



## Оценка рисков воздействия тяжелых металлов и мышьяка, поступающих в организм человека с лекарственными растительными препаратами

М. С. Галенко<sup>1,2</sup>✉, И. В. Гравель<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Галенко Марта Сергеевна. E-mail: galenkoms@expmed.ru

ORCID: М. С. Галенко – <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>;  
И. В. Гравель – <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>.

Статья поступила: 16.09.2024

Статья принята в печать: 21.11.2024

Статья опубликована: 22.11.2024

### Резюме

**Введение.** Жидкие лекарственные формы на основе лекарственного растительного сырья удобны в применении и должны удовлетворять требованиям безопасности. В рамках гармонизации фармакопейных требований определения суммарного содержания тяжелых металлов в настойках недостаточно. Необходима оценка рисков для вычисления допустимых концентраций содержания тяжелых металлов в настойках.

**Цель.** Оценить безопасность использования настоек с точки зрения содержания тяжелых металлов и мышьяка в рамках риск-ориентированной стратегии.

**Материалы и методы.** Объектами исследования были 20 образцов настоек валерианы и пустырника промышленного производства разных предприятий. Количественное содержание 15 элементов (As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sr, Ti, V, Zn) определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

**Результаты и обсуждение.** Концентрации элементов в настойках варьировали в диапазоне 0–1,84 мкг/г. В максимальных количествах найдены марганец и цинк, в минимальных – кадмий, молибден и ванадий. Ртуть не обнаружена во всех образцах. Содержание токсичных элементов в настойках не превышало уровней допустимых концентраций, регламентированных нормативной документацией Российской Федерации. Определены суммарные индексы опасности (НИ), рассчитанные на уровнях медианы и 90-го перцентиля содержания элементных токсикантов. В настойках они составили соответственно: валерианы –  $0,016 \cdot 10^{-5}$  и  $0,027 \cdot 10^{-5}$ , пустырника –  $0,022 \cdot 10^{-5}$  и  $0,028 \cdot 10^{-5}$ . Полученные значения были значительно ниже 1,0. Расчет индивидуального канцерогенного риска (СR) элементных канцерогенов (Cd, As, Cr, Pb), поступающих в организм с настойками валерианы и пустырника, показал, что величины СR находились в диапазоне  $4,9 \cdot 10^{-9}$ – $6,84 \cdot 10^{-7}$ , что не превышало допустимого порогового значения ( $1 \cdot 10^{-6}$ ).

**Заключение.** Фактическое содержание токсичных элементов (Pb, Cd, As, Hg) в настойках валерианы и пустырника (0–0,006 мкг/г) не превышало уровней допустимых концентраций. Расчеты неканцерогенных рисков при использовании настоек валерианы и пустырника показали, что суммарное воздействие 15 изученных элементов на здоровье человека при потреблении суточной дозы настоек характеризуется как допустимое, проводить периодический мониторинг содержания ненормируемых элементов в образцах лекарственных растительных препаратов не требуется. Установлено, что изученные настойки валерианы и пустырника не являются онкогенными факторами и не требуют мероприятий по снижению риска при их использовании.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, настойки, валериана, пустырник, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, нормативная документация, риск-ориентированная стратегия

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

**Для цитирования:** Галенко М. С., Гравель И. В. Оценка рисков воздействия тяжелых металлов и мышьяка, поступающих в организм человека с лекарственными растительными препаратами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):180–189. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1934>

## Assessment of the risks of impacts of heavy metals and arsenic entering the human body with herbal medicines

Marta S. Galenko<sup>1,2</sup>✉, Irina V. Gravel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBI "SCEEMP"). 8/2, Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Marta S. Galenko. **E-mail:** galenkoms@expmed.ru

**ORCID:** Marta S. Galenko – <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>;  
Irina V. Gravel – <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>.

**Received:** 16.09.2024

**Accepted:** 21.11.2024

**Published:** 22.11.2024

### Abstract

**Introduction.** Liquid dosage forms based on medicinal plant raw materials are very convenient to use and must meet safety requirements. In the context of harmonization of pharmacopoeial requirements, determining the total content of heavy metals in tinctures is not enough. Risk assessment is necessary to calculate the permissible concentrations of heavy metals in tinctures.

**Aim.** To assess the safety of using tinctures in terms of the content of heavy metals and arsenic within the framework of a risk-oriented strategy.

**Materials and methods.** The objects of the study were 20 samples of valerian and motherwort tinctures manufactured by various enterprises. The quantitative content of 15 elements (As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sr, Tl, V, Zn) was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry.

**Results and discussion.** The concentrations of elements in tinctures varied in the range of 0–1.84 µg/g. Manganese and zinc were found in maximum quantities, while cadmium, molybdenum and vanadium were found in minimum quantities. Mercury was not detected in any of the samples. The content of toxic elements in the tinctures did not exceed the levels of permissible concentrations regulated by the normative documentation of the Russian Federation. Total hazard indices (HI) were calculated at the levels of the median and 90th percentile of the content of elemental toxicants. In the tinctures, they were, respectively: valerian –  $0.016 \cdot 10^{-5}$  and  $0.027 \cdot 10^{-5}$ , motherwort –  $0.022 \cdot 10^{-5}$  and  $0.028 \cdot 10^{-5}$ . The obtained values were significantly lower than 1.0. Calculation of individual carcinogenic risk (CR) of elemental carcinogens (Cd, As, Cr, Pb) entering the body with tinctures of valerian and motherwort showed that the CR values were in the range of  $4.9 \cdot 10^{-9}$ – $6.84 \cdot 10^{-7}$ , which did not exceed the permissible threshold value ( $1 \cdot 10^{-6}$ ).

**Conclusions.** The actual content of toxic elements (Pb, Cd, As, Hg) in tinctures of valerian and motherwort was 0–0.006 µg/g, which did not exceed the levels of permissible concentrations. Calculations of non-carcinogenic risks when using tinctures of valerian and motherwort showed that the total impact of 15 studied elements on human health when consuming a daily dose of tinctures is characterized as permissible, periodic monitoring of the content of non-standardized elements in samples of herbal medicines is not required. It was established that the studied tinctures of valerian and motherwort are not oncogenic factors and do not require risk reduction measures.

**Keywords:** heavy metals, tinctures, valerian, motherwort, inductively coupled plasma mass spectrometry, regulatory documentation, risk-based approach

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Marta S. Galenko – participation in the development of study design, determination of the content of elements by inductively coupled plasma mass spectrometry, interpretation of study results, collection, analysis and systematization of scientific literature data, writing and editing an article, work with tabular materials, responsibility for all

aspects of work related to the reliability of data. Irina V. Gravel – development of research design, resolving issues related to the reliability of data and the integrity of all parts of the article, responsibility for all aspects of the work, writing the text of the article, critical revision of the content of the article, approval of the final version of the article for publication.

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-01 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 124022300127-0).

**For citation:** Galenko M. S., Gravel I. V. Assessment of the risks of impacts of heavy metals and arsenic entering the human body with herbal medicines. *Drug development & registration*. 2024;13(4):180–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1934>

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные растительные препараты (ЛРП) активно применяются в медицинской практике за счет мягкого физиологического действия с минимальным количеством побочных явлений, широкого ассортимента и доступности для пациентов. Одной из традиционных лекарственных форм для профилактики и лечения заболеваний являются настойки [1–3].

ЛРП для медицинского применения должны соответствовать всем требованиям нормативной документации. Одним из важнейших показателей безопасности является содержание тяжелых металлов (ТМ) и мышьяка. Они обладают токсическими свойствами и при поступлении в организм человека могут вызывать негативные реакции [4].

В настоящее время в настойках нормируется суммарное содержание ТМ и мышьяка полуколичественным методом, который не позволяет оценить содержание отдельных элементов, в том числе токсичных (Pb, Cd, As, Hg), и степень их воздействия на организм человека. В этой связи актуальна разработка методики селективного определения элементов, а также научно обоснованных норм содержания отдельных токсичных элементов [4].

В условиях гармонизации фармакопейных требований разных стран к оценке безопасности лекарственных средств наблюдается тенденция перехода от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малой вероятности возникновения негативных эффектов от действия токсикантов в лекарственных препаратах, включая ЛРП<sup>1,2</sup>. Этот подход реализован в рамках риск-ориентиро-

ванной стратегии контроля содержания элементных токсикантов в лекарственных средствах (в том числе и ЛРП). В этом случае фактическая концентрация элементной примеси оценивается относительно ее предельно допустимой дозы, поступающей в организм человека в составе лекарственного препарата в течение суток.

В настоящее время разделяют неканцерогенный и канцерогенный риски воздействия токсических веществ. При оценке неканцерогенных эффектов исходят из предположения о наличии порога вредного действия, ниже которого вредные эффекты не развиваются. За референтные (безопасные) дозы (RfD) воздействия принимают такие количества химических веществ, воздействие которых не вызывает каких-либо нежелательных реакций. Неканцерогенный риск оценивают путем расчета коэффициента опасности (HQ), который представляет собой отношение воздействующей дозы химического вещества к его безопасному (референтному) уровню воздействия [5].

Канцерогенный риск определяет вероятность развития новообразований на протяжении всей жизни человека под воздействием потенциального канцерогена [6]. Оценка риска онкогенных эффектов, связанных с химическим загрязнением, проводится как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях [7]. Токсиканты определяют как канцерогенные факторы на основании данных Международного агентства по изучению рака (IARC)<sup>3</sup> и отечественных нормативных документов [6, 8]. Основным параметром для оценки канцерогенного риска является фактор канцерогенного потенциала (SF), характеризующий степень нарастания канцерогенного риска с увеличением воздействующей дозы на одну единицу. Значения SF установлены отдельно для ингаляционного (SF<sub>i</sub>) и перорального (SF<sub>o</sub>) поступления хими-

<sup>1</sup> Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities: International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. 2020. Available at: <https://www.federalregister.gov/documents/2022/09/15/2022-19997/q3dr2-guideline-for-elemental-impurities-international-council-for-harmonisation-guidance-for>. Accessed: 21.06.2024.

<sup>2</sup> WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva: World Health Organization. 2007. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43510>. Accessed: 21.06.2024.

<sup>3</sup> Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans / International agency for research on cancer (IARC). Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans>. Accessed: 21.06.2024.

ческих канцерогенов и приведены в отечественной [6] и зарубежной<sup>1</sup> нормативной документации.

Кроме того, для оценки канцерогенного риска определяют единичный риск (UR), отражающий значение риска для одной единицы концентрации вещества в анализируемом объекте. На основе единичного канцерогенного риска рассчитывают индивидуальный канцерогенный риск (CR), который представляет собой оценку вероятности развития рака при воздействии потенциального канцерогена в течение всей жизни (средняя продолжительность жизни принимается равной 70 годам).

В отечественной нормативной документации приняты следующие градации уровней канцерогенного риска:

- 1) риск допустимый; не вызывающий беспокойства ( $CR \leq 1 \cdot 10^{-6}$ );
- 2) предельно допустимый риск ( $1 \cdot 10^{-6} < CR < 1 \cdot 10^{-4}$ );
- 3) опасный риск ( $1 \cdot 10^{-4} < CR < 1 \cdot 10^{-3}$ );
- 4) чрезвычайно опасный, недопустимый риск ( $CR \geq 1 \cdot 10^{-3}$ ) [5, 6].

В настоящее время проводятся исследования по оценке рисков воздействия элементных токсикантов, которые содержатся в лекарственном растительном сырье [5, 9], однако для ЛРП систематические исследования подобного рода отсутствуют.

**Цель работы** – оценить безопасность использования настоек с точки зрения содержания тяжелых металлов и мышьяка в рамках риск-ориентированной стратегии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были 20 образцов настоек валерианы и пустырника, приобретенных в аптечной сети (таблица 1).

Пробоподготовку настоек для определения элементного состава проводили по ранее разработанной авторами методике [10].

Количественное содержание 15 элементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7900 (Agilent Technologies, Inc., США). Интенсивности сигналов фиксировали по атомным единицам массы (а.е.м.): Ti – 47, V – 51, Cr – 52, Mn – 55, Fe – 56, Co – 59, Ni – 60, Cu – 63, Zn – 66, As – 75, Sr – 88, Cd – 111, Sb – 121, Hg – 202, Pb – 208. Условия анализа приведены в таблице 2 [11].

Измерения проводили для трех параллельных проб каждого образца, показания прибора регистрировали в пяти повторностях. Для расчета концентраций элементов применяли метод калибровочной кривой. Обработку и анализ результатов,

расчет неканцерогенных и канцерогенных рисков осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2019.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настойках валерианы и пустырника, произведенных в условиях фармацевтических производств и реализуемых через аптечную сеть, было определено содержание 15 элементов (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Sr, Mo, Cd, Tl, Hg, Pb). Анализ показал, что из них были обнаружены 14 и общее содержание большинства из них в настойке валерианы выше, чем в настойке пустырника (таблицы 3, 4).

Количество элементов в настойках валерианы варьировало в диапазоне 0,0001–1,84 мкг/г. В максимальных количествах обнаруживались марганец и цинк, в минимальных – кадмий, молибден и ванадий. Ртуть не была обнаружена во всех образцах. Содержание токсичных элементов (Pb, Cd, As) находилось в диапазоне 0–0,01 мкг/г, в максимальных количествах обнаруживался мышьяк.

В настойках пустырника концентрации найденных элементов составили 0–0,75 мкг/г. В максимальных количествах содержались цинк и медь, в минимальных – таллий и кадмий. Ртуть во всех образцах не обнаружена. Содержание токсичных элементов (Pb, Cd, As) не превышало 0,006 мкг/г, и лишь в 10 % образцов не найден кадмий, в максимальных количествах обнаружен мышьяк. Содержание токсичных элементов в настойках не превышало уровней допустимых концентраций, регламентированных нормативной документацией [4]. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными собственными исследованиями [10, 12] и литературными данными [13–15]. Элементы, найденные в максимальных количествах в настойках, в преобладающих количествах содержатся и в исходном лекарственном растительном сырье [16, 17].

На следующем этапе оценивали неканцерогенный риск путем расчета коэффициента HQ по формуле [6, 7]:

$$HQ = ADD \cdot RfD,$$

используя для расчета параметра ADD адаптированную формулу [7]:

$$ADD = (C \cdot TD) / BW,$$

где ADD – потенциальная усредненная суточная доза потребления элементной примеси, мкг/(г · сут); RfD – референтные (безопасные) дозы элементных токсикантов, мкг/(г · сут); C – концентрация исследуемой элементной примеси в ЛРП, мкг/г; TD – среднесуточная терапевтическая доза ЛРП, г/сут; BW – средний вес потребителя (70 000 г).

<sup>1</sup> Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans / International agency for research on cancer (IARC). Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans>. Accessed: 21.06.2024.

Таблица 1. Образцы настоек валерианы и пустырника, реализуемых через аптечную сеть

Table 1. Samples of tinctures of valerian and motherwort sold through the pharmacy network

Наименование Name	Производитель Manufacturer	Серия Series	Образец Sample
Валерианы настойка Valerian tincture	АО «Кировская фармацевтическая фабрика» JSC "Kirov Pharmaceutical Factory"	090422	в422
	ЗАО «Эколаб» JSC "Ekolab"	070522	в522
	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» OJSC "Borisov Medical Preparations Plant"	490521	в521
	ОАО «Флора Кавказа» JSC "Flora Kavkaza"	250514	в514
	ООО «БЭГРИФ» LLC "BAGRIF"	120413	в413
	ООО «Гиппократ» LLC "Hippocrates"	020215	в215
	ООО «Камелия НПП» LLC "Kamelia NPP"	020221	в221к
		030322	в322
	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» LLC "Tula Pharmaceutical Factory"	100420	в420
АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление» (АО «ПФК Обновление») JSC "Production Pharmaceutical Company Obnovlenye"	3BK1F6K531F	ВР	
Пустырника настойка Motherwort tincture	АО «Кемеровская фармацевтическая фабрика» JSC "Kemerovo Pharmaceutical Factory"	021221	п221
	АО «Кировская фармацевтическая фабрика» JSC "Kirov Pharmaceutical Factory"	110522	п522
	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» OJSC "Borisov Medical Preparations Plant"	451219	п219
	ООО «Ивановская фармацевтическая фабрика» LLC "Ivanovo Pharmaceutical Factory"	80520	п520и
	ОАО «Флора Кавказа» JSC "Flora Kavkaza"	30308	п308
	ООО «Аптека Фармикон» LLC "Pharmikon Pharmakon"	140411	п411
	ООО «Гиппократ» LLC "Hippocrates"	70520	п520г
	ООО «Камелия НПП» LLC "Kamelia NPP"	040422	п422
	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» LLC "Tula Pharmaceutical Factory"	211221	п221т
АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление» (АО «ПФК Обновление») JSC "Production Pharmaceutical Company Obnovlenye"	5BL6DAD5DH567	ПР	

**Таблица 2. Параметры прибора при выполнении эксперимента**

**Table 2. Device parameters during the experiment**

Параметр Option	Значение Value
Мощность высокочастотного генератора плазмы Power of high frequency plasma generator	1500 Вт
Поток плазменного газа (аргон) Plasma gas flow (argon)	15 л/мин
Поток газа распылителя (аргон) Nebulizer gas flow (argon)	1,0 л/мин
Скорость подачи пробы Sample flow rate	0,10 об/мин
Количество повторностей Number of repetitions	5
Время интегрирования Integration time	0,1 с

Риски рассчитывали для 6 токсичных элементов (As, Cd, Hg, Pb, Sr, Tl), 3 потенциальных канцерогенов (Cr, Ni, Co), 6 эссенциальных элементов (Fe, Cu, Mn, Mo, Zn, V). За величину С (концентрации элементной примеси в ЛРП) принимали среднюю концентрацию элемента на уровне медианы ( $C_{мед.}$ ) и 90-го перцентиля ( $C_{90\%}$ ). рассчитанные в выборке. Рассчитанные коэффициенты опасности элементных токсикантов

представлены в таблицах 5, 6. Оценку величины HQ проводили как с учетом средней или медианной дозы, так и по верхней границе воздействия (с учетом 90-го перцентиля этого распределения).

Для оценки суммарного воздействия элементных токсикантов применяется суммарный индекс опасности (HI), рассчитываемый по формуле [7]:

$$HI = HQ_1 + HQ_2 + \dots + HQ_n,$$

где  $HQ_1, HQ_2, HQ_n$  – коэффициенты опасности 1, 2... n-го элементного токсиканта.

Расчет значений HQ по отдельным элементам в образцах настоек валерианы и пустырника показал, что наибольший вклад в суммарную величину индекса опасности HI вносят Fe, Mn, Zn. Величины HI для изученных настоек, рассчитанные на уровнях медианы и 90-го перцентиля, составили: для валерианы –  $0,16 \cdot 10^{-6}$  и  $0,27 \cdot 10^{-6}$  соответственно, для пустырника –  $0,022 \cdot 10^{-5}$  и  $0,028 \cdot 10^{-5}$  соответственно, полученные значения не превышают 1,0. Следовательно, суммарное воздействие As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sr, Tl, V, Zn на здоровье человека при потреблении суточной дозы настоек характеризуется как допустимое, проводить периодический мониторинг содержания ненормируемых элементов в изученных образцах лекарственных растительных препаратов не требуется.

**Таблица 3. Содержание тяжелых металлов и мышьяка в настойках валерианы, мкг/г**

**Table 3. Content of heavy metals and arsenic in tinctures of valerian, µg/g**

Элемент Element	Образцы настоек валерианы Samples of valerian tinctures									
	в413 v413	в420 v420	в215 v215	в521 v521	в322 v322	в422 v422	в522 v522	в514 v514	в221к v221k	ВР VR
V	0,0017	0,0054	0,0030	0,0060	0,0054	0,0026	0,0037	0,0030	0,0009	0,0034
Cr	0,0073	0,0097	0,0053	0,0066	0,0053	0,0098	0,0058	0,0100	0,0052	0,0117
Mn	0,9901	1,8421	0,6471	0,6681	0,4976	0,8225	0,6851	1,1700	0,3099	0,8676
Fe	0,2345	0,2229	0,2621	0,3228	0,1045	0,2069	0,1968	0,3799	0,2447	0,1626
Co	0,0268	0,0354	0,0117	0,0188	0,0396	0,0246	0,0642	0,0134	0,0049	0,0261
Ni	0,2424	0,2238	0,0938	0,0819	0,1124	0,1545	0,2333	0,0834	0,1314	0,1869
Cu	0,3187	0,3105	0,2043	0,5013	0,3919	0,2860	0,4101	1,3998	0,7563	0,3340
Zn	1,0449	1,0194	0,3768	0,7830	0,6498	0,4778	0,6707	4,1513	0,9302	0,7197
As	0,0055	0,0099	0,0029	0,0056	0,0469	0,0069	0,0114	0,0032	0,0032	0,0079
Sr	0,0056	0,0321	0,0144	0,0251	0,0341	0,0256	0,0321	0,0286	0,0711	0,0051
Mo	0,0003	0,0057	0,0009	0,0056	< п.о. < d.l.	0,0014				
Cd	0,0009	0,0016	0,0004	0,0006	0,0002	0,0010	0,0002	0,0005	0,0001	0,0010
Tl	0,0017	0,0026	0,0010	0,0005	0,0004	0,0017	0,0003	0,0014	< п.о. < d.l.	0,0022
Hg	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.
Pb	0,0014	0,0029	0,0019	0,0013	0,0034	0,0024	0,0007	0,0059	0,0015	0,0040

**Примечание.** < п.о. – результат ниже предела обнаружения метода (с ошибкой определения в диапазоне 0,65–19 %). Таблица составлена авторами по собственным данным.

**Note.** < d.l. – the result is below the detection limit of the method (with a determination error in the range of 0.65–19 %). The table is prepared by the authors using their own data.

Таблица 4. Содержание тяжелых металлов и мышьяка в настойках пустырника, мкг/г

Table 4. Content of heavy metals and arsenic in tinctures of motherwort, µg/g

Элемент Element	Образцы настоек пустырника Samples of motherwort tinctures									
	п411 m411	п520г m520g	п520и m520i	п221 m221	п308 m308	п422 m422	п522 m522	п221г m221t	п219 m219	ПР PR
V	0,0015	0,0013	0,0053	0,0013	0,0016	0,0006	0,0013	0,0015	0,0011	0,0016
Cr	0,0059	0,0050	0,0054	0,0059	0,0034	0,0035	0,0046	0,0059	0,0060	0,0118
Mn	0,3371	0,3367	0,3230	0,1307	0,1459	0,0999	0,2325	0,4584	0,3369	0,2441
Fe	0,4238	0,0987	0,1568	0,3059	0,2711	0,2241	0,1767	0,3207	0,2879	0,1808
Co	0,0056	0,0027	0,0049	0,0044	0,0031	0,0036	0,0030	0,0109	0,0027	0,0029
Ni	0,0993	0,0167	0,1834	0,1643	0,0337	0,0983	0,1242	0,2576	0,0571	0,1878
Cu	0,2516	0,3304	0,4167	0,3534	0,3488	0,7088	0,3127	0,4948	0,5173	0,3345
Zn	0,5886	0,3226	0,6032	0,4593	0,6068	0,6546	0,5422	0,7466	0,6932	< п.о. < d.l.
As	0,0037	0,0021	0,0042	0,0021	0,0061	0,0057	0,0022	0,0030	0,0023	0,0035
Sr	0,0103	0,0173	0,0331	0,0160	0,0166	0,0575	0,0375	0,0399	0,0557	0,0138
Mo	0,0022	0,0017	0,0037	0,0040	0,0014	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	0,0053
Cd	0,0003	0,0001	0,0001	0,0002	0,0003	0,0002	0,0001	0,0003	0,0001	< п.о. < d.l.
Tl	0,0003	0,0001	0,0002	0,0009	0,0004	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	0,0002	< п.о. < d.l.	0,0001
Hg	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.	< п.о. < d.l.
Pb	0,0020	0,0007	0,0006	0,0018	0,0025	0,0009	< п.о. < d.l.	0,0011	0,0013	0,0003

**Примечание.** < п.о. – результат ниже предела обнаружения метода (с ошибкой определения в диапазоне 0,65–19%).  
Таблица составлена авторами по собственным данным.

**Note.** < d.l. – the result is below the detection limit of the method (with a determination error in the range of 0.65–19%).  
The table is prepared by the authors using their own data.

Таблица 5. Коэффициенты опасности элементных токсикантов в настойке пустырника

Table 5. Hazard coefficients of elemental toxicants in motherwort tincture

Элемент Element	RfD, мкг/(г · сут) [5] RfD, µg/(g · day) [5]	C <sub>мед.</sub> (C <sub>90%</sub> ), мкг/г C <sub>мед.</sub> (C <sub>90%</sub> ), µg/g	ADD <sub>мед.</sub> · 10 <sup>-6</sup> , (ADD <sub>90%</sub> · 10 <sup>-6</sup> ), мкг/(г · сут) ADD <sub>мед.</sub> · 10 <sup>-6</sup> , (ADD <sub>90%</sub> · 10 <sup>-6</sup> ), µg/(g · day)	HQ <sub>мед.</sub> · 10 <sup>-6</sup> HQ <sub>мед.</sub> · 10 <sup>-6</sup>	HQ <sub>90%</sub> · 10 <sup>-6</sup>
V	0,005	0,0014 (0,0020)	0,071 (0,100)	0,0004	0,0005
Cr	1,5	0,0056 (0,0066)	0,287 (0,338)	0,4307	0,5067
Mn	0,14	0,2836 (0,3493)	14,461 (17,813)	2,0246	2,4938
Fe	0,7	0,2476 (0,3310)	12,628 (16,882)	8,8396	11,8176
Co	0,0003	0,0034 (0,0062)	0,172 (0,314)	0,0001	0,0001
Ni	0,02	0,1117 (0,1948)	5,697 (9,935)	0,1139	0,1987
Cu	0,04	0,3511 (0,5364)	17,905 (27,358)	0,7162	1,0943
Zn	0,3	0,5959 (0,6985)	30,389 (35,625)	9,1167	10,6875
As	0,0003	0,0032 (0,6985)	0,165 (0,294)	0,0001	0,0001
Sr	0,6	0,0252 (0,0559)	1,284 (2,849)	0,7703	1,7092
Mo	0,005	0,0016 (0,0041)	0,080 (0,210)	0,0004	0,0011
Cd	0,001	0,0002 (0,0003)	0,008 (0,015)	7,88 · 10 <sup>-6</sup>	15,29 · 10 <sup>-6</sup>
Tl	0,00007	0,0001 (0,0004)	0,007 (0,022)	0,46 · 10 <sup>-6</sup>	1,51 · 10 <sup>-6</sup>
Hg	0,0003	0,0000 (0,0000)	0,000 (0,000)	0,000	0,000
Pb	0,0035	0,0010 (0,0020)	0,050 (0,104)	0,0002	0,0004

Таблица 6. Коэффициенты опасности элементных токсикантов в настойке валерианы

Table 6. Hazard coefficients of elemental toxicants in valerian tincture

Элемент Element	RfD, мкг/(г · сут), [5] RfD, µg/(g · day), [5]	C <sub>мед.</sub> (C <sub>90%</sub> ), мкг/г C <sub>med.</sub> (C <sub>90%</sub> ), µg/g	ADD <sub>мед.</sub> · 10 <sup>-6</sup> , (ADD <sub>90%</sub> · 10 <sup>-6</sup> ), мкг/(г · сут) ADD <sub>мед.</sub> · 10 <sup>-6</sup> , (ADD <sub>90%</sub> · 10 <sup>-6</sup> ), µg/(g · day)	HQ <sub>мед.</sub> · 10 <sup>-6</sup> HQ <sub>med.</sub> · 10 <sup>-6</sup>	HQ <sub>90%</sub> · 10 <sup>-6</sup>
V	0,005	0,0032 (0,0055)	0,0985 (0,1672)	0,0005	0,0008
Cr	1,5	0,0070 (0,0102)	0,2125 (0,3107)	0,3188	0,4660
Mn	0,14	0,7538 (1,2372)	23,0444 (37,8233)	3,2262	5,2953
Fe	0,7	0,2287 (0,3285)	6,9918 (10,0427)	4,8943	7,0299
Co	0,0003	0,0253 (0,0421)	0,7738 (1,2863)	0,0002	0,0004
Ni	0,02	0,1430 (0,2342)	4,3705 (7,1608)	0,0874	0,1432
Cu	0,04	0,3630 (0,8206)	11,0963 (25,0876)	0,4439	1,0035
Zn	0,3	0,7514 (1,3555)	22,9706 (41,4394)	6,8912	12,4318
As	0,0003	0,0063 (0,0149)	0,1913 (0,4561)	0,0001	0,0001
Sr	0,6	0,0271 (0,0378)	0,8277 (1,1558)	0,4966	0,6935
Mo	0,005	0,0001 (0,0056)	0,0039 (0,1702)	20 · 10 <sup>-6</sup>	0,0009
Cd	0,001	0,0006 (0,0011)	0,0176 (0,0336)	17,56 · 10 <sup>-6</sup>	33,57 · 10 <sup>-6</sup>
Tl	0,00007	0,0012 (0,0023)	0,0369 (0,0694)	2,58 · 10 <sup>-6</sup>	4,86 · 10 <sup>-6</sup>
Hg	0,0003	0,0000 (0,0000)	0,0000 (0,0000)	0,000	0,000
Pb	0,0035	0,0022 (0,0042)	0,0660 (0,1274)	0,0002	0,0004

Таблица 7. Индивидуальные канцерогенные риски при пероральном поступлении элементных канцерогенов, содержащихся в настойках

Table 7. Individual carcinogenic risks from oral intake of elemental carcinogens contained in tinctures

Наименование Name	Элемент Element	As	Cd	Cr	Pb
		SF <sub>0</sub>	1,5	0,38	0,42
Настойка валерианы Valerian tincture	CR <sub>0</sub>	6,84 · 10 <sup>-7</sup>	1,28 · 10 <sup>-8</sup>	1,31 · 10 <sup>-7</sup>	5,99 · 10 <sup>-9</sup>
Настойка пустырника Motherwort tincture	CR <sub>0</sub>	4,42 · 10 <sup>-7</sup>	5,81 · 10 <sup>-9</sup>	1,42 · 10 <sup>-7</sup>	4,9 · 10 <sup>-9</sup>

Канцерогенный риск воздействия элементных токсикантов оценивали по индивидуальному канцерогенному риску (CR). Величину CR<sub>0</sub> рассчитывали по формуле [6]:

$$CR_0 = LADC \cdot UR_0,$$

где LADC – средняя концентрация вещества в исследуемом объекте за весь период усреднения экспозиции, мкг/г (на уровне 90-го перцентиля); UR<sub>0</sub> – единичный канцерогенный риск при пероральном поступлении канцерогенного вещества в организм, (мкг/г)<sup>-1</sup>.

Единичный канцерогенный риск при пероральном поступлении канцерогенного вещества в организм (UR<sub>0</sub>) рассчитывают по формуле [6]:

$$UR_0 = (SF_0 \cdot IR)/BW,$$

где SF<sub>0</sub> – фактор канцерогенного потенциала при пероральном вводе, (мкг/(г · сут))<sup>-1</sup>; IR – среднесуточное потребление продукта за весь период усреднения экспозиции, г/сут; BW – среднее значение массы тела человека, 70 000 г.

В расчетах приведены элементные канцерогены, для которых в литературных источниках имелись значения факторов канцерогенного потенциала при пероральном введении (таблица 7).

Расчет индивидуального канцерогенного риска элементных канцерогенов, поступающих в организм с настойками валерианы и пустырника, показал, что полученные значения не превышали 1 · 10<sup>-6</sup>. Следовательно, изученные настойки безопасны для потребления с точки зрения вероятности развития новообразований и не требуют мероприятий по снижению уровня риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определено фактическое содержание элементных токсикантов в настойках валерианы и пустырника. Установлено, что содержание токсичных элементов (Pb, Cd, As, Hg) составляло не более 0,006 мкг/г и не превышало уровней допустимых концентраций, регламентированных нормативной документацией.

Расчеты неканцерогенных рисков при использовании настоек валерианы и пустырника показали, что суммарное воздействие As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Sr, Tl, V, Zn на здоровье человека при потреблении суточной дозы настоек характеризуется как допустимое, проводить периодический мониторинг содержания ненормируемых элементов в изученных лекарственных растительных препаратах не требуется. Установлено, что настойки валерианы и пустырника не являются онкогенными факторами и не требуют мероприятий по снижению риска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Н. Н., Бондарев А. В., Жилыкова Е. Т., Писарев Д. И., Новиков О. О. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):30–38. DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38.
2. Bhardwaj S., Verma R., Gupta J. Challenges and future prospects of herbal medicine. *International Research in Medical and Health Sciences*. 2018;1(1):12–15. DOI: 10.36437/irmhs.2018.1.1.D.
3. Самбукова Т. В., Овчинников Б. В., Ганопольский В. П., Ятманов А. Н., Шабанов П. Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. DOI: 10.17816/RCF15256-63.
4. Галенко М. С., Гравель И. В., Вельц Н. Ю., Аляутдин Р. Н. Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):61–68. DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68.
5. Овсиенко С. В., Кузьмина Н. Е., Шукин В. М., Хорольская Е. А. Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и его применение к семенам тыквы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):149–160. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160.
6. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Руководство Р 2.1.10.1920-04. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004. 143 с.
7. Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. Методические указания МУ 2.3.7.2519-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010. 27 с.
8. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Изменения в СанПиН 1.2.2353-08. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2015. 7 с.
9. Barbeş L., Bărbulescu A., Dumitriu C. Ş. Human Health Risk Assessment to the Consumption of Medicinal Plants with Melliferous Potential from the Romanian South-Eastern Region. *Toxics*. 2023;11(6):520. DOI: 10.3390/toxics11060520.
10. Галенко М. С., Аляутдин Р. Н., Гравель И. В. Применение атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых ме-

таллов и мышьяка в настойках. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):173–182. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182.

11. Шукин В. М., Жигилей Е. С., Ерина А. А., Швецова Ю. Н., Кузьмина Н. Е., Лутцева А. И. 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. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-57-64.
12. Галенко М. С., Гравель И. В. Оценка транссредовых переходов тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах корневищ с корнями валерианы и травы пустырника. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):442–452. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-13-3-442-452.
13. Санжарова Н. И., Гешель И. В., Крыленкин Д. В., Гордиенко Е. В. Современное состояние исследований поведения 90SR в системе почва – сельскохозяйственные растения (обзор). *Радиационная биология. Радиэкология*. 2019;59(6):643–655. DOI: 10.1134/S0869803119060109.
14. Плетенева Т. В., Потапова Н. И., Скальный А. В., Елисева Ю. А., Самылина И. А., Сыроешкин А. В. Тяжелые металлы и стандартизация настоек. *Фармация*. 2004;4:9–10.
15. Матвейко Н. П., Брайкова А. М., Бушило К. А., Садовский В. В. Инверсионно-вольтамперометрический контроль содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе. *Вестник Витебского государственного технологического университета*. 2016;1(30):82–89.
16. Дьякова Н. А. Эколого-фармакогностическая оценка качества травы пустырника пятилопастного, произрастающего в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области. *Традиционная медицина*. 2022;4(70):44–48. DOI: 10.54296/18186173\_2022\_4\_44.
17. Arce S., Cerutti S., Olsina C. R., Gomez M. R., Martines L. D. Determination of Metal Content in Valerian Root Phytopharmaceutical Derivatives by Atomic Spectrometry. *Journal of AOAC International*. 2005;88(1):221–225.

## REFERENCES

1. Boyko N. N., Bondarev A. V., Zhilyakova E. T., Pisarev D. I., Novikov O. O. Phytodrugs, analysis of Russian Federation pharmaceutical market. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):30–38 (In Russ.) DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38.
2. Bhardwaj S., Verma R., Gupta J. Challenges and future prospects of herbal medicine. *International Research in Medical and Health Sciences*. 2018;1(1):12–15. DOI: 10.36437/irmhs.2018.1.1.D.
3. Sambukova T. V., Ovchinnikov B. V., Ganapol'sky V. P., Yatmanov A. N., Shabanov P. D. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15256-63.
4. Galenko M. S., Gravel I. V., Velts N. Yu., Alyautdin R. N. Limits for the Content of Heavy Metals and Arsenic as a Means of Ensuring Safe Use of Herbal Medicinal Products. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):61–68. (In Russ.) DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68.

- Ovsienko S.V., Kuz'mina N.E., Shchukin V.M., Khorolskaya E.A. Development of a Comprehensive Approach to Assessing the Content of Elemental Contaminants in Native Herbal Medicinal Products, Using Pumpkin Seeds as a Case Study. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):149–160. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160.
- Guidelines for assessing the risk to public health when exposed to chemicals polluting the environment. Manual R 2.1.10.1920-04. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2004. 143 p. (In Russ.)
- Determination of exposure and risk assessment of the impact of chemical contaminants of food products on the population: Methodological guidelines MU 2.3.7.2519-09. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2010. 27 p. (In Russ.)
- Carcinogenic factors and basic requirements for the prevention of carcinogenic hazard. Sanitary and epidemiological rules and regulations. Changes to SanPiN 1.2.2353-08. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2015. 7 p. (In Russ.)
- Barbeş L., Bărbulescu A., Dumitriu C. Ş. Human Health Risk Assessment to the Consumption of Medicinal Plants with Melliferous Potential from the Romanian South-Eastern Region. *Toxics*. 2023;11(6):520. DOI: 10.3390/toxics11060520.
- 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. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):173–182 (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182.
- Shchukin V.M., Zhigilei E.S., Erina A.A., Shvetsova Yu.N., Kuz'mina N.E., Lutseva A.I. Validation of an ICP-MS method for the determination of mercury, lead, cadmium and arsenic in medicinal plants and related drug preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(9):57–64. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-9-57-64.
- Galenko M.S., Gravel I.V. Assessment of Trans-Environmental Transitions of Heavy Metals and Arsenic in Herbal Drugs and Herbal Medicinal Products of Valerian Rhizomes with Roots and Motherwort Herb. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):442–452. (In Russ.) DOI: 10.30895/1991-2919-2023-13-3-442-452.
- Sanzharova N.I., Geshel I.V., Krylenkin D.V., Gordienko E.V. Current state of studies on 90SR behavior in the soil – agricultural plants system (overview). *Radiation Biology. Radioecology*. 2019;59(6):643–655. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0869803119060109.
- Pleteneva T.V., Potapova N.I., Skalny A.V., Eliseeva Yu.A., Samylina I.A., Syroeshkin A.V. Heavy metals and tincture standardization. *Pharmacy*. 2004;(4):9–10. (In Russ.)
- Matveiko N.P., Braikova A.M., Bushilo K.A., Sadovsky V.V. Stripping voltammetric monitoring of the content of heavy small metals in medical plant raw material and preparations on its basis. *Bulletin of Vitebsk State Technological University*. 2016;1(30):82–89. (In Russ.)
- Dyakova N.A. Ecological-pharmacognostic assessment of herb quality of five-lobed wasteberry herb growing in various urb- and agrobiocenoses of Voronezh region. *Traditional Medicine*. 2022;4(70):44–48. (In Russ.) DOI: 10.54296/18186173\_2022\_4\_44.
- Arce S., Cerutti S., Olsina C.R., Gomez M.R., Martinez L.D. Determination of Metal Content in Valerian Root Phytopharmaceutical Derivatives by Atomic Spectrometry. *Journal of AOAC International*. 2005;88(1):221–225.