microelement composition in ethylmethylhydroxypyridine succinate preparations

Препарат / Preparation	Микроэлементы, уровни которых достоверно повышены / Significantly elevated microelements
TM-1 / ТМ-1	Pb
TM-2 / ТМ-2	Be, Mo
TM-3 / ТМ-3	Na, Cl, V, Zr, Nb, Ag, La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Ho, Er, Yb, Hf, W, Hg
TM-4 / ТМ-4	Na, Mg, Al, Si, Ba
TM-5 / ТМ-5	Na, P, Cu, Cd, Bi
TM-6 / ТМ-6	Na, Si, Ca, As, Br, Rb, Sr, Ba, Pb
TM-7 / ТМ-7	P, Mo, Eu, Tb, Yb, Lu
TM-8 / ТМ-8	Na, Mg, P, Cl, Hg
TM-9 (П-1) / ТМ-9 (М-1)	Cu, Pb
TM-9 (П-2) / ТМ-9 (М-2)	Cu, Cd, Pb
TM-9 (П-3) / ТМ-9 (М-3)	Cl, Eu

Примечание. ТМ – торговая марка; П – производитель. Для каждого препарата перечислены микроэлементы, содержание которых достоверно выше относительно среднего значения по выборке ($p<0,05$ по тесту Стьюдента).

Note. TM – trademark; M – manufacturer. For each drug, sample microelements at level significantly exceeding average value ($p<0,05$, Student's t-test) are shown.

средством растворов высокоочищенной соляной кислоты. Действительно, степень очистки соляной кислоты от примесей может повышаться практически неограниченно посредством многократной ректификации (перегонки) ее раствора (которая с легкостью может быть осуществлена в любой заводской лаборатории). В свою очередь, получение высокочистых растворов гидроксида натрия требует применения крайне дорогостоящего оборудования для разделения химических элементов и практически не реализуемо в условиях реального фармацевтического производства. Альтернативно возможно использование сверхчистых растворов гидроксида натрия, что может несколько повысить стоимость производства.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Клинические исследования показали, что использование ЭМГПС в комплексной реабилитации пожилых пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность, способствует улучшению когнитивных функций, снижению тревожности и депрессии, а также повышению мышечной силы и мобильности [17].

Экспериментальные тесты на старых крысах-самцах линии Вистар продемонстрировали, что длительное применение ЭМГПС увеличивает продолжительность жизни, улучшает обучение, повышает судорожный порог, мышечный тонус и координацию движений, нарушенные при старении [18].

ЭМГПС, обладающий антиоксидантными и нейропротективными свойствами, применяется в комплексной терапии эпилепсии для повышения эффективности лечения и снижения побочных эффектов противосудорожных препаратов. Исследования показывают, что добавление ЭМГПС к стандартной терапии карбамазепином усиливает противосудорожное действие и позволяет снизить дозы последнего, что подтверждается уменьшением эпилептиформной активности в экспериментальных моделях [19].

Кроме того, клинические наблюдения свидетельствуют о положительном влиянии ЭМГПС и карбамазепина на течение фармакорезистентной парциальной эпилепсии, снижая частоту эпилептических пароксизмов и улучшая показатели электроэнцефалографии [20].

Профиль содержания МЭ является одним из универсальных технологических маркеров степени очистки и стандартизации фармацевтических препаратов, позволяющим проводить сравнительные анализы степени очистки препаратов [11, 21, 23]. Данный подход к оцен-

ке степени чистоты и стандартизации лекарственных средств практически незаменим в случае препаратов на основе природного сырья [24–26]. Анализ МЭ-профиля позволяет также устанавливать новые, неожиданные свойства препаратов [24, 27, 28].

Комплексных исследований МЭ-состава препаратов ЭМГПС ранее не проводилось. В нашей работе впервые получены уникальные результаты, позволяющие не только обоснованно предположить отдельные технические детали производства конкретных образцов ЭМГПС, но и указать на наиболее вероятные подходы к существенному улучшению качества МЭ-очистки при их изготовлении. Также выявлены препараты, отличающиеся наилучшей степенью очистки, что указывает на достаточно современные условия их производства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведен анализ МЭ-состава 11 препаратов ЭМГПС. Методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в каждом образце определено содержание 72 элементов периодической таблицы Д.И. Менделеева. МЭ-профили ЭМГПС различаются, причем даже препараты одной торговой марки и одной формы выпуска (раствор для инъекций) могут содержать разный МЭ-состав, в т.ч. токсичные и условно токсичные МЭ в количествах, близких или превышающих ПДК.

МЭ-примеси в составе препаратов могут поступать из воды, гидроксида натрия и соляной кислоты, используемых при производстве. Предполагается, что МЭ-качество препарата может быть существенно повышенено, если для нормализации pH используются растворы соляной кислоты, очищенные в результате проведения последовательной ректификации.

С возрастом снижаются выводящие функции печени и почек, замедляется метаболизм лекарств, быстрее накапливаются токсичные МЭ, поэтому препараты на основе ЭМГПС широко применяются в геронтологии благодаря не только своим нейропротективным и антиоксидантным свойствам, но и очень низкой токсичности. При эпилепсии ЭМГПС могут назначаться по показаниям в составе комплексной терапии вместе с антиконвульсантами. Анализ профилей МЭ-состава образцов ЭМГПС указал на препараты, которые перспективно использовать для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии эпилепсии сосудистого генеза посредством торможения глутаматной эксайтотоксичности, антиоксидантного и антигипоксантного действия.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 24.03.2025 В доработанном виде: 22.10.2025 Принята к печати: 27.11.2025 Опубликована: 30.12.2025	Received: 24.03.2025 Revision received: 22.10.2025 Accepted: 27.11.2025 Published: 30.12.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript

Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Астроглия и ее роль в эпилептогенезе. *Неврологический вестник*. 1993; 25 (1-2): 116–9. <https://doi.org/10.17816/nb105993>. Zavalishin I.A., Zakharova M.N. Astroglia and its role in epileptogenesis. *Neurology Bulletin*. 1993; 25 (1-2): 116–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/nb105993>.
2. Коротков А.Г., Музалевская Д.С., Колоколов О.В. Роль антиоксидантов в комплексном лечении эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (9-2): 44–8. <https://doi.org/10.17116/jneuro20161169244-48>. Korotkov A.G., Muzalevskaia D.S., Kolokolov O.V. A role of antioxidants in the complex treatment of epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (9-2): 44–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro20161169244-48>.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаковская Л.В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (10): 97–107. <https://doi.org/10.17116/jneuro201811810197>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stakhevskaya L.V., et al. Experience with mexidol in neurological practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118 (10): 97–107 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro201811810197>.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и др. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (12): 71–7. <https://doi.org/10.17116/jneuro201711712171-77>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stel'mashuk E.V., et al. A study of the neuroprotective effect of mexidol on a cell model of glutamate stress. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117 (12): 71–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro201711712171-77>.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н. Хемореактомный анализ метилэтилпиридинола и возможные механизмы офтальмопroteкции. *Медицинский совет*. 2024; 18 (23): 189–98. <https://doi.org/10.21518/ms2024-547>. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gromov A.N. Chemoreactome analysis of methylmethylenopyridinol and possible mechanisms of ophthalmoprotection. *Meditsinskiy sovet / Medical Council*. 2024; 18 (23): 189–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-547>.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 4: 19–30. Torshin I.J., Gromova O.A., Sardaryan I.S., et al. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016; 4: 19–30 (in Russ.).
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сорокин А.И. и др. Хемотранскриптомный анализ молекулы этилметилгидроксипиридинина сукцината в контексте постгеномной фармакологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (5): 130–7. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-130-137>. Gromova O.A., Torshin I.Y., Sorokin A.I., et al. Chemotranscriptome analysis of the ethylmethylhydroxypyridine succinate molecule in the context of postgenomic pharmacology. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psichosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (5): 130–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-130-137>.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы мексидола. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (4): 46–54. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>. Gromova O.A., Torshin I.Y., Fedotova L.E. Geriatric information analysis of the molecular properties of mexidole. *Neurologiya, neiropsikiatriya, psichosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (4): 46–54 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>.
9. Торшин И.Ю., Громова О.А., Раstashansky V.B., Гаранин А.А. Систематический анализ биологии и фармакологии лития и токсикологическая оценка новых органических солей лития. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (3): 266–80. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.196>. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Rastashansky V.V., Garanin A.A. A systematic review of lithium biology and pharmacology and toxicological evaluation of new organic lithium salts. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoanija / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (3): 266–80 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.196>.
10. Демидов В.И., Калачева А.Г., Богачева Т.Е. и др. Изучение эффектов органической и неорганической солей лития на модели первично-генерализованных судорог у крыс. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (2): 110–9. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.195>. Demidov V.I., Kalacheva A.G., Bogacheva T.E., et al. The effects of organic and inorganic lithium salts assessed in rat primary generalized seizure model. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoanija / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (2): 110–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.195>.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012: 747 с. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. Moscow: Moscow Center for Continuous Mathematical Education; 2012; 747 pp. (in Russ.).

Оригинальные статьи / Original articles

12. Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Микроэлементный анализ волос. Методические рекомендации. М.: РГМУ; 2009: 23. Toguzov R.T., Volkov A.Yu. Microelement analysis of hair. Methodical recommendations. Moscow: Russian State Medical University; 2009: 23 (in Russ.).
13. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014; 13 (2): 5–15 (in Russ.).
14. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (2): 175–84. Torshin I.Yu., Limanova O.A., Sardaryan I.S., et al. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky*. 2015; 94 (2): 175–84.
15. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit Image Anal*. 2016; 26 (3): 483–96. <https://doi.org/10.1134/S1054661816030202>.
16. Torshin I.Yu. Optimal dictionaries output information based on the criterion of solvability and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal*. 2013; 23 (2): 319–27. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
17. Белкин А.А., Белкин В.А., Васильченко И.Е., Пинчук Е.А. Результаты когортного одноцентрового рандомизированного исследования модулирующего эффекта препарата Мексидол в реабилитации пациентов, перенесших острую церебральную недостаточность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 124 (4): 108–17. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124041108>. Belkin A.A., Belkin V.A., Vasilchenko I.E., Pinchuk E.A. Results of a cohort single-center randomized study of the modulating effect of the drug Mexidol in the rehabilitation of patients who suffered acute cerebral insufficiency. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024; 124 (4): 108–17 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124041108>.
18. Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (4): 81–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>. Voronina T.A. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120 (4): 81–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004181>.
19. Коротков А.Г., Музалевская Д.С., Колоколов О.В. Роль антиоксидантов в комплексном лечении эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (9-2): 44–8. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169244-48>. Korotkov A.G., Muzalevskaia D.S., Kolokolov O.V. A role of antioxidants in the complex treatment of epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of*
- Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (9-2): 44–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169244-48>.
20. Бадалян О.Л., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Авакян Г.Н. ЭЭГ-анализ влияния комбинированного применения карbamазепина и мексидола на эпилептиформную активность мозга. *Неврологический вестник*. 1997; 29 (1-2): 22–6. <https://doi.org/10.17816/nb79866>. Badalyan O.L., Nerobkova L.N., Voronina T.A., Avakyan G.N. EEG-analysis of the effect of combined use of carbamazepin and mexidolum on the epileptiform brain activity. *Neurology Bulletin*. 1997; 29 (1-2): 22–6 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/nb79866>.
21. Дудко В.В., Авдеева Е.Ю. Определение чистоты лекарственных средств: методические указания на семинарские и лабораторные занятия по фармацевтической химии. Томск: Сибирский государственный медицинский университет; 2012: 129 с. Dudko V.V., Avdeeva E.Yu. Determination of the purity of medicinal products: guidelines for seminars and laboratory classes in pharmaceutical chemistry. Tomsk: Siberian State Medical University; 2012: 129 pp. (in Russ.).
22. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения 15.03.2025). State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. Available at: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (in Russ.) (accessed 15.03.2025).
23. Q3D ICH elemental impurities. Guidance for industry. Available at: <https://www.fda.gov/media/148474/download> (accessed 15.03.2025).
24. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Элементный состав нейропротекторов природного происхождения. *Новости медицины и фармации. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010; 316: 23. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Toguzov R.T., Volkov A.Yu. Elemental composition of neuroprotectors of natural origin. *News in Medicine and Pharmacy. Neurology and Rheumatology. Supplement to Consilium Medicum*. 2010; 316: 23 (in Russ.).
25. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. и др. Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата прогепар. *Трудный пациент*. 2009; 7 (12): 35–8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yurgel I.S., et al. Mechanisms of action and clinical efficacy of the combined hepatoprotective drug prohepar. *Difficult Patient*. 2009; 7 (12): 35–8 (in Russ.).
26. Тогузов Р.Т., Назаренко О.А., Волков А.Ю. и др. Элементный состав как одна из основ гепатопротекторного действия препарата «прогепар». *Практическая медицина*. 2011; 1: 176. Toguzov R.T., Nazarenko O.A., Volkov A.Yu., et al. Elemental composition as one of the bases of hepatoprotective action of the drug "prohepar". *Practical Medicine*. 2011; 1: 176 (in Russ.).
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. и др. Препарат Лаенек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011; 2: 327–33. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., et al. The drug Laennec: elemental composition and pharmacological action. *Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011; 2: 327–33 (in Russ.).
28. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. и др. Молекулярные механизмы воздействия метаболических пребиотиков на выживание позитивной микрофлоры. *Лечебный врач*. 2013; 6: 79–83. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., et al. Molecular mechanisms of the effect of metabolic prebiotics on the survival of positive microflora. *Lechaschi Vrach*. 2013; 6: 79–83.

Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>.

WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Рогозин Михаил Александрович / Mihail A. Rogozin – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>.