

*Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

2(9)/2009

*Ternopil State Medical University
named after I.Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- ◆ Синтез біологічно активних сполук
- ◆ Фітохімічні дослідження
- ◆ Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- ◆ Аналіз лікарських препаратів
- ◆ Інформаційні та інноваційні технології в фармації
- ◆ Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- ◆ Організація роботи аптечних підприємств
- ◆ Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств
- ◆ Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- ◆ Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- ◆ Фармакоекономіка
- ◆ Нутриціологія
- ◆ Фармацевтичне законодавство
- ◆ Ветеринарна фармація
- ◆ Фармацевтична освіта
- ◆ Історія фармації
- ◆ Хроніка подій
- ◆ Обмін досвідом

- ◆ Synthesis of biologically active compounds
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and innovational technologies in pharmacy
- ◆ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ◆ Organization of pharmaceutical structures' work
- ◆ Economics of pharmaceutical structures
- ◆ Pharmacological researches of biologically active substances
- ◆ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ◆ Pharmacoeconomics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

*Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal*

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
Зареєстровано Міністерством юстиції України
Серія КВ №13308–2192 П
Certificate of State Registration of printed mass media
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine
Series KV №13308–2192 П
Журнал “Фармацевтичний часопис” затверджений
постановою Президії ВАК України від 13.02. 2008р.
№1-0512.*

*Засновники Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського,
Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named
after I.Ya Horbachevsky, National Pharmaceutical
University, Kharkiv*

**Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601**

Адреса редакції:

Журнал “Фармацевтичний часопис”
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

Editorial office address:

Journal “Pharmaceutical review”
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 13 від 26 травня 2009 р.), та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 10 від 29 травня 2009 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу “Фармацевтичний часопис” посилення на журнал обов’язкове.

©Науково-практичний журнал “Фармацевтичний часопис”,
2009

©Scientific-practical journal: “Pharmaceutical review”, 2009

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

В.О. Зубков, І.С. Гриценко, Т.О. Цапко (Харків)
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ 6-АЛКІЛСУЛЬФАМІДІВ 4-
МЕТИЛКІНОЛІН-2-ОНІВ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

С.М. Марчишин, Л.М. Сіра, Г.С. Сидорак,
О.Л. Демидяк (Тернопіль, Харків)
МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ПІДЗЕМНИХ
ОРГАНІВ РОСЛИН РОДУ АРНІКА

С.В. Романова, С.В. Ковальов (Харків)
ХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ З
ТРАВИ LENS CULINARIS

М.І. Шанайда, М.М. Палагнюк, П.Г. Лихацький
(Тернопіль)
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРИ ТА
ЛИСТКІВ *SALIX CAPREA* L.

Г.І. Мельник, А.Р. Грицик (Івано-Франківськ)
ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
РЕЧОВИН У РОСЛИНАХ РОДУ ЧЕМЕРИЦЯ

С.В. Ковальов (Харків)
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ
СПОЛУК У ТРАВІ ДЕЯКИХ ВИДІВ ЛЯДВЕНЦЮ

О.А. Струк, А.О. Клименко, А.Р. Грицик
(Івано-Франківськ)
ВИВЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ
ГАДЮЧНИКА ШЕСТИПЕЛЮСТКОВОГО

В.П. Пида, Л.С. Фіра (Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ МІНІМАЛЬНО ДІЮЧОЇ ДОЗИ
ЕКСТРАКТУ З БРУНЬОК ОБЛІПИХИ
КРУШИНОПОДІБНОЇ НА МОДЕЛІ
ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

Т.Г. Ярних, О.А. Гаркавцева, В.М. Чушенко
(Харків)
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ “ДЕРМАЛІК”

Н.І. Тучак, Л.М. Грицик, А.Р. Грицик
(Івано-Франківськ)
ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ МАЗІ НА ОСНОВІ
ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ГРАВІЛАТУ МІСЬКОГО

О.Б. Леницька, О.Ю. Сергеева (Харків)
ВИВЧЕННЯ АНТИАЛЕРГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
НОВОГО ГОМЕОПАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ –
ГРАНУЛ “АЛЕРГІН”

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

V.O. Zubkov, I.S. Hrytsenko, T.O. Tsapko (Kharkiv)
6 SYNTHESIS AND MICROBIOLOGICAL STUDY OF
6-ALKYLSULFONYLAMIDES OF 4-
METHYLQUINOLIN-2-ONS

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

S.M. Marchyshyn, L.M. Sira,
11 H.S. Sydorak, O.L. Demydiak (Ternopil, Kharkiv)
MICROSCOPIC ANALYSIS OF ARNICA GENUS
UNDERGROUND ORGANS

S.V. Romanova, S.V. Kovalyov (Kharkiv)
15 CHEMICAL RESEARCH OF LIPOPHILIC FRACTION
FROM LENTIL (*LENS CULINARIS*) HERB

M.I. Shanayda, M.M. Palahniuk, P.H. Lykhatsky
(Ternopil)
19 PHYTOCHEMICAL RESEARCHES OF *SALIX*
CAPREA L. BARK AND LEAVES

H.I. Melnyk, A.R. Hrytsyk (Ivano-Frankivsk)
23 THE RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE
SUBSTANCES IN THE PLANTS OF VERATRUM
FAMILY

S.V. Kovalyov (Kharkiv)
25 QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENOLIC
COMPOUNDS IN HERB OF LOTUS SPP.

O.A. Struk, A.O. Klymenko, A.R. Hrytsyk
(Ivano-Frankivsk)
29 STUDY OF ELEMENT COMPOSITION OF
FILIPENDULA HEXAPETALA

V.P. Pyda, L.S. Fira (Ternopil)
32 RESEARCH OF MINIMUM OPERATING DOSE OF
EXTRACT FROM BUDS OF SEA-BUCKTHORN
ON THE MODEL OF TETRACHLORMETHANE
HEPATITIS

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

T.H. Yarnykh, O.A. Harkavtseva, V.M. Chushenko
(Kharkiv)
36 DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF
OINTMENT “DERMALIK”

N.I. Tuchak, L.M. Hrytsyk, A.R. Hrytsyk
(Ivano-Frankivsk)
40 STUDY OF SAFETY OF OINTMENT ON BASIS OF
EXTRACT OF GRASS OF *GEUM URBANUM* L.

O.B. Lenytska, O.Yu. Serheyeva (Kharkiv)
42 STUDY OF ANTIALLERGIC PROPERTIES OF A
NEW HOMEOPATHIC PREPARATION PELLET
“ALLERGIN”

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

М.Є. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька (Харків)
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІДОКАІНУ ТА
ТРИМЕКАІНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ N-ОКСИДУВАННЯ
ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТНОЮ КИСЛОТОЮ

46

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ФАРМАЦІЇ

Д.Т. Садова, О.Л. Гром (Львів)
КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ МЕДИЧНИХ,
ДЕМОГРАФІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНО-
ЕКОНОМІЧНИХ ЧИННИКІВ НА
ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

53

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, О.А. Немченко
(Харків)
МЕТОДОЛОГІЯ СИСТЕМНОГО АНАЛІЗУ ТА
МОДЕЛЮВАННЯ У ВИЗНАЧЕННІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ МЕДИЧНОГО
СТАНДАРТУ

57

М.Л. Сятиня, В.П. Попович, Т.С. Негода (Київ)
АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НА
АМБУЛАТОРНОМУ РІВНІ

61

Ю.В. Майнич, Б.Л. Парновський, О.М. Заліська
(Львів)
АНАЛІЗ ПРОГРАМ, ОРГАНІЗАЦІЙНО-
МЕДИЧНИХ ДОКУМЕНТІВ, ФОРМУЛЯРНИХ
ПЕРЕЛІКІВ, ЯКІ РЕГЛАМЕНТУЮТЬ ЛІКАРСЬКЕ
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ

66

А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, О.О. Суріков
(Харків)
ПРОБЛЕМИ ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ
РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

72

Л.В. Соколова, С.В. Горобець (Тернопіль)
ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ КАВУНА ТА АНАЛІЗ
НОМЕНКЛАТУРИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ І
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК НА ЙОГО
ОСНОВІ

74

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Л.М. Малюштан, А.О. Башура, Н.П. Половко,
І.Г. Пересадько (Харків)
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ НАСТОЙКИ
КАШТАНУ КІНСЬКОГО

78

І.В. Кіреєв, Б.А. Самура (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА
ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 7,8-
ДИЗАМІЩЕНИХ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

81

ANALYSIS OF DRUGS

M.Ye. Blazheevskiy, Ya.Yu. Anatskaya (Kharkiv)
QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE LIDOCAINE
AND TRIMECAINE BY N-OXYDATION REACTION
WITH PEROXOMONOSULPHATE ACID

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

D.T. Sadova, O.L. Hrom (Lviv)
CLUSTER ANALYSIS OF MEDICAL,
DEMOGRAPHICAL AND SOCIO-ECONOMICAL
FACTORS INFLUENCE ON TUBERCULOSIS
MORBIDITY

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

A.S. Nemchenko, H.L. Panfilova, O.A. Nemchenko
(Kharkiv)
SYSTEM ANALYSIS METHODOLOGY AND
MODELING IN DETERMINATION OF
PHARMACEUTICAL CONSTITUENT OF MEDICAL
STANDARD

M.L. Syatynya, V.P. Popovych, T.S. Nehoda (Kyiv)
ANALYSIS OF VARIETY OF PREPARATIONS FOR
TREATMENT OF HYPERTENSION ON OUT-
PATIENT LEVEL

Yu.V. Maynych, B.L. Parnovsky, O.M. Zaliska
(Lviv)
ANALYSIS OF PROGRAMS, ORGANIZATIONAL-
MEDICAL DOCUMENTS, FORMULARY LISTS
WHICH REGULATE MEDICINAL MAINTENANCE
OF CHILDREN

A.S. Nemchenko, A.A. Kotvitska, O.O. Surikov
(Kharkiv)

PROBLEMS OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY
SYSTEM FORMING

L.V. Sokolova, S.V. Horobets (Ternopil)
PHARMACOLOGICAL INFLUENCE OF WATER-
MELLON, ANALYSIS OF DRUG NOMENCLATURE
AND BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIONS ON ITS
BASIS

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

L.M. Maloshtan, A.O. Bashura, N.P. Polovko,
I.H. Peresadko (Kharkiv)

PHARMACOLOGICAL STUDY OF CHESTNUT
TINCTURE

I.V. Kireyev, B.A. Samura (Kharkiv)
RESEARCH OF ANTIPSYCHOTIC AND
PSYCHOSTIMULATING ACTION OF 7,8-
DISUBSTITUTED-3-METHYLXANTHINE

П.Д. Пашнев, В.Ф. Шиліна, Л.О. Руда,
В.П. Попович, Н.О. Федоритенко (Харків, Київ)
ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ
ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ І
СЕНСІБІЛІЗУВАЛЬНОЇ ДІЇ ЗАСОБУ “МІКОДАР”,
ОДЕРЖАНОГО НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОГО
ГРИБА LENTINUS EDODES

Г.Т. Гревцова, І.С. Михайлова, К.Г. Гаркава
(Київ)

КИСЕНЬГЕНЕРУЮЧА АКТИВНІСТЬ
МАКРОФАГІВ СЕЛЕЗІНКИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ
ВОДНО-СОЛЬОВИХ ВИТЯЖОК ІЗ КВІТОК
КИЗИЛЬНИКІВ СЕРІЙ SALICIFOLI ТА
MICROPHYLLI

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАКОНОДАВСТВО

В.М. Толочко, Л.В. Галій (Харків)
МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ВИЗНАЧЕННЯ
КОМПЕТЕНЦІЙ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

P.D. Pashnyev, V.F. Shylina, L.O. Ruda,
V.P. Popovich, N.O. Fedorytenko (Kharkiv, Kyiv)
86 RESEARSH OF MAIN PARAMETERS OF ACUTE
TOXICITY AND SENSIBILIZING ACTION OF
MEDICATION “MIKODAR” OBTAINED ON THE
BASIS OF MEDICAL MUSHROOM LENTINUS
EDODES

H.T. Hrevtsova, I.S. Mykhaylova, K.H. Harkava
(Kyiv)

90 OXYGENATION ACTIVITY OF SPLEEN
MACROPHAGES UNDER THE INFLUENCE OF
WATER-SALT EXTRACTS FROM COTONEASTER
SALICIFOLII AND MICROPHYLLI FLOWERS

PHARMACEUTICAL LEGISLATION

V.M. Tolochko, L.V. Haliy (Kharkiv)
94 METHODOLOGICAL BASIS OF PHARMACY
SPECIALISTS COMPETENCIES DETERMINATION

**СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
6-АЛКІЛСУЛЬФАМІДІВ 4-МЕТИЛХІНОЛІН-2-ОНІВ**

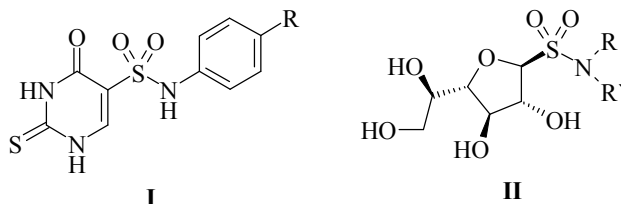
© **В.О. Зубков, І.С. Гриценко, Т.О. Цапко**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: за реакцією взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів з аліфатичними амінами одержано ряд нових відповідних сульфамідів та проведено дослідження їх мікробіологічних властивостей. Встановлено, що всі синтезовані сульфаміди мають помірну антимікробну активність, а окремі сполуки також проявляють слабку протигрибкову дію.

Ключові слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид, сульфаміди, синтез, антимікробна активність.

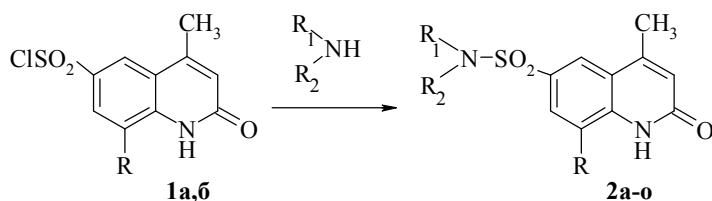
Вступ. Препарати з сульфамідним фрагментом широко застосовуються в сучасній медицині для лікуванні інфекційних захворювань. На сьогодні доведено, що значний вплив на спектр антимікробної дії та фармакокінетичні параметри (абсорбцію, розподіл в тканинах та органах, час виведення з організму та ін.) різних сульфаниламідних препаратів чинить природа замісників в сульфамідній групі [3]. Одним з напрямків структурного дизайну цього класу сполук є заміна ароматичного кільця сульфамідних препаратів різноманітними гетероциклічними замісниками [4-6, 9, 11]. У літературі описані амідні сульфокислоти, що



містять гетероциклічні фрагменти 2-тіоурацилу (I) та мають антимікробну дію [7, 8], сульфамідні похідні галактофуранозилу (II) з протитуберкульозною активністю [10] та ін.

Дана робота є продовженням дослідження 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоокислот [2] і присвячена синтезу нових похідних з аліфатичними замісниками в сульфамідній групі та вивченню їх антимікробної дії.

Методи дослідження. Раніше нами повідомлялось про синтез 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів (1a,б) [2], що є зручними реагентами для подальших хімічних перетворень. Тож, взаємодією вихідних сульфохлоридів 1a,б з первинними та вторинними аліфатичними амінами було створено ряд сульфамідів 2a-o (схема 1). Синтез проводили в піридині або етанолі (в присутності третинного аміну) [1]. Суттєвих відмінностей в перебігу реакції за різними методиками не було відмічено, а цільові сульфаміди 2a-o одержані з високими виходами (75-90 %) (табл. 1). Для одержання 4-метил-6-піперазинісульфамідо-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2o) була дещо змінена методика проведення синтезу, а саме, реакцію проводили в присутності 3-кратного надлишку піперазину. Використання такого надлишку аміну дозволило отримати індивідуальну сполуку 2o з хорошим виходом, без домішок відповідного дисульфаміду.








- а) R, R₁, R₂=H; б) R, R₁=H; R₂=CH₃; в) R, R₂=CH₃; R₁=H; г) R=H; R₁, R₂=C₂H₅;
- д) R, R₁=H; R₂=n-C₃H₇; е) R=CH₃; R₁=H; R₂=n-C₃H₇; є) R, R₁=H; R₂=i-C₃H₇;
- ж) R, R₁=H; R₂=n-C₆H₁₃; з) R=CH₃; R₁=H; R₂=n-C₆H₁₃; и) R, R₁=H; R₂=CH₂C₆H₅;
- і) R, R₁=H; R₂=γ-C₆H₁₁; к) R=H; R₁+R₂=морфолініл; л) R=CH₃; R₁+R₂=морфолініл;
- м) R, R₁=H; R₂=тетрагідрофурфурил; н) R, R₁=H; R₂=фурфурил; о) R=H; R₁+R₂=піперазиніл

Схема 1

Сульфаміди **2а-о** представляють собою білі індивідуальність сполук підтверджена даними кристалічні речовини, не розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Структура та ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів

| Сполука | R | R ₁ | R ₂ | Брутто-формула | Т.пл., °С | Вихід, % |
|---------|-----------------|---|---|---|-----------|----------|
| 2а | H | H | H | C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S | >300 | 78 |
| 2б | H | H | CH ₃ | C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S | 260-262 | 76 |
| 2в | CH ₃ | H | CH ₃ | C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 268-269 | 77 |
| 2г | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S | 231-232 | 75 |
| 2д | H | H | <i>n</i> -C ₃ H ₇ | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | 261-263 | 90 |
| 2е | CH ₃ | H | <i>n</i> -C ₃ H ₇ | C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S | 240-242 | 88 |
| 2є | H | H | <i>i</i> -C ₃ H ₇ | C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | 272-274 | 75 |
| 2ж | H | H | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S | 226-228 | 89 |
| 2з | CH ₃ | H | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ | C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S | 236-237 | 86 |
| 2и | H | H | C ₆ H ₅ CH ₂ - | C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | 239-240 | 78 |
| 2і | H | H | <i>η</i> -C ₆ H ₁₁ | C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ S | 241-143 | 85 |
| 2к | H |  | | C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S | >300 | 75 |
| 2л | CH ₃ |  | | C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S | >300 | 77 |
| 2м | H | H |  | C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S | 236-238 | 80 |
| 2н | H | H |  | C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S | 224-225 | 77 |
| 2о | H |  | | C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S | 280-281 | 76 |

Таблиця 2. Спектри ПМР 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **2а-о**

| Сполука | Хімічний зсув, β, м.д. | | | | | | | | |
|---------|------------------------|-------------------------|---------------------|------------|---------------|---------------|--|--|--|
| | 1-NH (1H, c) | NH-SO ₂ | H _{хінол.} | | | | 8-CH ₃ хінол. (3H, c) | 4-CH ₃ хінол. (3H, c) | R ₁ , R ₂ |
| | | | 5H (1H, c) | 7H (1H) | 8H (1H, д) | 3H (1H, c) | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 2а | 11,82 (уш.) | 7,34 (2H, c) | 8,11 | 7,89 | 7,39 | 6,50 | - | 2,43 | - |
| 2б | 11,94 (уш.) | 7,40* | 8,03 | 7,84 (дд) | 7,40* | 6,53 | - | 2,46 | 2,39 (3H, д, CH ₃) |
| 2в | 10,95 (уш.) | 7,39 (1H, c, уш.) | 7,90 | 7,70 (c) | - | 6,54 | 2,50 | 2,47 | 2,39 (3H, д, CH ₃) |
| 2г | 11,77 (уш.) | - | 7,96 | 7,86 (дд) | 7,41 | 6,51 | - | 2,74 | 1,03 (6H, т, 2 CH ₂ CH ₃); 3,15 (4H, кв, 2 CH ₂ CH ₃) |
| 2д | 11,82 (уш.) | 7,54 (1H, т) | 8,02 | 7,84 (дд) | 7,40 | 6,50 | - | 2,46 | 2,67 (2H, кв, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1,19-1,43 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0,75 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃) |
| 2е | 11,07 | 7,50 (1H, т) | 7,90 | 7,70 (c) | - | 6,54 | 2,50 | 2,47 | 2,65 (2H, кв, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1,23-1,44 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0,77 (3H, т, CH ₂ CH ₂ CH ₃) |
| 2є | 11,96 | 7,56 (1H, д) | 8,06 | 7,86 (дд) | 7,40 | 6,50 | - | 2,46 | 3,10-3,31 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 0,90 (6H, д, CH(CH ₃) ₂) |
| 2ж | 11,99 | 7,57 (1H, т) | 8,07 | 7,87 (дд) | 7,46 | 6,54 | - | 2,47 | 2,71 (2H, кв); 1,29-1,40 (2H, м); 1,05-1,25 (6H, м); 0,79 (3H, т) |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----|----------------|-----------------|------|-----------|-----------------|------|------|------|---|
| 2з | 11,07 | 7,51 (1H, т) | 7,94 | 7,72 (с) | - | 6,56 | 2,50 | 2,46 | 2,73 (2H, кв); 1,27-1,40 (2H, м); 1,06-1,26 (6H, м); 0,79 (3H, т, CH ₃) |
| 2и | 11,90 | 8,15 (1H, т) | 7,96 | 7,83 (дд) | 7,37 | 6,50 | - | 2,40 | 7,07-7,27 (4H, м); 3,39 (2H, д, CH ₂) |
| 2і | 11,93 | 7,61 (1H, д) | 8,07 | 7,85 (дд) | 7,39 | 6,50 | - | 2,46 | 2,78-3,00 (1H, , CH) |
| 2к | 12,04 | - | 7,90 | 7,80 (дд) | 7,39 | 6,54 | - | 2,47 | 3,60 (4H, т); 2,86 (4H, т) |
| 2л | 11,13 | - | 7,78 | 7,65 (с) | - | 6,55 | 2,50 | 2,48 | 3,60 (4H, т); 2,86 (4H, т) |
| 2м | 11,98 | 7,74 (1H, т) | 8,10 | 7,87 (дд) | 7,46 | 6,54 | - | 2,48 | 3,70-3,80 (1H, м); 3,66 (1H, кв); 3,56 (1H, кв); 2,79 (2H, т); 1,69-1,90 (3H, м); 1,47-1,60 (1H, м) |
| 2н | 11,84 | 8,12 (1H, т) | 7,99 | 7,82 (дд) | 7,32- 7,46** | 6,50 | - | 2,42 | 6,23 (1H, т); 6,12 (1H, д); 7,32-7,46** 3,99 (2H, д, CH ₂) |
| 2о | 12,01 (уш.) | - | 7,92 | 7,82 (дд) | 7,50 | 6,56 | - | 2,49 | 2,77 (8H, дд)*** |

Примітки: * – сигнали проявляються у вигляді дублету з інтегральною інтенсивністю 2 протони;
** – мультиплет з інтегральною інтенсивністю 2H містить сигнали протону в 8 положенні та одного протону фурфурильного замісника;
*** – NH піперазину знаходиться в дейтерообміні з водою розчинника.

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині DMSO-D₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (2а-н). Метод А. 0,01 моль відповідного хінолін-6-сульфохлориду **1а,б** та 0,011 моль аліфатичного аміну нагрівають в 15 мл безводного піридину при перемішуванні при 60-80 °С протягом 1,5-2 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з підходящого розчинника.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (2а-н). Метод Б. 0,01 моль відповідного хінолін-6-сульфохлориду **1а,б**, 0,011 моль аліфатичного аміну та 0,011 моль триетиламіну в 30-50 мл етанолу кип'ятять протягом 30-40 хв. До реакційної суміші додають 100-150 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з підходящого розчинника.

Методика синтезу 4-метил-6-піперазиносульффоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (2о).

0,01 моль хінолін-6-сульфохлориду **1а** та 0,03 моль піперазину в 30-50 мл етанолу кип'ятять протягом 30-40 хв. До реакційної суміші додають 100-150 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Для визначення антимікробної активності сполук було використано метод дифузії препарату в агар "колодязями", набір 5 стандартних референс-штамів мікроорганізмів: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Echerichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Bacillus subtilis ATCC 6633, Candida albicans 885/653. Для найбільш активних речовин додатково встановлювали мінімальну концентрацію, що повністю пригнічує ріст мікроорганізмів (МПК) методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Мікробне навантаження складало 10⁸ мікробних клітин на 1 мл поживного середовища. Концентрація досліджуваної речовини – 1%, розчинник – ДМФА.

Результати й обговорення. Синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди **2а-о** були вивчені на наявність антимікробних властивостей щодо S. aureus, E. coli, P. aeruginosa, B. subtilis та C. albicans. Одержані результати первинного мікробіологічного скринінгу свідчать, що антибактеріальна дія властива всім дослідженим сульфамідам **2а-о**. При цьому найбільш активними виявилися сполуки з *n*-пропільним (**2д**), морфоліновим (**2к, 2л**) та фурфурильним (**2н**) фрагментом в сульфамідній групі (табл. 3). Слід також відзначити, що деякі представники (сполуки **2б-2д, 2з, 2к-н**) мають слабку протигрибкову активність щодо C. albicans. Представлені результати є достатньо цікавими, оскільки в сучасній клінічній практиці дуже часто зустрічаються інфекції, викликані

змішаною мікробною флорою. Таким чином, наведені дані підтвердили прогнозовану антимікробну активність, а сульфамідні похідні 4-ме-

тил-1,2-дигідрохінолін-2-ону можна вважати перспективним класом сполук для подальшого спрямованого пошуку БАР з антимікробною дією.

Таблиця 3. Антибактеріальні властивості 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів методом серійних розведень

| Сполука | МПК, мг/мл | | | |
|---------|---|-----------------------------------|--|------------------------------------|
| | <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 | <i>Echerichia coli</i> ATCC 25922 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 |
| 2д | 25-30 | 30-50 | >50 | 15-30 |
| 2к | 20-30 | >50 | >50 | 20-40 |
| 2л | 20-30 | 30-50 | >50 | 10-20 |
| 2н | 20-40 | 30-50 | >50 | 20-30 |

Висновки. 1. За реакцією амінування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів аліфатичними амінами синтезовано ряд нових 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-алкілсульфамідів.

2. Вивчення антимікробних властивостей одержаних сполук засвідчило наявність помірної активності щодо *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* та слабкої протигрибкової дії окремих сполук на *C. albicans*.

Література

1. Вейганд-Хильгетаг Методы эксперимента в органической химии: Пер. с нем. Л.В. Коваленко и А.А. Заликина / Под ред. Н.Н. Суворова. – М.: Изд-во «Химия», 1968. – 944 с.
2. Зубков В.О., Гриценко І.С., Цапко Т.О. та ін. Синтез та антимікробна активність 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів // ЖОФХ. – 2008. – Т.6, вип. 3(23). – С. 39-43.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей [В 2 ч.]. 12-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: «Новая волна», 1996. – 731 с.
4. Пат. US7091204, МПК⁷ А 61 К 31/495, С 07 D 239/02, С 07 D 207/04. Sulfonamides / Dhanak Dashyant, Gallagher Timothy, Knight Steven (US). – Заявл. 07.05.02; Опубл. 15.08.06.
5. Пат. WO123077, МПК⁷ А 61 К 31/4704. Heteroaryl sulfones and sulfonamides and therapeutic uses thereof / Reddy P., Reddy R. (US). – Заявл. 08.06.05; Опубл. 29.12.05.
6. Brzozowska Zdzisiaw, SŃeczewska Franciszek, Siawicki Jarosiaw. Synthesis of potassium 1,1-dioxopyrido[4,3-*e*]-1,4,2-dithiazine-3-thiolate and its application to the synthesis of novel sulfonamides with potential biological activity // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. –

5. – P. 1407-1413.
7. Fathalla O. A., Awad S. M., Mohamed M. S. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulphonamide derivatives with antibacterial and antifungal activity // Archives of Pharm. Research. – 2005. – 28, № 11. – P. 1205-1212.
8. Fathalla O.A., Zaghary W.A., Radwan H.H. et al. Synthesis of new 2-thiouracil-5-sulfonamide derivatives with biological activity // Archives of Pharm. Research. – 2002. – 25, № 3. – P. 258-269.
9. Filimonov S.I., Korsakov M.K., Kravchenko D.V. et al. Convenient synthesis of novel 5-substituted 3-methylisoxazole-4-sulfonamides // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2006. – Vol. 43. – P. 663-671.
10. Owena D.J., Davisa C.B., Hartnella R.D. Synthesis and evaluation of galactofuranosyl N,N-dialkyl sulfenamides and sulfonamides as antimycobacterial agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2007. – 17, № 8. – P. 2274-2277.
11. Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Martynov I.V. Arenesulfonylimines of methyl trifluoropyruvate in the cyclocondensation reactions with 1,3-C,N- and -N,N-binucleophiles // Russian Chemical Bulletin. – 2007. – 56, № 11. – P. 2247-2251.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ 6-АЛКИЛСУЛЬФАМИДОВ 4-МЕТИЛХИНОЛИН-2-ОНОВ

В.А. Зубков, И.С. Гриценко, Т.А. Цапко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: по реакции взаимодействия 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридов с алифатическими аминами получен ряд новых соответствующих сульфамидов и проведено изучение их микробиологических свойств. Установлено, что все синтезированные сульфамиды имеют умеренную антимікробную активність, а некоторые соединения также проявляют слабое протигрибковое действие.

Ключевые слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфохлорид, сульфамиды, синтез, антимикробная активность.

SYNTHESIS AND MICROBIOLOGICAL STUDY OF 6-ALKYLSULFONYLAMIDES OF 4-METHYLQUINOLIN-2-ONS

V.O. Zubkov, I.S. Hrytsenko, T.O. Tsapko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: reaction between 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonyl chlorides and aliphatic amines has been carried out and series of new sulfonylamides has been obtained. Their microbiological properties have been studied. It has been found that all compounds have moderate antimicrobial activity and some of them have low antifungal activity.

Key words: 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfonyl chlorides, sulfonylamides, synthesis, antimicrobial activity.

МІКРОСКОПІЧНИЙ АНАЛІЗ ПІДЗЕМНИХ ОРГАНІВ РОСЛИН РОДУ АРНІКА

©С.М. Марчишин, Л.М. Сіра, Г.С. Сидорак, О.Л. Демидяк

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет, Харків***Резюме:** проведено дослідження анатомічної будови підземних органів арніки гірської та арніки листяної. Для ідентифікації даної сировини встановлено їх основні анатомічні ознаки.**Ключові слова:** арніка гірська, арніка листяна, підземні органи, мікроскопічний аналіз.

Вступ. Рослини роду Арніка (Arnica) – цінні лікарські рослини – є перспективними для створення нових лікарських засобів. Завдяки багатому хімічному складу вони здавна широко використовувались у народній медицині для пришвидшення загоювання ран, карбункулів і абсцесів, як кровоспинний засіб при кровотечах з носа і матки, при забоях і порізах, великих ранах, як засіб, що заспокоює нервову систему. Настій арніки на рослинній олії застосовується при опіках [1, 2, 6]. У науковій медицині арніка рекомендована як гемостатичний засіб при субінволюції матки, при запальних гінекологічних захворюваннях у минулому (кровотечах, пов'язаних з ендокринними розладами та запальними захворюваннями статеві сфери) [3, 5].

Для медичного використання частіше заготовляють кошики рослин, але інколи сировиною служать кореневища та корені, які потребують детальнішого вивчення.

Метою нашої роботи було вивчити анатомічну будову підземних органів арніки гірської (дикорослого виду) і арніки листяної (культивованого виду) для виділення їх основних діагностичних ознак з метою ідентифікації нової лікарської рослинної сировини.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були підземні органи (столони і корені) арніки листяної, вирощеної на дослідних ділянках Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, та кореневища арніки гірської, зібраної в Українських Карпатах у районі м. Ворохти. Сировину збирали восени.

Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану в суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [4] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінесцентного. Мікрофото знімки зроблені фотокамерою D-580 ZOOM /C-460 ZOOM/ X-400.

Результати й обговорення. *Арніка листяна.* Підземна частина арніки листяної складається з дуже вкороченого, багатоголового кореневища і великої кількості тонких стolonів з тоненькими додатковими коренями. Основну масу кореневища становить інулінзапасаюча паренхіма.

Підземні stolони ребристі, мають перехідний тип будови. Корова частина 16-20-шарова, паренхіма пухка. Де-не-де в корі проходять додаткові провідні пучки, оточені склеренхімою. Часто їх супроводжують схізогенні вмістища. Провідні пучки майже злиті й утворюють хвилясте кільце, що переривається серцевинними променями, розширеними у флоемі. Над флоемою пучків є 5-8-клітинні групи вузьких склеренхімних волокон, а також овальні, крупні вмістища з коричневими секреторними клітинами. Часто серед елементів флоєми і ксилеми виділяються ідіобласти з темним секретом. Серцевина з порожнинами (рис. 1).

Додаткові корені тетрархні, зі склеренхімою у центрі. Вони вкриті темно-коричневою екзодермою. 3-5 периферійних шарів мезодерми пухкоколенхіматозні, часто з великими порожнинами. Основна маса мезодерми запасає інулін. Ендодерма одношарова, клітини з рівномірно потовщеними, скорковілими оболонками (рис. 2).

Арніка гірська. Анатомічна будова кореневища арніки гірської пучково-перехідна (рис. 3). Перидерма широка, під нею – 5-6 шарів коленхіматозної паренхіми, нижче – багатшарова аеренхіма; добре виражена ендодерма з темним вмістом. У корі часто зустрічаються невеличкі додаткові провідні пучки – листові сліди зі склеренхімною обкладкою. З боків від них, а також під перидермою, ближче до ендодерми, над пучками, у флоемі розвинені малі й великі схізогенні та схізо-лізогенні вмістища з жовтуватим вмістом – ефірною олією. Їх оточують щільні шари вузьких паренхімних клітин з потовщеними оболонками. У центральному циліндрі в колі відкритих колатеральних провідних пучків більш крупні

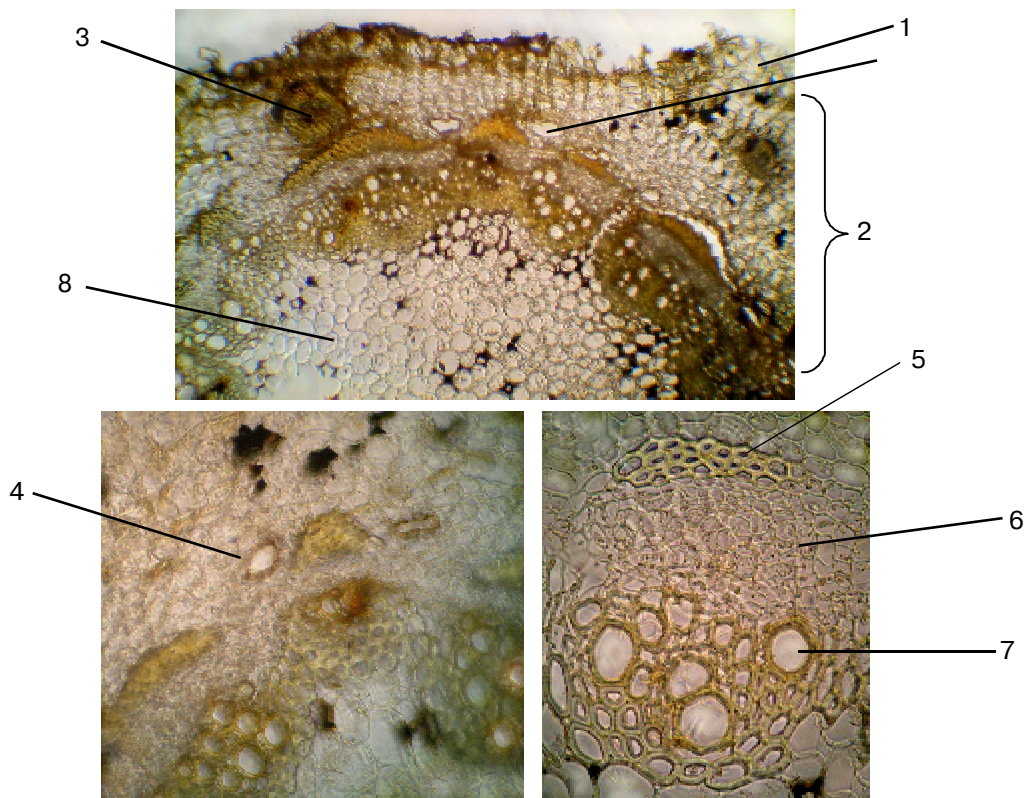


Рис. 1. Поперечні зрізи стебла: 1 – перидерма; 2 – первинна кора; 3 – додаткові провідні пучки; 4 – схізогенні вмістища; 5 – склеренхіма; 6 – флоема провідного пучка; 7 – судини ксилеми; 8 – серцевина.

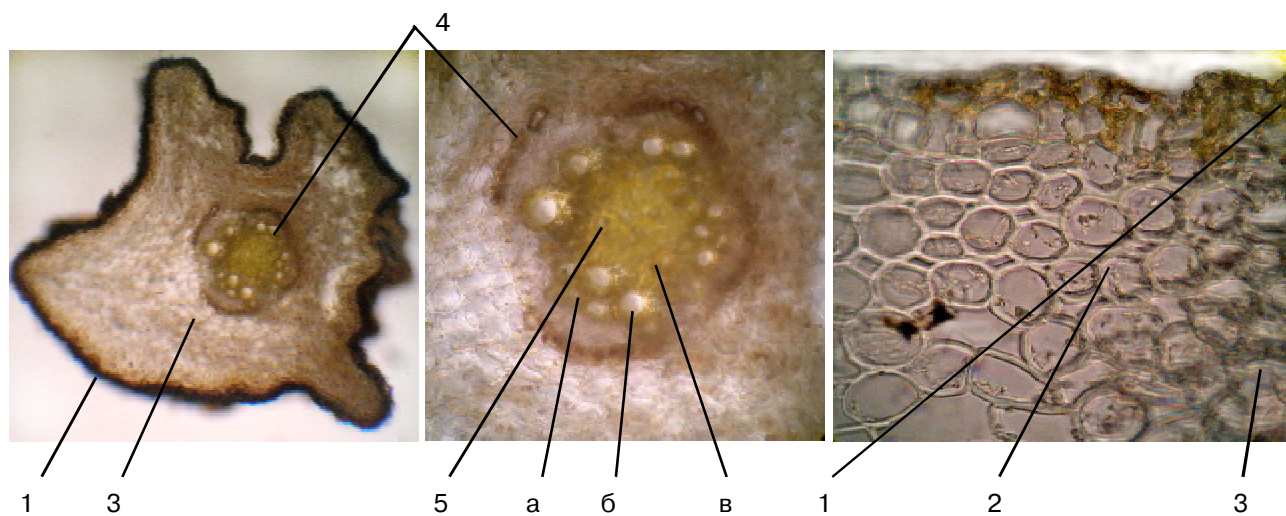


Рис. 2. Поперечні зрізи додаткових коренів: 1 – екзодерма; 2 – шари коленхіматозної мезодерми; 3 – запасуюча паренхіма мезодерми; 4 – ендодерма; 5 – тетраархний радіальний пучок (а – флоема; б – ксилема; в – склеренхіма).

чергуються з дрібнішими; в місцях зближення пучків паренхіма серцевинних променів частково облітерована. В старішій частині кореневища ксилема пучків розросла, повністю здерев'яніла, судини розміщені радіальними променями або нечисленними групами. В провідних пучках вторинну ксилему складають трахеїди,

лібриформ і нечисленні групки судин. Первинні вузькі судини виділяються поруч з великими клітинами серцевини. Пучковий камбій не виразний, флоема сформована групою склеренхімних волокон і тонкостінними провідними елементами. Серцевина утворена аеренхімою, що резервує інулін (рис. 3).

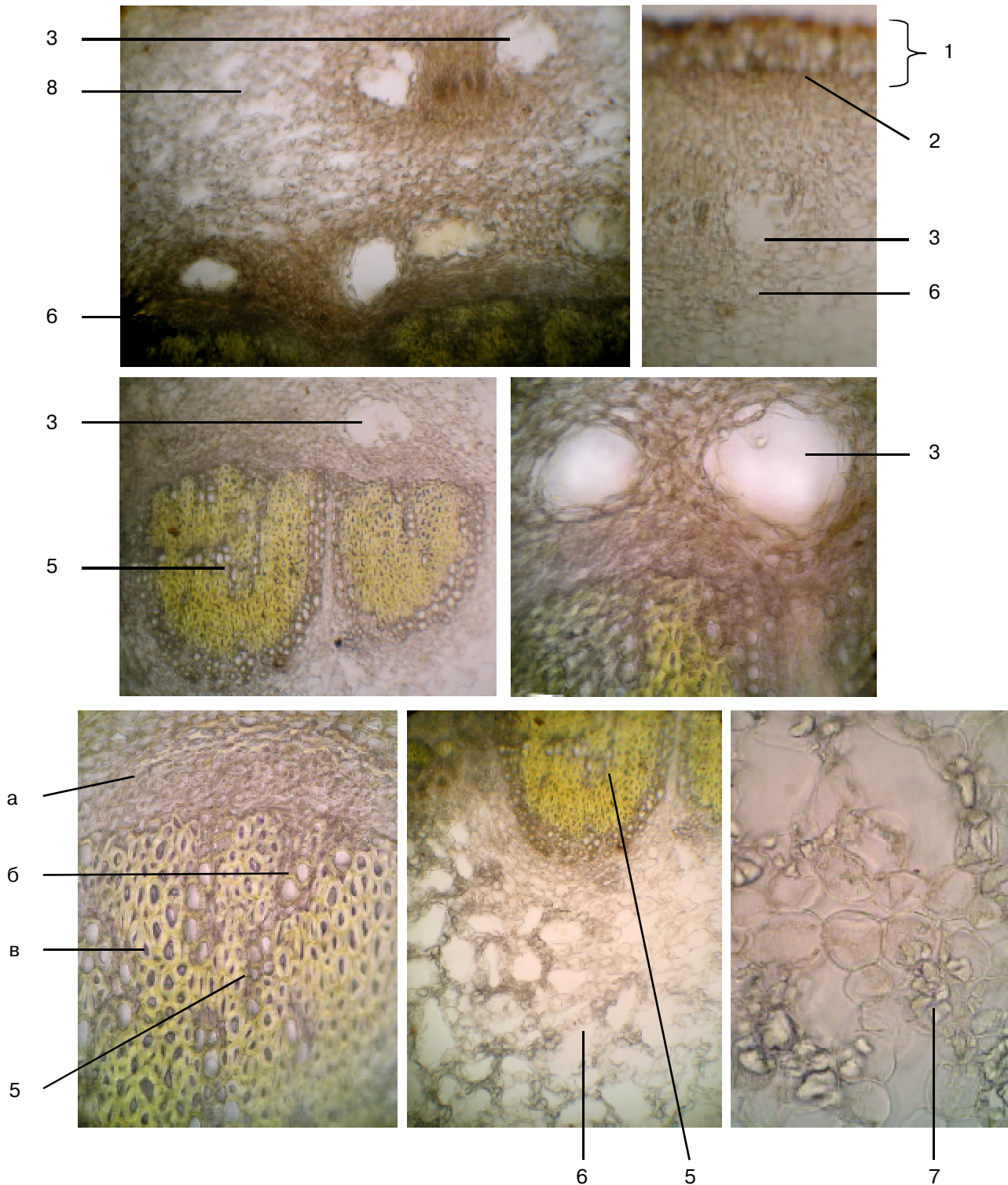


Рис. 3. Поперечні зрізи кореневища: 1 – перидерма; 2 – коленхімна паренхіма; 3 – схізо-лізогенні вмістища; 4 – запасуюча паренхіма; 5 – судинно-волокнистий пучок (а – флоема; б – ксилема; в – склеренхіма); 6 – серцевина; 7 – сферокристали інуліну; 8 – коро́ва аеренхіма.

Характерними ознаками кореневищ є: коленхіматозна паренхіма; багат шарова аеренхіма; у флоемі розвинені схізогенні й схізо-лізогенні вмістища з ефірною олією; об-

літерована паренхіма; ксилемі складають трахеїди, лібриформ і нечисленні судини; пучковий камбій невиразний; аеренхіма резервує інулін.

Висновки. 1. Вивчено анатомічну будову підземних органів арніки гірської та арніки листяної і встановлено їх основні анатомічні діагностичні ознаки.

2. Виявлені мікроскопічні діагностичні ознаки можуть бути використані для ідентифікації подрібненої сировини і розробки відповідної аналітично-нормативної документації.

Література

1. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. – М., 1980. – 340 с.
2. Марчишин С.М. Чудо-зілля // Здоров'я жінки в Україні. – 1998. – № 4. – С. 58-59.
3. Палов М. Энциклопедия лекарственных растений. – М.: Мир, 1998. – С. 61-63.
4. Фурст Г.П. Методы анатомо-гистохимического ис-

- следования растительных тканей. – М.: Наука, 1979. – 154 с.
5. Яковлева Е.В., Костенникова З.П., Левандовский Г.С. Арника горная, её состав и применение // Фармация. – 2001. – № 1. – С. 41-43.
6. Podlech D. Herbs and healing plants of Britain & Europe. – Harper Collins Publishers, 1996. – P. 72.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ РАСТЕНИЙ РОДА АРНИКИ

С.М. Марчишин, Л.М. Серая, Г.С. Сидорак, О.Л. Демьдяк

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: проведено анатомическое исследование подземных органов арники горной и арники лиственной. Для идентификации данного сырья установлены их основные анатомические признаки.

Ключевые слова: арника горная, арника лиственная, микроскопический анализ.

MICROSCOPIC ANALYSIS OF ARNICA GENUS UNDERGROUND ORGANS

S.M. Marchyshyn, L.M. Sira, H.S. Sydorak, O.L. Demydiak

*Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky
National University of Pharmacy, Kharkiv*

Summary: the anatomic research of underground organs of Arnica montana and Arnica foliosa has been carried out. To identify the given raw material their basic anatomic features have been established.

Key words: arnica montana, Arnica foliosa, underground organs, microscopic analysis.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Л.С. Фірою

УДК 615.322:582.739:547.979.7.8:577.115.3

ХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ З ТРАВИ *LENS CULINARIS*.

© С.В. Романова, С.В. Ковальов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: представлені результати дослідження ліпофільної фракції з трави сочевиці харчової (*Lens culinaris*). Визначено кількісний вміст ліпофільної фракції в рослинній сировині, який склав 3,9 %. За допомогою хроматографічних методів та якісних реакцій встановлено наявність каротиноїдів, хлорофілів. Кількісний вміст каротиноїдів склав 1065,83 мг%, хлорофілів – 1625,75 мг%. Досліджено якісний склад та кількісний вміст жирних кислот.

Ключові слова: ліпофільна фракція, сочевиця харчова, каротиноїди, хлорофіли.

Вступ. Сочевиця харчова (*Lens culinaris* Moench.) належить до родини бобових (*Fabaceae*). Це однорічна трав'яниста рослина, яка має велике народногосподарське значення. Вирощують *Lens culinaris* переважно заради насіння, яке містить велику кількість білка [9].

В останній час приділяється більше уваги дослідженню ліпофільних екстрактів, отриманих з лікарських рослин, і розробці на їх основі лікарських препаратів різної біологічної дії. Це обумовлено, по-перше, комплексним використанням лікарської сировини, по-друге, тим, що до складу ліпофільних екстрактів входять найважливіші класи біологічно активних сполук, такі, як ліпіди, токоферолі, каротиноїди, хлорофіли, стерини, більшість з яких є біологічними ефекторами, регуляторами і медіаторами, які беруть участь практично у всіх фізіологічних процесах [1].

Раніше нами було проведено фітохімічне дослідження трави сочевиці, встановлено кількісний вміст фенольних сполук (флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, дубильних речовин) [5].

Ліпофільні речовини трави сочевиці практично не вивчені. З метою комплексної переробки було доцільним отримати та вивчити ліпофільну фракцію з досліджуваної сировини. Заготівлю трави проводили в Харківській області у 2007 році.

Методи дослідження. Для одержання ліпофільної фракції 30 г подрібненої трави сочевиці харчової вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета. Отриманий хлороформний екстракт упарювали до повного видалення екстрагенту та зважували. Після цього визначали відсотковий вміст суми ліпофільних речовин у рослинній сировині гравіметричним методом.

Органолептичні та фізичні показники визначали за загальновідомими методиками [3, 6, 11].

Визначення каротиноїдів та хлорофілів проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках «Silufol» у ситемах розчин-

ників гексан-ацетон (6:4) – 1 напрямом, гексан-ацетон (6:2) – 2 напрямом.

Якісне вивчення каротиноїдів на хроматограмі проводили за характерним жовтим або жовтогарячим забарвленням, а в УФ-світлі – за коричневою флуоресценцією плям. Для наявності каротиноїдів хроматограму обробляли розчином *n*-диметиламінобензальдегіду у суміші етанолу та хлористоводневої кислоти. Після обробки хроматограму висушували при 80-90 °C протягом 5-7 хв. Плями, які відповідали каротиноїдам, забарвлювались в рожево-фіолетовий колір [8,10].

Локалізацію хлорофілів на хроматограмі визначили за характерним забарвленням – від темно-зеленого до зеленувато-темного у видимому світлі та яскраво-червоною флуоресценцією у фільтрованому УФ-світлі ($\lambda=360\text{nm}$).

Наявність токоферолів виявляли за допомогою якісної реакції. Для цього 0,05 г ліпофільної фракції розчиняли в 1 мл хлороформу у пробірці з притертою пробкою, додавали 2 мл 0,2 % розчину кислоти фосфорномолібденової в льодяній оцтовій кислоті. Спостерігали інтенсивне смарагдово-зелене забарвлення, яке підтверджувало присутність токоферолів у досліджуваній ліпофільній фракції [2].

Кількісне визначення каротиноїдів та хлорофілів проводили спектрофотометричним методом. Для цього 0,05 г ліпофільного екстракту вміщували у мірну колбу на 50 мл, розчиняли його в хлороформі і доводили хлороформом до мітки.

Визначення β -каротину та хлорофілу А проводили в одному розчині, бо максимуми їх поглинання лежать у різних ділянках. Оптичну густину отриманого розчину визначали на спектрофотометрі СФ-46, при довжині хвилі 670 нм (хлорофіли) та при 453 нм (каротиноїди) в кюветі з товщиною шару 10 мм. Розчином порівняння був хлороформ.

Вміст суми каротиноїдів (X , мг %) у перерахунку на β -каротин та хлорофілів (X , мг %) у перерахунку на хлорофіл А розраховали за формулою:

$$X = \frac{A * 10 * V * 100 * 100}{E_{1cm}^{1\%} * m * (100 - w)}$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;
10 – вміст хлорофілу А чи β -каротину в 1 мл 1% розчину, мг;

V – об'єм мірної колби, мл;

100 – коефіцієнт перерахунку на 100 г досліджуваної сировини;

$E_{1cm}^{1\%}$ – екстинція хлорофілу А в хлороформі при довжині хвилі 670 нм, яка дорівнює 944,5, чи екстинція β -каротину в хлороформі при 453 нм, яка дорівнює 2592;

m – маса наважки ліпофільного екстракту, г;

w – втрата в масі при висушуванні сировини, %.

Якісне та кількісне визначення жирних кислот проводили методом газорідної хроматографії на хроматографі "Shimadzu GC-14 В" при таких умовах: газ-носіє – гелій особливої чистоти; потік газу-носія – 1 мл/хв; температура: інжектора – 240 °С; детектора – 250 °С, колонки – 160 °С; розміри колонки – 60Ч0,32 мм, маса твердофазного носія – "HP-23" із зернінням – 0,25 мкм, розділення 1:170, розчинник – циклогексан. Для ідентифікації жирних кислот проводили порівняння показників часу утримання піків метилових ефірів і стандартної суміші. Вміст жирних кислот розраховували у відсотках від їх суми.

Для дослідження флуоресціюючих компонентів були отримані тримірні спектри флуоресценції методом тримірної скануючої спектродіагностики в ультрафіолетовому та видимому діапазонах спектра за допомогою спектродіагностичного апарату "Hitachi F4010". Вимірювання спектра проводили у діапазонах збудження і випромінювання від 350 до 750 нм, кроком 5 нм. Подальшу обробку записів з побудовою тривимірних графіків використовували за допомогою програмного пакета

А

Spectra Data Lad, розробленого в НДІ хімії ХНУ ім. Каразіна [4].

Результати й обговорення. Одержана ліпофільна фракція з трави сочевиці харчової, вихід якої склав 3,9 %.

З метою стандартизації отриманої ліпофільної фракції нами були вивчені органолептичні та деякі фізико-хімічні показники [3, 6]. Отриманий ліпофільний екстракт являє собою густу однорідну масу без зайвих включень, темно-зеленого кольору зі специфічним ароматним запахом, яка не розчиняється в воді та спирті і добре розчиняється в хлороформі.

У результаті проведеного хроматографічного аналізу ліпофільної фракції встановлена наявність каротиноїдів, хлорофілів. Схема ТШХ екстракту наведена на рисунку 1. У ліпофільній фракції знайдено 14 речовин. Речовини 11-13 були віднесені нами до каротиноїдів, речовини 1, 2, 4, 5, 8, 9, 14 – до хлорофілів.

Після отримання спектрів поглинання хлороформних розчинів досліджуваних фракцій, що наведені на рисунку 2, було розраховано

Рис. 1. Схема тонкошарової хроматограми ліпофільного екстракту з трави сочевиці харчової. I напрямом – гексан-ацетон(6:4); II напрямом – гексан-ацетон (6:2).

Рис. 2. Спектр поглинання хлороформного розчину ліпофільного екстракту з трави сочевиці харчової.

λ , нм

кількісний вміст суми хлорофілів та каротиноїдів – 1625,75 мг%, 1065,83 мг% відповідно.

Газорідинною хроматографією (схема хроматограм наведена на рисунку 3) у ліпофільному екстракті виявлено 12 жирних кислот, з яких 6 насичених та 6 ненасичених. Їх якісний склад та кількісний вміст наведений у таблиці 1. З насичених кислот переважають лінолева (30,4%) та ліноленова (16,2%), які є незамінними та входять до складу комплексу

вітаміну F. Серед насичених жирних кислот найбільший відсоток складає пальмітинова кислота (21,2%).

Аналіз тримірних спектрів флуоресценції ліпофільного комплексу з трави сочевиці, а також проєкцій цих спектрів на площину збудження/випромінювання, представлених в логарифмічних шкалах інтенсивності, дозволяє зробити додаткові висновки про якісний вміст досліджуваного об'єкта (рис. 4, 5).

Рис. 3. Схема газорідинної хроматографії ліпофільного екстракту з трави сочевиці харчової.

Таблиця 1. Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у ліпофільній фракції з трави сочевиці харчової

| Назва кислоти | Загальна формула | Вміст, % від суми |
|-------------------------|------------------|-------------------|
| Пальмітинова | C16:0 | 21,23 |
| Пальмітолеїнова | C16:1n9 | 1,87 |
| Стеаринова | C18:0 | 5,03 |
| Олеїнова | C18:1n9 | 7,57 |
| Вакценова | C18:1n11 | 1,52 |
| Лінолева | C18:2n9,12 | 30,42 |
| Ліноленова | C18:3n9,12,15 | 16,2 |
| Арахінова | C20:0 | 3,92 |
| Бегенова | C22:0 | 1,79 |
| Докозадієнова | C22:2 | 3,23 |
| Лігноцерінова | C24:0 | 1,87 |
| Церотова | C26:0 | 5,31 |
| Сума насичених кислот | | 39,17 |
| Сума ненасичених кислот | | 60,83 |

Рис. 4. Тримірний спектр флуоресценції ліпофільного екстракту трави сочевиці харчової.

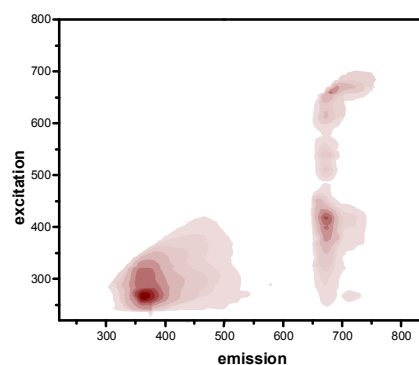
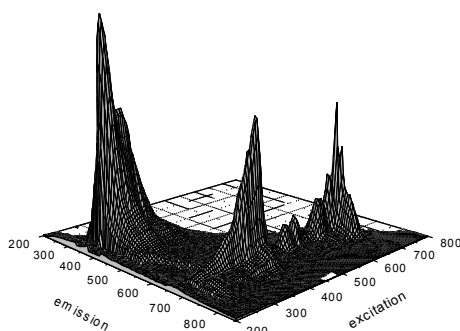


Рис. 5. Проєкція тримірного спектра флуоресценції на площину $(\lambda_{exc}, \lambda_{em})$.

Піки в ділянках збудження λ_{exc} 270-280, 290-330 нм та випромінення λ_{em} 350-400 нм характерні для випромінення простих фенольних сполук, також деяких ліпідів та фосфоліпідів. Піки в ділянках збудження 250-300, 330-400 нм та випромінення 450-500 нм свідчать про наявність агліконів флавонів і флавонолів, піки в ділянках збудження 280-450, 480-530, 600-700 нм та випромінення 650-750 нм – це ділянка флуоресценції хлорофілу, де неоднаковий характер розширення піків при збудженні дає змогу говорити про наявність хлорофілу А і Б.

Висновки. 1. Отримана ліпофільна фракція з трави сочевиці харчової методом вичерпної екстракції хлороформом в апараті Соклета. Кількісний вміст ліпофільної фракції склав 3,9%.

Література

1. Ковальов В.М., Бородіна Н.В. Вивчення ліпофільних речовин *Populus tremula* // Вісник фармації. – 2003 – № 4 (36). – С. 55-59.
2. Демешко О.В., Журавель І.О., Комісаренко А.М. Хімічне вивчення ліпофільної фракції з листя акації білої // Вісник фармації. – 2004. – № 2(38). – С. 23-26.
3. Державна фармакопея України / МОЗ України – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001 – 532с.
4. Паранич В.А., Дорошенко А.О., Рошаль О.Д. та ін. Визначення видового походження рослинних олій // Фармацевтичний журнал. – 2000. – № 5. – С. 86-90.
5. Романова С.В., Ковальов В.М. Фітохімічне дослідження *Lens culinaris*. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матер. всеукр. наук.-прак. конф. студ. та мол. вчен. (16-17 квітня 2008р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С.142.

Встановлено наявність жирних кислот, хлорофілів, каротиноїдів.

2. Визначено кількісний вміст каротиноїдів і хлорофілів у ліпофільному екстракті – 1065,83 мг%, 1625,75 мг% відповідно.

3. Методом газорідинної хроматографії встановлено якісний та кількісний склад жирних кислот у ліпофільній фракції з трави сочевиці харчової. Визначено 12 жирних кислот (6 насичених та 6 ненасичених). У кількісному відношенні переважають ліолева (30,42%), пальмітинова (21,23%) та ліоленова (16,2%) кислоти.

4. Отримані тримірні спектри флуоресценції дозволили виявити присутність простих фенолів, агліконів флавонів і флавонолів, хлорофілу А і Б.

6. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336с.

7. Котова Э.Э., Зинченко А.А., Куликов А.Ю. и др. К вопросу о методах стандартизации рыбьего жира. Определение жирного кислотного состава и количественного содержания витамина D₃ в рыбьем жире // Фармаком. – 2002. – № 2. – С. 83-91.

8. Кудрицкая С.Е. Каротиноиды плодов и ягод. – К.:Вища школа, 1990. – 221с.

9. Леонтьев В.М. Чечевица. – Ленинград: Колос, 1966. – С. 175.

10. Bunnell R.H. In: The Vitamins, 2-nd ed. – N.Y., L., 1967. – 200 p.

11. European Pharmacopeia, 4th Ed. – Strasbourg, 2001. – 2416 p.

ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ИЗ ТРАВЫ LENS CULINARIS.

С.В. Романова, С.В. Ковалев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: представлены результаты исследования липофильной фракции из травы чечевицы пищевой (*Lens culinaris*). Определено количественное содержание липофильной фракции в растительном сырье, которое составило 3,9 %. С помощью хроматографических методов и качественных реакций установлено наличие каротиноидов и хлорофиллов. Количественное содержание каротиноидов составило 1065,83 мг%, хлорофиллов – 1625,75 мг%. Исследованы качественный состав и количественное содержание жирных кислот.

Ключевые слова: липофильная фракция, чечевица пищевая, каротиноиды, хлорофиллы.

CHEMICAL RESEARCH OF LIPOPHILIC FRACTION FROM LENTIL (LENS CULINARIS) HERB**S.V. Romanova, S.V. Kovalyov***National Pharmaceutical University, Kharkiv*

Summary: the results of lipophilic fraction from lentil herb are represented. The quantitative content of lipophilic fraction in herbal raw material is 3,9 %. By means of chromatographic method and qualitative reactions was revealed the availability of carotenoids and chlorophylls. Quantitative content of carotenoids is 1065,83mg%, chlorophylls – 1625,75mg%. Qualitative and quantitative content of fatty acids was investigated.

Key words: lipophilic fraction, lentil, carotenoids, chlorophylls.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.С. Кисличенко

УДК 633.878.31:581.19:547.98

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРИ ТА ЛИСТКІВ SALIX CAPREA L.**©М.І. Шанайда, М.М. Палагнюк, П.Г. Лихацький***Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

Резюме: на основі проведеного ВЕРХ-аналізу фенольних сполук кори та листків *Salix caprea* L. встановлено наявність ряду глікозидів саліцилової кислоти та флавоноїдів. Методом перманганатометрії визначено вміст дубильних речовин у корі та листках рослини.

Ключові слова: *Salix caprea*, глікозиди саліцилової кислоти, флавоноїди, дубильні речовини.

Вступ. Значне зростання на фармацевтичному ринку кількості ліків проти запальної, антисептичної дії синтетичного походження, побічні ефекти від вживання яких загальновідомі, викликає необхідність у створенні нових лікарських засобів із вказаними фармакологічними властивостями на рослинній основі. Значний інтерес в цьому напрямі викликають представники роду Верба (*Salix* L.), які широко розповсюджені в Україні як в дикорослому стані, так і в культурі [3, 9].

Верба козяча (*Salix caprea* L.) – неофіційна лікарська рослина родини Вербові, сировинні запаси якої у природних місцях зростання в Україні досить значні і не потребують природоохоронних заходів [9]. В офіційній медицині рослина не використовується, як і більшість видів роду *Salix*, які поширені в Україні [3, 5, 8]. Разом з тим, у зарубіжних країнах фітохімічне дослідження різних видів роду Верба та вивчення їх лікувальних властивостей в останні десятиліття є досить актуальним [11-13]. Вважаємо, що *S. caprea* заслуговує комплексного фармакогностичного дослідження з метою вивчення можливості подальшого використання у фармації.

У зв'язку з тим, що основними біологічно активними речовинами видів роду *Salix* є фенольні сполуки, метою нашої роботи було вивчення вмісту та компонентного складу простих фенолів, флавоноїдів та дубильних речовин у корі та листках *S. caprea*. Вибір у якості сировини для досліджень кори та листків продиктований важливістю комплексного використання лікарської рослинної сировини [4, 12].

Методи дослідження. Кору *S. caprea* заготовляли навесні (в період сокоруху) з 2-4 річних гілок. Сушіння проводили в приміщенні, яке добре провітрюється, при температурі близько 60 °С. Листки заготовляли у червні-вересні та сушили при кімнатній температурі.

Аналіз вмісту простих фенолів і флавоноїдів проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на хроматографі Agilent Technologies 1100 при довжинах хвиль 261, 280, 313, 350 нм згідно з [2, 8]. Ідентифікацію проводили шляхом порівняння часів утримування аналізованої речовини у випробуваній пробі й розчині порівняння. Для досліджень використовували метанольні екстракти сировини *S. caprea*.

Ідентифікацію дубильних речовин здійснювали шляхом проведення реакцій з желатином, бромною водою, алкалоїдом та залізо-амонійними галунами. Аналіз кількісного вмісту дубильних речовин проводили шляхом титрування розчином калію перманганату в присутності індигосульфокислоти згідно з [2].

Результати й обговорення. На основі використання методу ВЕРХ у сировині *S. carnea*

нами вперше було виявлено 13 фенольних сполук, з яких 2 не ідентифіковані. Встановлено, що у корі *S. carnea* накопичується 692 мг/100 г суми глікозидів саліцилової кислоти, тоді як у листках – в 3,5 раза менше (203 мг/100 г). Для обох видів сировини характерне те, що домінуючою сполукою є 1-салідрозид (табл. 1, рис. 1–3).

Як видно з таблиці 1 та рисунка 1, серед глікозидів саліцилової кислоти у складі кори

Таблиця 1. Вміст глікозидів саліцилової кислоти у сировині *S. carnea*

| № | Назва компоненту | Кора, мг на 100 г | Листя, мг на 100 г |
|---|----------------------|-------------------|--------------------|
| 1 | 1-салідрозид | 259 | 119 |
| 2 | 2-салікозид | 189 | 84 |
| 3 | 5-саліцилтремулоїдин | 87 | 0 |
| 4 | сполука 4 | 80 | 0 |
| 5 | сполука 3 | 55 | 0 |
| 6 | саліцин | 22 | 0 |

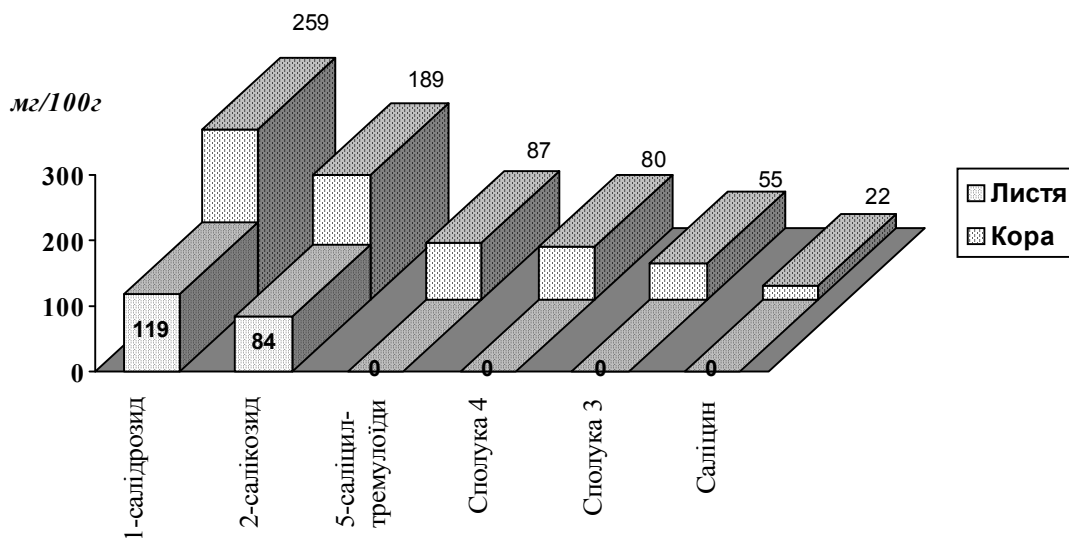


Рис. 1. Вміст глікозидів саліцилової кислоти у корі та листках *S. carnea*.

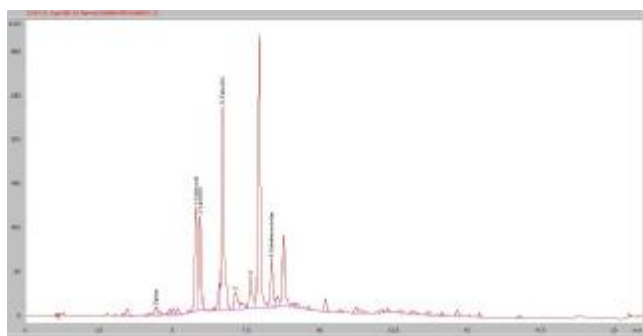


Рис. 2. Схема хроматограми фенольних сполук кори *S. carnea* (при 280 нм).

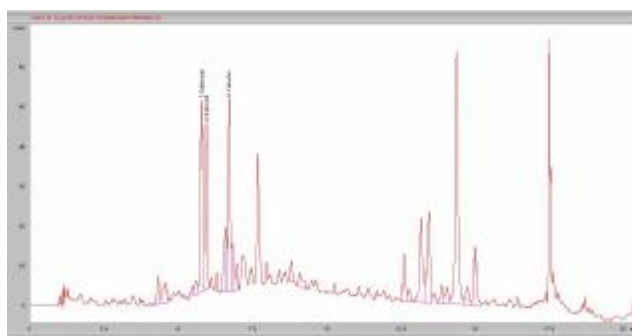


Рис. 3. Схема хроматограми фенольних сполук листків *S. carnea* (при 280 нм).

S. carnea виявлено шість сполук, тоді як у листі ж ідентифіковано тільки дві сполуки (1-салідрозид та 2-салікозид). За даними літератури [1, 8], 1-салідрозид виявляє адаптогенну дію, володіє психостимулюючими влас-

тивостями тощо. Кора верби козячої містить у 2,2 раза більше 1-салідрозиду, ніж листки (див. табл. 1, рис. 1). Що стосується саліцилтремулоїдину та саліцину, то вони виявлені лише в корі рослини.

Аналіз вмісту флавоноїдів у сировині *S. carnea* показав (табл. 2, рис. 4), що у листках накопичується сім сполук цієї групи, тоді як у корі – лише

чотири. Сума флавоноїдів у корі становить 1605 мг/100 г, тоді як у листках – 614 мг/100 г.

Таблиця 2. Вміст флавоноїдів у сировині *S. carnea*

| № | Назва компоненту | Кора, мг на 100 г | Листки, мг на 100 г |
|---|---------------------|-------------------|---------------------|
| 1 | саліпурпозид | 1008 | 27 |
| 2 | D-катехін | 405 | 99 |
| 3 | іzosаліпурпозид | 183 | 19 |
| 4 | лютеолін-7-глікозид | 0 | 245 |
| 5 | капреозид | 9 | 91 |
| 6 | діосметин | 0 | 91 |
| 7 | салікапреозид | 0 | 42 |

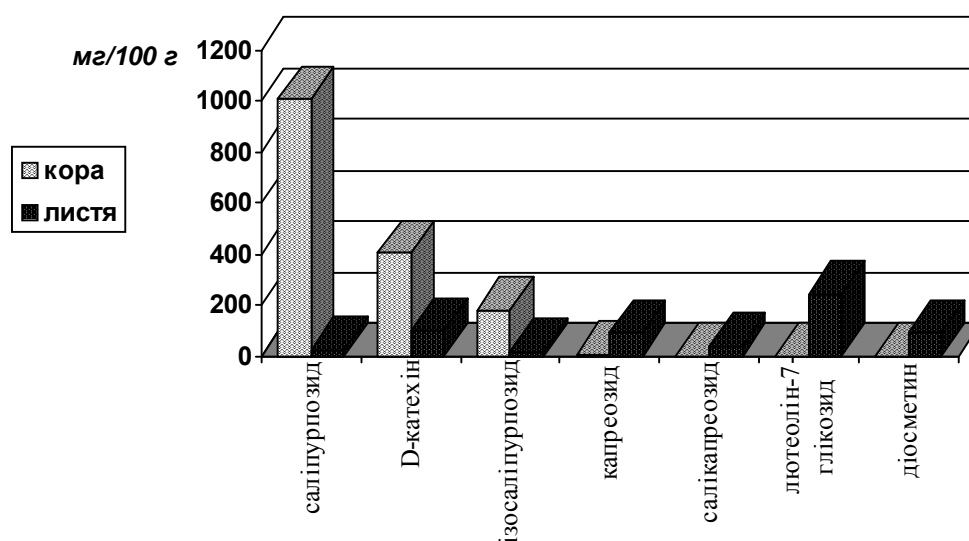


Рис. 4. Вміст флавоноїдів у корі та листках *S. carnea*.

Флавоноїди називають “натуральними біологічними модифікаторами реакції” завдяки здатності змінювати реакцію організму на алергени, віруси і канцерогени [1, 6]. Крім того, флавоноїди є сильними антиоксидантами, володіють жовчогінною, діуретичною, спазмолітичною дією. У листках верби козячої нами виявлено значно більше різноманітних флавоноїдних сполук порівняно з корою (див. рис. 4). Разом з тим, у корі виявлено більший вміст деяких флавоноїдів, зокрема, D-катехіну, саліпурпозиду та іzosаліпурпозиду.

Саліпурпозид, який є похідним флаванолу, складає 63% вмісту флавоноїдів у корі в козячої, тоді як у листках – лише 11% (див. рис. 4). Співвідношення саліпурпозиду у корі та листках *S. carnea* складає 37:3, іzosаліпурпозиду – 9:1 (див. табл. 2). Що стосується капреозиду і салікапреозиду, то листки *S. carnea* накопичують більшу кількість цих сполук, ніж кора (див. табл. 2). Такі сполуки, як капреозид, салікапреозид, діосметин і лютеолін-7-глікозид нами було виявлено лише у листках рослини.

D-катехін як похідний флавану [8, 13] є попередником у синтезі конденсованих дубильних

речовин. У корі верби козячої цієї сполуки виявлено у 4 рази більше порівняно з листками (див. рис. 4).

У сировині *S. carnea* за допомогою якісних реакцій нами були ідентифіковані конденсовані дубильні речовини. Використання методу перманганометрії дозволило здійснити кількісне визначення вмісту конденсованих дубильних речовин у сировині *S. carnea*. З'ясовано, що у корі їх накопичується 10,60 %, тоді як у листках – втричі менше (3,39 %). Це узгоджується з літературними даними стосовно інших видів роду *Salix* [13]. Наявність значного вмісту конденсованих дубильних речовин у корі *S. carnea*, порівняно з листками, корелює із більшим вмістом у корі D-катехіну (див. табл. 2), який є попередником у синтезі конденсованих дубильних речовин.

Висновки. За результатами проведеного ВЕРХ-аналізу встановлено, що кора *Salix carnea* накопичує більші суми глікозидів саліцилової кислоти (у 3,5 раза), флавоноїдів (у 2,6 раза) та дубильних речовин (у 3,1 раза) порівняно з листками. Разом з тим, у листках виявлено більше різноманітних флавоноїдних сполук.

Література

1. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. – М.: Наука, 1984. – 158 с.
2. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Доля В.С., Свистун В.В. Вивчення біологічно активних речовин *Salix alba* L. // Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України" (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). / Ред. кол.: В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 707–708.
4. Запесочная Г. Г. и др. Проблемы комплексного использования ивы остролистной // Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: Сборник тез. – Самара, 1996. – С. 128–130.
5. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Недоступ А.Т. и др. Ива белая – *Salix alba* L. Аналитический обзор // Провизор. – 2005. – № 16. – С. 27–29.
6. Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений. – Алма-Ата: Наука, 1978. – С. 96.
7. Кулагин А.Ю., Оразов О.Э. Характеристика и адаптивное значение флавоноидного комплекса растений (на примере рода *Salix* L.) // Вест Башк.ин-та. – 2001. – № 2. – С. 87.
8. Практикум по фармакогнозии / В.Н. Ковалев, Н.В. Попова, В.С. Кисличенко и др. – Харьков: Золотые страницы, 2003. – 512 с.
9. Природа Украинской ССР. Растительный мир / Т.Л. Андриенко, О.Б. Блюм, С.П. Вассер и др. – К.: Наук. думка, 1985. – 208 с.
10. Шанайда М.И. Исследование химического состава коры и листьев *Salix fragilis* L. // Сб. трудов III Междунар. науч. конф. "Теоретические и прикладные аспекты биохимии и биотехнологии растений" (14-16 мая 2008 г., Минск). – Минск: БГУ, 2008. – С. 530–532.
11. Herbal remedies: a quick and easy guide to common disorders and their herbal treatments / A. Hershoff, A. Rotelli – USA, 2001. – P. 107, 199.
12. Julkunen-Tiitto R. A chemotaxonomic survey of phenolics in leaves of northern Salicaceae species // Phytochemistry. – 1986. – V. 25. – P. 663-667.
13. Jurgentliemk G., Petereit F., Nahrstedt A. Flavan-3-ols and procyanidins from the bark of *Salix purpurea* L. // Pharmazie. – 2007. – № 3. – P. 231–234.

ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРЫ И ЛИСТЬЕВ *SALIX CAPREA* L.**М.И. Шанайда, М.М. Палагнюк, П.Г. Лихацкий***Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского*

Резюме: на основании проведенного ВЭЖХ-анализа фенольных соединений коры и листьев *Salix caprea* L. установлено наличие ряда гликозидов салициловой кислоты и флавоноидов. Методом перманганатометрии определено количественное содержание дубильных веществ в коре и листьях растения.

Ключевые слова: *Salix caprea*, гликозиды салициловой кислоты, флавоноиды, дубильные вещества.

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES OF *SALIX CAPREA* L. BARK AND LEAVES**M.I. Shanayda, M.M. Palahniuk, P.H. Lykhatsky***Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

Summary: The component composition of the phenolic compounds obtained from *Salix caprea* L. barks and leaves was analyzed by chromatography methods and was identified some glycosides of salicylic acid and flavonoids. Also was revealed the quantity of tannins in the barks and leaves of the plants.

Key words: *Salix caprea*, glycosides of salicylic acid, flavonoids, tannins.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С.М. Марчишин
УДК 616-092.8+582.774.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У РОСЛИНАХ РОДУ ЧЕМЕРИЦЯ

© Г.І. Мельник, А.Р. Грицик

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме: проведено хімічне дослідження видів роду чемериця, які зібрані на території Івано-Франківської області.

Ключові слова: дослідження біологічно активні речовини, чемериця.

Вступ. З давніх-давен люди застосовували рослини, що містять різні біологічно активні речовини, як ліки, отруту і знахарське зілля. Рослини роду чемериця застосовували з лікувальною метою: так, у тибетській медицині чемериця Лобелієва широко використовувалась як протипаразитарний, протипедикульозний засіб, у монгольській – при травмах кісток, м'яких тканин, опіках, ранах. У китайській медицині підземна частина чемериці застосовували як гіпотензивний засіб, у корейській як блювотний та знеболювальний засіб. У народній медицині європейських народів підземні органи використовували як нюхальний порошок при гіпертонічній хворобі, настої та відвари – при ревматизмі, геморої, жовтусі, невралгії, екземі, мазь як знеболювальний засіб, настоянка як стимулятор росту волосся на голові [3]. Як фармакопейну сировину підземну частину чемериці Лобелієвої та білої пропонували для виготовлення відвару та настоянки [6].

Дослідження хімічного складу надземної та підземної частин рослин роду чемериця показали, що вони містять алкалоїди стероїдної будови [4]. Серед описаних 47 видів роду найбільш вивченими щодо вмісту алкалоїдів є одинадцять видів, з яких виділено близько 90 сполук цього класу. Вони виявлені в усіх частинах рослин. За сучасною класифікацією стероїдні алкалоїди роду чемериці відносять до псевдоалкалоїдів. Вони об'єднують у собі властивості алкалоїдів і стероїдних сапонінів. Підземна частина, окрім алкалоїдів, містить тритерпеноїди, амінокислоти, смоли, камедь, жирні олії, крохмаль, цукри, мінеральні солі, барвні і дубильні речовини, а надземна частина – флавоноїди, каротиноїди, органічні кислоти [3, 5].

Актуальним є дослідження хімічного складу рослин видів чемериці, які зростають на території України.

Методи дослідження. Нами проведені дослідження хімічного складу надземної та підзем-

ної частин рослин роду чемериця. Сировину заготовляли протягом 2006-2007 років на території Івано-Франківської області. Нами заготовлені підземні та надземні органи чемериці Лобелієвої, чемериці білої та чемериці чорної на початку вегетації, масової вегетації, цвітіння та відмирання надземної частини. У заготовленій сировині за допомогою реакцій ідентифікації і хроматографії виявили алкалоїди, флавоноїди, органічні кислоти, дубильні речовини. Проведено дослідження кількісного вмісту алкалоїдів у підземній та надземній частинах чемериці білої.

Кількісне визначення вмісту алкалоїдів проводили за модифікованою методикою [6]. Близько 4 г (точна наважка) подрібненої сировини помістили в колбу з пришліфованим корком ємністю 250 мл, змочили 10 мл розчину аміаку, через 5 хв додавали 120 мл хлороформу і збовтували на вібраційному пристрої протягом 1 год.

Хлороформну витяжку фільтрували через вату, відкинувши перші 10 мл фільтрату. 90 мл витяжки (які відповідають 3 г сировини) помістили в ділільну лійку ємністю 300 мл, додали 10 мл розчину аміаку і збовтували протягом 3 хв. Хлороформну витяжку фільтрували через паперовий фільтр (ТУ 6-09-1706-77) з 3 г натрію сульфату безводного, попередньо змоченого хлороформом, в колбу ємністю 250 мл. Водний залишок в ділільній лійці екстрагували двічі хлороформом, щоразу додаючи по 10 мл і збовтуючи протягом 2 хв. Хлороформні витяжки фільтрували в ту ж колбу через той же фільтр, не змінюючи натрій сульфат безводний. Фільтр промивали 10 мл хлороформу. Хлороформ відганяли на водяній бані насухо при температурі 80 °С.

Залишок розчиняли в 10 мл 96 % спирту при нагріванні, додавали 10 мл 0,02 М розчину кислоти хлористоводневої, 10 мл води і титрували 0,02 М розчином натрію гідроксиду з використанням змішаного індикатора (2 краплі спиртового розчину метилового червоного і 1 крапля метиленового синього) до зеленого забарвлення.

Паралельно проводили контрольне випробування.

Кількісний вміст розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_k - V) \cdot K \cdot 0,015039 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - w)}$$

де 0,015039 – кількість алкалоїдів у перерахунку на протOVERATRIN, що відповідає 1 мл кислоти хлористоводневої, в г;

V_k – об'єм розчину натрію гідроксиду, вико-

ристаного на титрування контрольного дослідження, мл;

V – об'єм розчину натрію гідроксиду, використаного на титрування досліджуваного розчину, мл;

m – маса сировини, г;

w – втрата в масі при висушуванні сировини, %.

Результати й обговорення. Результати кількісного визначення алкалоїдів чемериці білої, заготовленої в різні фази вегетації, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісний вміст алкалоїдів у кореневищах з коренями чемериці білої

| Фаза вегетації рослини | Вміст алкалоїдів, %, $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$, n=6 | | | |
|------------------------------|--|------------|------------|-----------------------|
| | листки | кореневище | корені | кореневища з коренями |
| Початок вегетації | 0,44±0,002 | 1,59±0,003 | 1,32±0,002 | 1,47±0,002 |
| Масова вегетація | 0,26±0,002 | 1,25±0,002 | 0,67±0,002 | 1,07±0,003 |
| Цвітіння | 0,28±0,002 | 1,36±0,003 | 1,09±0,002 | 1,34±0,003 |
| Відмирання надземної частини | - | 1,68±0,003 | 1,59±0,002 | 1,62±0,003 |

Як видно з таблиці 1, найбільша кількість алкалоїдів нагромаджується в кореневищах під час відмирання надземної частини (1,68%), вміст алкалоїдів в кореневищах з коренями чемериці становить 1,07-1,62%, у листках 0,26-0,44%.

Висновок. Проведено виявлення основних груп біологічно активних речовин у видах чемериці та визначено вміст алкалоїдів у надземній та підземній частинах чемериці білої залежно від фази її вегетації.

Література

1. Государственная Фармакопея СССР: Вып. I. Общие методы анализа / МЗ СССР. 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відпов. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Голов. Ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
3. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Цветковые растения, их химический состав и использование; Семейства Rutaceae – Turpaseae.

– СПб.: Наука, 1994. – 271 с.

4. Практикум по фармакогнозии: Учеб. пособие для студ. вузов / Под общ. ред. В.Н. Ковалева. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы: МТК-Книга, 2004. – 512 с.

5. Флора УРСР. – Київ: Вид-во АН УРСР, 1950. – Т. 3. – С. 67-74.)

6. ФС 42-1051-87. Кореневище з коренями чемериці Лобелієвої.

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ РОДА ЧЕМЕРИЦА

Г.И. Мельник, А.Р. Грицык

Ивано-Франковский государственный медицинский университет

Резюме: проведено химическое исследования видов рода чемерица, собранные на территории Ивано-Франковской области.

Ключевые слова: исследования, биологически активные вещества, чемерица.

THE RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE PLANTS OF VERATRUM FAMILY

Melnyk H.I., Hrytsyk A.R.

Ivano-Frankivsk State Medical University

Summary: the chemical research of Veratrum family grown in Ivano-Frankivsk Region has been carried out.

Key words: research, biologically active substances, veratrum.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. Л.С. Фірою

УДК 54.06:547.98:582.736

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ТРАВІ ДЕЯКИХ ВИДІВ ЛЯДВЕНЦЮ

© С.В. Ковальов

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті наведено результати визначення кількісного вмісту у траві лядвенцю українського та л. польового – гідроксикоричних кислот ($1,65 \pm 0,01\%$), ($2,02 \pm 0,03\%$), флавоноїдів ($1,82 \pm 0,03\%$), ($1,40 \pm 0,02\%$), фенольних сполук ($3,33 \pm 0,04\%$), ($3,51 \pm 0,03\%$).

Ключові слова: лядвенець український, л. польовий, кількісний вміст, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, фенольні сполуки.

Вступ. Рід лядвенець (*Lotus L.*) родини бобових (*Fabaceae*) нараховує близько 80 видів, які поширені в основному в Середземномор'ї, Англії, Північній та Південній Америці, Австралії, Західній Європі. На території СНД зустрічається 12 видів, з них в Україні – 10 [1, 2, 3].

Довгий час рослини роду лядвенець не були спеціальним об'єктом всебічного хімічного дослідження, що не давало можливості їх практичного використання. Інтерес до вивчення хімічного складу рослин цього роду був викликаний їх кормовою цінністю. Лядвенець дуже багатий на білкові речовини, що зумовлює його застосування в народному господарстві як харчової рослини [4].

У рослинах роду лядвенець виявлені амінокислоти, каротиноїди, вітаміни С, К, В, Вс, мікроелементи Cu, Zn, Mn, Mg, Mo. Але основні біологічно активні речовини, які викликають зацікавленість та заслуговують уваги – це фенольні сполуки, вивчені недостатньо.

Найбільш вивчений в цьому напрямку лядвенець рогатий – *Lotus corniculatus L.* У надземній частині виявлені флавоноїди – 7-рамнозид і 3,7-дирамнозид кверцетину, 3-глюкозидо-7-рамнозид кемпферолу, кемпферол, кверцетин, ізорамнетин, гіперозид, кверцетрин. У листі – кемпферол, кверцетин, гідроксикоричні кислоти – п-кумарова, ферулова; антоціани – дельфінідин, ціанідин. У квітках є флавоноїди – корнікулатин, кверцетагенін, 7-метиловий ефір кверцетагеніну, 3-галактозид гопієтину, 3-галактозид-7-метилгопієтину, 5-дезгідроксикверцетин, 3-метилкверцетин, 3-метил-5-дезгідроксикверцетин, 8-гідроксикверцетин, 8-О-метилкверцетин, 8-О-метил-3-метилкверцетин, 5-дезгідроксикемпферол, 8-О-метил-3-метилкемпферол, 8-О-метилкемпферол [5, 6].

Ступінь вивчення окремих видів лядвенцю різний. Фітохімічні дослідження були направлені

в основному на вивчення окремих класів природних сполук і тільки деякі індивідуальні речовини виділені та встановлена їх хімічна будова. Так, із лядвенцю кавказького виділені ферулова та синапова кислоти; із лядвенцю птахонного – кверцетин, кемпферол, ціанідин; із лядвенцю тонкого – 3-О-глюкозид і 3-О-рамнозид кемпферолу; із лядвенцю Крилова – п-кумарова, синапова, ферулова кислоти, кемпферол, кверцетин, ціанідин. Із коренів лядвенцю грецького виділені 8-(γ, γ -диметилаліл)-1-метоксикуместрол, еухрестофлавонол А, ізофлавоноїди – лупінальбіни А-С [7-9].

У фармакологічному відношенні рослини роду лядвенець практично не вивчені. Так, трава лядвенцю рогатого в Україні і на Кавказі застосовується при застудних захворюваннях. Зовнішньо вживають як ранозагоювальний, пом'якшувальний і болетамувальний засіб. Листя застосовують як в'яжучий, а квітки – як заспокійливий і загальнозміцнюючий засіб [10].

За останніми даними, *Lotus corniculatus* застосовується як спазмолітичний засіб, а *L. uliginosus* в експерименті *in vitro* виявляє протипухлинну активність відносно саркоми-45 [11].

Із трави лядвенцю рогатого нами одержані сухий і ліпофільний екстракти, які мають виражену протизапальну, діуретичну та ранозагоювальну дію [12].

Наведений огляд сучасного стану досліджень видів роду лядвенець свідчить про перспективність їх подальшого вивчення.

Метою даної роботи є визначення кількісного вмісту фенольних сполук в траві лядвенцю українського та л. польового.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження була трава лядвенцю українського та л. польового, заготовлена у фазу цвітіння в Івано-Франківській області у 2007-2008 роках.

Кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, фенольних сполук проводився спектрофотометричним методом. Оптичну густину вимірювали у кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі СФ-46 за відповідної довжини хвилі [13].

Гідроксикоричні кислоти. Вміст гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на кислоту хлорогенову. Вимірювання проводили при довжині хвилі 327 нм.

2,5 г (точна наважка) подрібненої трави лядвенцю, яка проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, вміщували в колбу місткістю 200 мл, додавали 60 мл води. Колбу з'єднували зі зворотним холодильником і нагрівали на киплячому водяному огрівнику протягом 15 хвилин. Екстрагування проводили двічі. Екстракти з'єднували і після охолодження фільтрували через паперовий фільтр на воронці Бюхнера. Фільтрат кількісно переносили в мірну колбу місткістю 200 мл і доводили об'єм до мітки (розчин А).

У мірну колбу місткістю 25 мл вносили 1 мл розчину А і розчиняли у 20 % спирті, доводили об'єм до мітки тим самим розчинником. Оптичну густину одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 327 нм. Як розчин порівняння використовували 20 % спирт [16].

Вміст суми гідроксикоричних кислот у відсотках, у перерахунку на кислоту хлорогенову, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 200 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m \cdot 1 \cdot (100 - W)},$$

де А – оптична густина досліджуваного розчину;

m – наважка сировини, у грамах;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання кислоти хлорогенової, 531.

W – втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Флавоноїди. Вміст суми флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом, у перерахунку на рутин.

1,0 г (точна наважка) подрібненої трави лядвенцю, яка проходить крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщали в колбу зі шліфом місткістю 150 мл, додавали 30 мл 70 % спирту. Колбу зважували (з похибкою $\pm 0,01$), приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячому водяному огрівнику протягом двох годин, періодично струшуючи для змивання часток сировини зі стінок. Після охолодження колбу знову закривали пробкою, зважували, збиток у масі доповнювали 70% спиртом і настоювали при періодичному збовтуванні протягом 1 години. Фільтрували через паперовий фільтр (розчин А).

У мірну колбу місткістю 25 мл вміщували 1 мл розчину А, додавали 2 мл розчину алюмінію хлориду в 95 % спирті і доводили об'єм розчину 95 % спиртом до мітки (випробуваний розчин). Через 40 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 415 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин для порівняння використовували розчин, який містив 1 мл розчину А, 2 краплі розведеної оцтової кислоти і доведений 95% спиртом до мітки в мірній колбі місткістю 25 мл.

Паралельно вимірювали оптичну густину розчину ДСЗ рутину, приготовленого аналогічно досліджуваному розчину.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин і абсолютно суху сировину, у відсотках, розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 30 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 100 \cdot (100 - W)},$$

де А – оптична густина випробуваного розчину;
 A_0 – оптична густина комплексу розчину ДСЗ ДФУ рутину з алюмінію хлоридом;

m – наважка сировини, у грамах;

m_0 – наважка ДСЗ ДФУ рутину, у грамах;

W – втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Примітка. Приготування розчину Державного стандартного зразка (ДСЗ) рутину: близько 0,05 г (точна наважка) ДСЗ рутину, попередньо висушеного при температурі 130 – 135°C на протязі 3 год, розчиняють у 85 мл 95% спирту в мірній колбі місткістю 100 мл при нагріванні на водяній бані, охолоджують, кількісно переносять в мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину тим самим спиртом до мітки і переміщують.

Фенольні сполуки. Вміст суми фенольних сполук визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на галову кислоту.

У мірну колбу місткістю 100 мл вміщували 1 мл розчину А, отриманого для визначення флавоноїдів, розчиняли в 70 % спирті і доводили об'єм розчину 70 % спиртом до мітки (випробуваний розчин). Через 15 хв вимірювали оптичну густину розчину на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 270 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм. Як розчин для порівняння використовували 70 % спирт.

Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту і абсолютно суху сировину, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 30 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 50 \cdot (100 - W)},$$

де А – оптична густина випробуваного розчину;
 A_0 – оптична густина комплексу розчину ДСЗ ДФУ галової кислоти;

m – наважка сировини, у грамах;
 m_0 – наважка ДСЗ ДФУ галової кислоти, у грамах;
 W – втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень в траві досліджуваних видів лядвенцю визначено кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та фенольних сполук (табл. 1).

Таблиця 1. Метрологічні характеристики визначення кількісного вмісту фенольних сполук в траві досліджуваних видів лядвенцю

| Досліджуваний вид | x_i , % | Статистичні дані |
|-------------------------|-----------|------------------------------|
| Гідроксикоричні кислоти | | |
| Лядвенець український | 1,6370 | $\bar{x} = 1,65$ |
| | 1,6480 | $S = 0,0120$ |
| | 1,6703 | $S_{\bar{x}} = 0,0054$ |
| | 1,6510 | $\Delta\bar{x} = \pm 0,01$ |
| | 1,6530 | $\bar{\varepsilon} = 0,91\%$ |
| Лядвенець польовий | 2,0549 | $\bar{x} = 2,02$ |
| | 1,9791 | $S = 0,0298$ |
| | 2,0439 | $S_{\bar{x}} = 0,0133$ |
| | 2,0254 | $\Delta\bar{x} = \pm 0,04$ |
| | 2,0100 | $\bar{\varepsilon} = 1,83\%$ |
| Флавоноїди | | |
| Лядвенець український | 1,8446 | $\bar{x} = 1,82$ |
| | 1,8241 | $S = 0,0245$ |
| | 1,8336 | $S_{\bar{x}} = 0,0109$ |
| | 1,7859 | $\Delta\bar{x} = \pm 0,03$ |
| | 1,7986 | $\bar{\varepsilon} = 1,67\%$ |
| Лядвенець польовий | 1,4175 | $\bar{x} = 1,40$ |
| | 1,3736 | $S = 0,0208$ |
| | 1,4274 | $S_{\bar{x}} = 0,0093$ |
| | 1,3956 | $\Delta\bar{x} = \pm 0,03$ |
| | 1,4001 | $\bar{\varepsilon} = 1,85\%$ |
| Фенольні сполуки | | |
| Лядвенець український | 3,3736 | $\bar{x} = 3,33$ |
| | 3,2967 | $S = 0,0342$ |
| | 3,3406 | $S_{\bar{x}} = 0,0153$ |
| | 3,3599 | $\Delta\bar{x} = \pm 0,04$ |
| | 3,3021 | $\bar{\varepsilon} = 1,28\%$ |
| Лядвенець польовий | 3,5054 | $\bar{x} = 3,51$ |
| | 3,4835 | $S = 0,0237$ |
| | 3,5274 | $S_{\bar{x}} = 0,0106$ |
| | 3,5384 | $\Delta\bar{x} = \pm 0,03$ |
| | 3,4891 | $\bar{\varepsilon} = 0,84\%$ |

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, сумарний вміст фенольних сполук в траві лядвенцю українського складає $(3,33 \pm 0,03)\%$, гідроксикоричних кислот – $(1,65 \pm 0,01)\%$, флавоноїдів – $(1,82 \pm 0,03)\%$; в траві лядвенцю польового сумарний вміст фенольних сполук

складає $(3,51 \pm 0,03)\%$, гідроксикоричних кислот – $(2,02 \pm 0,04)\%$, флавоноїдів – $(1,40 \pm 0,03)\%$.

Наведені дані свідчать, що трава лядвенцю українського та лядвенцю польового є перспективною для подальшого вивчення і використан-

ня її як лікарської сировини для створення лікарських засобів.

Висновки. У траві лядвенцю українського та л. польового визначено кількісний вміст гідрок-

сикоричних кислот ((1,65±0,01) та (2,02±0,04)% відповідно), флавоноїдів (1,82±0,03) та ((1,40±0,03)% відповідно) та фенольних сполук ((3,33±0,03) та (3,51±0,03)% відповідно).

Література

1. Вульф В.В. Малеева О.В. Мировые ресурсы полезных растений. – Л.: Наука, 1969. – 563 с.
2. Определитель высших растений Украины / Под ред. Ю.Н. Прокудина. – К.: Наукова думка, 1987. – 548 с.
3. Яковлев Г.П. Бобовые земного шара. – Л.: Наука, 1991. – 141 с.
4. Алтымышев А. Природные целебные средства. – Бишкек: Кыргызстан, 1991. – 350 с.
5. Король В.В., Ковальов В.М. Дослідження флавоноїдів у траві *Lotus corniculatus* L. // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – № 1 (27). – С. 99-101.
6. Reynaud J., Lussignol M. The Flavonoids of *Lotus corniculatus* // *Lotus Newsletter*. – 2005. – V. 35 (1). – P. 75-82.
7. Harney P.M., Grant W.F. Chromatographic study of the phenolics of species of *Lotus* closely related to *L. corniculatus* and their taxonomic significance // *Amer. J. Bot.* – 1964. – V. 51. – P. 621-627.
8. Zeinab F. Mahmoud, Masouda E. Amer, Maged S. Abdel Kader, Nabil A. Abdel-Salam. A coumestan from *Lotus*

creticus // *Phytochemistry*. – 1990. – V. 29 (1). – P. 355-356.

9. Bell E.A., Lackey J.A., Polhill R.M. Systematic significance of canavanine in the Papilionoideae (Faboideae) // *Biochem. Syst. Ecol.* – 1978. – V. 6(3). – P. 201-214.

10. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И. Путьрский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный дом. – М.: Махаон, 2000. – 656 с.

11. Патент 46939 А, Україна, А61К35/78. Спосіб одержання ліпофільного екстракту лядвенцю рогатого, що має ранозагоювальну дію / В.В. Король, С.В. Ковальов, В.М. Ковальов, Л.М. Вороніна, О.І. Набока – Заявл. 21.05.99; Опубл. 17.06.02.

12. Слабостицкая А.Т., Бондаренко А.С., Крымская С.С. Противоопухолевые свойства препаратов из различных видов растений // 1-я респ. конф. по мед. ботанике. – К., 1984. – С. 160.

13. Ковальов С.В., Ерьоменко Р.Ф., Малоштан Л.М. Кількісне визначення фенольних сполук у траві люцерни посівної // *Фармаком.* – 2008. – № 4. – С. 35-38.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТРАВЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЛЯДВЕНЦА

С.В. Ковалев

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье приведены результаты определения количественного содержания в траве лядвенца украинского и л. полевого – оксикоричных кислот ((1,65±0,01)%; (2,02±0,03)%), флавоноидов ((1,82±0,03)%; (1,40±0,02)%), фенольных соединений ((3,33±0,04)%; (3,50±0,03)%).

Ключевые слова: лядвенец украинский, л. полевой, количественное содержание, оксикоричные кислоты, флавоноиды, фенольные соединения.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN HERB OF LOTUS SPP.

S.V. Kovalyov

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the results of determination of hydroxycinnamic acid, flavonoids and polyphenolic compounds in the herb of *Lotus* spp. are represented in the article. The content of hydroxycinnamic acids in herb of *Lotus ucrainicus* and *Lotus arvensis* is (1,65±0,01)%; (2,02±0,03) %, flavonoids – (1,82±0,03)%; (1,40±0,02)%, the content of phenolic compounds is (3,33±0,04)%; (3,51±0,03)%.

Key words: *Lotus ucrainicus*, *Lotus arvensis*, quantitative determination, hydroxycinnamic acids, flavonoids, phenolic compounds.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.М. Гриценко

УДК 582.711

ВИВЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ГАДЮЧНИКА ШЕСТИПЕЛЮСТКОВОГО

©О.А. Струк, А.О. Клименко, А.Р. Грицик

Івано-Франківський державний медичний університет

Резюме: мінеральні речовини є життєво необхідними компонентами для нормального функціонування клітин як організму людини, так і рослин.

У статті представлені результати дослідження вмісту макро- і мікроелементного складу органів гадючника шестипелюсткового залежно від періоду вегетації та місця зростання, який пропонується як лікарський засіб.

Ключові слова: гадючник шестипелюстковий, сировина, макро- та мікроелементи.

Вступ. Макро- і мікроелементи як біотики відіграють важливу роль в підтримці гомеостазу в організмі людини, обумовлюють вплив на процеси кровотворення, тканинного дихання, імунні реакції, поділ клітин, ріст, розмноження, функцію залоз внутрішньої секреції. Недостатність чи надлишок відповідних елементів зумовлює формування патологічного процесу в організмі. Важливим джерелом мінеральних сполук є лікарські рослини, в яких макро- і мікроелементи нагромаджуються у вигляді комплексів у найсприятливішому співвідношенні основних компонентів, у найбільш доступній і засвоюваній формі для організму людини [1-3].

Рослинні організми як живі системи характеризуються відповідним ступенем нагромадження макро- і мікроелементів, які, потрапляючи як фактори зовнішнього середовища, відіграють роль базисних модуляторів для синтезу органічних молекулярних структур та біологічно активних речовин, і одночасно дають можливість прослідкувати міграцію хімічних елементів у біосфері, з'ясувати механізми їх концентрування та визначити топографію найбільш сприятливих з екологічної точки зору місць заготівлі сировини.

Тому актуальним є пошук та розробка нових лікарських засобів, які б містили комплекс життєво необхідних макро- і мікроелементів. Разом з тим, залежно від місця зростання рослини можуть накопичувати шкідливі або токсичні для організму речовини, що необхідно враховувати при заготівлі та вирощуванні рослин [4].

Метою нашого дослідження було вивчення макро- і мікроелементарного складу в органах рослин гадючника шестипелюсткового залежно від періоду вегетації та місця зростання рослини.

Вивчення проводили на базі акредитованої "Біохімічної лабораторії" Івано-Франківського державного медичного університету (атестат акредитації № 002167).

Для дослідження використовували надземні та підземні органи гадючника шестипелюсткового, а також ґрунти, які заготовляли в різних районах Івано-Франківської, Чернівецької та Хмельницької областей протягом 2006-2007 рр.

Методи дослідження. Забір зразків ґрунту проводився за методикою, розробленою Українським науково-дослідним інститутом ґрунтознавства.

Для забору зразка з поверхневого горизонту на місці зростання гадючника шестипелюсткового попередньо видаляли всі залишки рослин, а потім ґрунт відрізали лопатою на глибину 20-25 см у вигляді прямокутної пластини. Взятую таким чином пробу ретельно перемішували на целофані і збирали 300-400 г в чистий поліетиленовий мішечок. Кожний зразок оформляли паперовою етикеткою, на якій графітовим олівцем записували номер зразка. Доставлені з місця забору зразки розсипали в приміщенні на листи чистого паперу для висушування. Через декілька днів проби, підсушені до повітряно-сухого стану, підготовляли для аналізу. Для цього 50-80 г зразка повітряно-сухого ґрунту розтирали в плексигласовій ступці, попередньо видаливши з ґрунту корінці, рослинні залишки і різні включення. Ґрунт просівали через алюмінієве сито з отворами діаметром 1 мм. Частину ґрунту, яка залишилась в ситі, знову подрібнювали і просівали. Процес повторювали поки на ситі не залишився пісок, який викидали.

Озолення досліджуваного матеріалу проводили в муфельній печі при температурі 450 °С, щоб уникнути часткових втрат легколетких елементів [5]. Одержану золу з відібраних зразків сировини та ґрунту для визначення вмісту металів підготовляли згідно з методикою ГФ СРСР XI видання [1]. Визначення елементів проводили на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115ПК з атомізацією в повітряно-ацетиленовому полум'ї, з використанням комп'ютерної роз-

шифровки вмісту елементів порівняно зі стандартом. При цьому тиск складав 0,4 кг/см² і 20 мм вод. ст. відповідно; температура полум'я – 2250 °С. Калібрувальні графіки в інтервалі вимірюваних концентрацій елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ICORM-23-27) [6, 7]. Для розчинення міді використовували азотну кислоту особливої

чистоти, а при аналізі інших елементів – реактиви кваліфікації х.ч. та двічі очищену воду. Паралельно при аналізі проб виконували контрольний дослід.

Результати й обговорення. Результати аналізу елементного складу підземних і надземних органів рослин гадючника шестипелюсткового залежно від фази вегетації наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісний вміст макро- і мікроелементів у ґрунті та сировині гадючника шестипелюсткового залежно від фази вегетації

| Назва елемента | Вміст елементів, мг/кг сировини | | | | | | Ґрунт, мг/кг |
|----------------|---------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|--------------|
| | Початок вегетації, 22.04.07 р. | | Період цвітіння, 15.04.07 р. | | Кінець вегетації, 2.10.07 р. | | |
| | трава | кореневища і корені | трава | Кореневища і корені | трава | кореневища і корені | |
| Fe | 32,86 | 72,0 | 28,35 | 41,52 | 25,20 | 71,58 | 46,25 |
| Cu | 4,43 | 10,43 | 6,89 | 12,89 | 8,90 | 15,43 | 18,18 |
| Zn | 9,60 | 47,79 | 16,39 | 41,10 | 10,09 | 47,75 | 58,80 |
| Co | 0,40 | 1,24 | 0,78 | 1,48 | 0,47 | 1,61 | 1,34 |
| Mn | 56,24 | 42,50 | 62,8 | 48,85 | 38,80 | 61,30 | 91,52 |
| Cr | 0,56 | 1,44 | 1,38 | 2,05 | 1,10 | 1,38 | 5,12 |
| Cd | 0,24 | 0,18 | 0,30 | 0,26 | 0,29 | 0,30 | 1,86 |
| Li | 0,18 | 0,16 | 0,20 | 0,16 | 0,21 | 0,30 | 2,12 |
| Mg | 0,72 | 1,44 | 2,72 | 4,12 | 1,12 | 5,08 | 72,40 |

Результати проведених досліджень (табл. 1) свідчать, що максимальний вміст досліджуваних макро- і мікроелементів у підземних органах в більшості накопичується у фазі кінцевої вегетації. Кількість міді, кобальту, марганцю та магнію поступово наростало протягом всього періоду вегетації та їх максимальний вміст виявлено під час відмирання надземної частини (15,43 мг/кг, 1,61 мг/кг, 61,30 мг/кг, 5,08 мг/кг відповідно).

У траві гадючника шестипелюсткового кількісний вміст досліджуваних елементів у різні періоди вегетації змінювався по-різному. Для заліза спостерігалось максимальне накопичення на початку періоду вегетації. Рівень міді поступово збільшувався на всіх періодах з максимальним вмістом в кінці вегетації (8,90 мг/кг). Рівень цинку, кобальту, марганцю, хрому та магнію в надземній частині найбільше наростав в період цвітіння (16,39 мг/кг, 0,78 мг/кг, 62,80 мг/кг, 1,38 мг/кг, 2,72 мг/кг відповідно). Кількість кадмію і літію була незначною, утримувалась на

протязі всього періоду вегетації на одному рівні.

Дослідження елементарного складу ґрунту, в якому зростали рослини, свідчить про значну різноманітність кількісного їх співвідношення. Так, найбільший рівень припадав на марганець (91,52 мг/кг), магній (72,40 мг/кг), цинк (58,80 мг/кг) та залізо (46,25 мг/кг). Кількісний вміст міді дорівнював 18,18 мг/кг, хрому – 5,12 мг/кг і найменше: літію – 2,12 мг/кг, кадмію – 1,86 мг/кг та кобальту – 1,34 мг/кг.

Для виявлення впливу умов зростання на вміст макро- і мікроелементів у кореневій системі гадючника шестипелюсткового проводили їх кількісне визначення в різних місцях зростання. Сировину для дослідження заготовляли в Івано-Франківській, Тернопільській, Чернівецькій та Хмельницькій областях в 2006-2007 рр.

Результати дослідження вмісту макро- і мікроелементного складу у коренях та ґрунтах зростання гадючника шестипелюсткового, заготовлених з різних місць зростання, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Вміст макро- і мікроелементів у коренях гадючника шестипелюсткового в період відмирання надземної частини та ґрунтах залежно від місця зростання

| Назва елемента | Вміст елементів, мг/кг сировини | | | | | | | | | |
|----------------|--|-------|--|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | Івано-Франківська обл., Надвірнянський р-н, м. Яремче, 2006 р. | | Івано-Франківська обл., Надвірнянський р-н с. Березівка, 2006 р. | | Тернопільська обл., околиця Монастирська, 2007 р. | | Чернівецька обл., околиця Новоселиці, 2007 р. | | Хмельницька обл., околиця м. Городок, 2007 р. | |
| | кореневища і корені | ґрунт | кореневища і корені | ґрунт | кореневища і корені | ґрунт | кореневища і корені | ґрунт | кореневища і корені | ґрунт |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Fe | 73,40 | 41,75 | 70,50 | 46,25 | 68,40 | 54,60 | 76,20 | 52,75 | 69,40 | 58,82 |

Продовження табл. 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Cu | 13,92 | 16,05 | 15,10 | 18,18 | 16,02 | 15,55 | 17,30 | 16,94 | 14,80 | 20,55 |
| Zn | 49,21 | 54,90 | 46,85 | 58,80 | 45,50 | 66,10 | 51,80 | 59,20 | 45,40 | 70,46 |
| Co | 1,62 | 0,98 | 1,70 | 1,34 | 1,58 | 1,12 | 1,56 | 1,38 | 1,60 | 1,86 |
| Mn | 67,60 | 76,60 | 59,40 | 91,52 | 64,10 | 88,65 | 45,00 | 95,40 | 70,40 | 92,70 |
| Cr | 1,48 | 5,45 | 1,42 | 5,12 | 1,66 | 5,38 | 1,70 | 6,36 | 1,40 | 6,98 |
| Cd | 0,34 | 1,56 | 0,31 | 1,86 | 0,41 | 2,04 | 0,38 | 2,08 | 0,30 | 1,45 |
| Li | 0,32 | 1,88 | 0,34 | 2,12 | 0,40 | 2,40 | 0,40 | 2,62 | 0,30 | 2,38 |
| Mg | 4,87 | 65,90 | 5,00 | 72,40 | 5,05 | 68,45 | 5,10 | 72,94 | 5,10 | 85,12 |

Аналіз вмісту макро- і мікроелементів (табл. 2) підземних органів гадючника шестипелюсткового, зібраних в різних місцях зростання, не відрізняється за вмістом макро- і мікроелементів. У всіх зразках кореневої системи спостерігався високий вміст заліза, марганцю, цинку і незначні коливання рівня інших елементів, що свідчить про відсутність впливу місця зростання на кількісний вміст елементів в сировині.

Висновки. Результати визначення вмісту елементів у досліджуваних органах гадючника шестипелюсткового вказують, що кількісний склад макро- і мікроелементів залежить від фази вегетації рослин і не відрізняється від місця зростання. Одержані результати можна використовувати при розробці нових лікарських препаратів рослинного походження, які б мали задалегідь бажані фармакологічні ефекти.

Література

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. Микроэлементы человека: этнология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Авцын А.П. Недостаточность эссенциальных микроэлементов и ее проявление в патологии // Архив патологии. – 1990. – Т. 52, Вид. 6. – С. 3-8.
3. Афанасьева Ю.И., Калетина Н.И., Харитонов Ю.Л. Роль микроэлементов в нарушении и коррекции металлолигандного гомеостаза // Вестник Росс. АМН. – 1995. – № 10. – С. 44-48.
4. Попов А.И. Вміст елементів у кореневищах змію-

1. вика // Фармац. журнал. – 1993. – № 2. – С. 59-62.
2. Государственная Фармакопея СССР: Вып.1.- Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. Доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина. – 2001. – Т 1. – 624 с.; Т-2. – 570 с.
4. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. – Новосибирск: Наук. сиб. отд., 1991. – 431 с.
5. Козярін І.П. Цинк і здоров'я // Фітотерапія. Часопис. – 2002. – № 1 - 2. – С. 51 - 52.

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЛАБАЗНИКА ШЕСТИЛЕПЕСТНОГО

О.А. Струк, А.О. Клименко, А.Р. Грицык

Ивано-Франковский государственный медицинский университет

Резюме: минеральные вещества являются жизненно необходимыми компонентами для нормального функционирования клеток как организма человека, так и растений.

В статье представлены результаты исследования содержания макро- и микроэлементного состава органов лабазника шестилепестного в зависимости от периода вегетации и зоны прорастания, который предлагается как лекарственное средство.

Ключевые слова: лабазник шестилепестковый, сырье, макро- и микроэлементы.

STUDY OF ELEMENT COMPOSITION OF FILIPENDULA HEXAPETALA

O.A. Struk, A.O. Klymenko, A.R. Hrytsyk

Ivano-Frankivsk State Medical University

Summary: the mineral matters are vitally necessary components for the normal functioning of cells of both human and plant organisms.

The article presents the research results of the content of macro- and microelement composition of *Filipendula hexapetala* organs depending on the period of vegetation and the area of germination, offered as a medication.

Key words: *Filipendula hexapetala*, raw material, macro- and microelements.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.С. Кисличенко

УДК 615.244:615.322

ДОСЛІДЖЕННЯ МІНІМАЛЬНО ДІЮЧОЇ ДОЗИ ЕКСТРАКТУ З БРУНЬОК ОБЛІПИХИ КРУШИНОПОДІБНОЇ НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

© В.П. Пида, Л.С. Фіра

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати дослідження різних екстрагентів для вилучення діючих речовин з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної. Встановлено, що найбільш оптимальним екстрагентом є вода Р. Використання даного екстракту в дозі 1 мл для корекції порушень за умов тетрахлорметанового гепатиту виявилось доцільним, оскільки проявило позитивний вплив на процеси ліпопероксидації, показники ендогенної інтоксикації та антиоксидантної системи тварин.

Ключові слова: обліпиха крушиноподібна, бруньки, екстрактивні речовини, вода Р.

Вступ. Виявлення нових видів лікарської сировини та виділення з неї біологічно активних речовин – одне з актуальних питань сучасної фармацевтичної практики. Обліпиха крушиноподібна є перспективною рослиною в цьому напрямку. В офіцинальній медицині як сировину використовують її плоди (*Fructus hipporhaes*) [1]. Проте інші частини рослини практично не використовують. Цікавим є вивчення чоловічих бруньок обліпихи, оскільки сировинна база їх є досить значною, а біологічно активні речовини в них знаходяться в значній кількості, що доведено нашими попередніми дослідженнями. Викликає інтерес вилучення діючих речовин з бруньок обліпихи з метою подальшого використання їх у фармакологічних експериментах. Відомо, що для вилучення діючих речовин із сировини використовують різні розчинники та екстрагенти.

Метою даного дослідження було підібрати ефективний екстрагент, який би допоміг виділити відповідні речовини з рослинної сировини, причому в максимальній кількості та підібрати мінімальну діючу (лікувальну) дозу екстракту на основі даного екстрагента. Для цього ми використали модель ураження тварин тетрахлорметаном.

Матеріалом дослідження слугували бруньки чоловічих особин обліпихи крушиноподібної,

водні та водно-спиртові екстракти бруньок обліпихи та білі безпородні щури-самці масою тіла 160-180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Методи дослідження. Визначення екстрактивних речовин проводилось за загальноприйнятою методикою, згідно з XI фармакопеею, їх вміст обчислювали у відсотках у перерахунку на абсолютно суху речовину [3]. Як екстрагенти використовували: спирт етиловий 20 %, спирт етиловий 40 %, спирт етиловий 70 % та воду Р.

Усі експерименти на тваринах проводили згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» [2].

Моделлю токсичного ураження тварин слугувала інтоксикація тетрахлорметаном. Тетрахлорметан тварини отримували триразово (через день) внутрішньоочеревинно у вигляді олійного розчину в дозі 0,2 мл на тварину.

Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію на 4-ту добу після введення тетрахлорметану. Дослідженням піддавали сироватку крові та печінку, кров забирали із серця тварин. Визначали такі показники, як вміст ТБК-реагуючих продуктів, молекул середньої маси та церулоплазміну, активність аланінамінотрансферази.

Визначення вмісту ТБК-реагуючих проводили за методом [4], який базується на здатності малонного діальдегіду утворювати з тіобарбітуровою кислотою забарвлений комплекс.

Вміст молекул середньої маси визначали за їх здатністю взаємодіяти з трихлороцтовою кислотою [4].

Вміст церулоплазміну визначали за здатністю цього ферменту окислювати п-фенілендіамін [5].

Визначення активності аланінамінотрансферази базується на її здатності взаємодіяти з динітрофенілгідразином в лужному середовищі, в

результаті чого утворюється забарвлений комплекс [6].

Результати й обговорення. У результаті проведених досліджень нами було встановлено, що оптимальним екстрагентом є вода Р, нею виділена максимальна кількість діючих речовин (табл. 1), крім того, як екстрагент вода Р має ряд переваг: невисока вартість та доступність, відсутність токсичної дії та фармакологічна індиферентність, а також не вимагає спеціальних заходів з техніки безпеки і не обліковується, що характерне для спирту етилового.

Таблиця 1. Вміст екстрактивних речовин у відсотках залежно від використаного екстрагента

| Показники, одиниці вимірювання | Екстрагенти | | | |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| | спирт етиловий 20 % | спирт етиловий 40 % | спирт етиловий 70 % | вода Р |
| Екстрактивні речовини, % в перерахунку на абсолютно суху речовину | 33,85 | 47,69 | 40,00 | 49,23 |

Виходячи з цього, в подальших дослідженнях ми використали як екстрагент воду Р. З метою вивчення дії БАР з бруньок обліпихи в експерименті на тваринах, уражених тетрахлорметаном, ми приготували 10 % водний екстракт з досліджуваної сировини.

У літературі є дані, які вказують на максимальний розвиток метаболічних порушень на 4-й день після отруєння (CCl_4), тому процеси ліпопероксидації ми досліджували саме в цей термін [7].

Як видно з таблиці 2, введення тетрахлорметану в організм тварин призводить до суттєвого зростання вмісту ТБК-реагуючих продуктів. В цей термін даний показник зріс в сироватці крові та в печінці ($P < 0,05$) після ураження в 2,5 та 1,5 раза відповідно.

Після введення екстракту чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної вміст ТБК-реагуючих продуктів в сироватці крові уражених тварин знизився в 1,6 раза при введенні 1 мл екстракту і в 1,65 раза при введенні 2 мл екстракту (табл. 2). Після введення 0,5 мл екстракту спостерігалась тенденція до незначного зниження цього показника, але достовірних змін не відмічено ($P_1 > 0,05$).

Введення 1 мл екстракту чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної призвело до зниження продуктів ліпопероксидації в печінці уражених тварин в 1,5 раза. Аналогічна тенденція до зниження спостерігалась після введення 2 мл екстракту, при введенні 0,5 мл екстракту достовірних змін не відмічено ($P_1 > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Біохімічні показники у щурів після ураження тетрахлорметаном та вплив на них різних доз екстракту з бруньок обліпихи ($M \pm m$; $n = 6$)

| Групи тварин | Показники | | | | | | |
|------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------|---|-----------------------|
| | Сироватка крові | | | | Печінка | | |
| | МДА мкмоль/л | ЦП г/л | МСМ (МСМ ₁) ум.од/л | АлАТ мкмоль/л *год | МДА мкмоль/кг | МСМ (МСМ ₁) ум. од/100 г | АлАТ мкмоль/л *год |
| Інтактні | 1,11 ± 0,06 | 43,80 ± 0,44 | 31,20 ± 0,29 | 0,23 ± 0,02 | 1,28 ± 0,13 | 35,60 ± 0,32 | 0,89 ± 0,15 |
| Уражені | 2,76 ± 0,01* | 34,06 ± 0,93* | 82,52 ± 0,96* | 0,93 ± 0,02* | 1,91 ± 0,02* | 71,00 ± 1,67* | 5,29 ± 0,04* |
| 0,5 мл екстракту | 2,54 ± 0,04 | 36,61 ± 0,22** | 78,69 ± 1,13 | 0,87 ± 0,02 | 1,82 ± 0,03 | 67,05 ± 1,03 | 4,89 ± 0,15 |
| 1,0 мл екстракту | 1,74 ± 0,02** | 41,02 ± 0,59** | 62,15 ± 0,89** | 0,27 ± 0,01** | 1,30 ± 0,02** | 44,88 ± 1,42** | 2,98 ± 0,09** |
| 2,0 мл екстракту | 1,69 ± 0,02** | 42,12 ± 0,37** | 61,82 ± 0,82** | 0,25 ± 0,01** | 1,27 ± 0,01** | 43,62 ± 0,64** | 2,43 ± 0,17** |

Примітки: 1. * – достовірні зміни між інтактними та ураженими тваринами.

2. ** – достовірні зміни між ураженими та лікованими тваринами.

Нами було вивчено вміст церулоплазміну в сироватці крові тварин з тетрахлорметановим гепатитом. Встановлено, що введення гепатотропної отрути призвело до зниження вмісту даного показника з 43,8 г/л до 34,06 г/л. Введення екстрактів чоловічих бруньок обліпихи позитивно вплинуло на цей показник, достовірні зміни відмічені при використанні 0,5 мл, 1,0 мл та 2,0 мл екстракту ($P < 0,05$).

В експерименті досліджено вміст молекул середньої маси в сироватці крові та печінці щурів після введення чотирьохлористого вуглецю. Встановлено, що вміст МСМ в уражених тварин збільшився порівняно з інтактними в 2,6 рази в сироватці крові та в 2 рази в печінці (табл. 2). Після введення коригуючих чинників, зокрема 1,0 мл та 2,0 мл екстракту бруньок обліпихи, цей показник значно знизився. Відмічені достовірні зміни ($P < 0,05$) як в сироватці крові, так і в печінці (табл. 2). При введенні 0,5 мл екстракту достовірних змін не відмічалось ($P_1 > 0,05$) в обох досліджуваних тканинах.

Відомо, що АлАТ є органоспецифічним ферментом печінки і підвищення її активності в сироватці крові свідчить про цитоліз гепатоцитів за умов патології [7].

Як видно з таблиці 2, введення тетрахлорметану в організм тварин призводить до суттєвого

зростання активності АлАТ в сироватці крові та печінці. Активність АлАТ зросла в сироватці крові в 4 рази ($P < 0,05$) та в 6 разів у печінці уражених щурів. Таке підвищення активності АлАТ, можливо, зумовлене розвитком токсичного гепатиту саме у цей період.

Введення водного екстракту досліджуваної сировини в дозах 1 та 2 мл викликало достовірне зниження активності ферменту як в сироватці крові, так і в печінці тварин після ураження тетрахлорметаном.

Таким чином, нами встановлено, що досліджуваний нами екстракт з бруньок обліпихи крушиноподібної проявляє позитивний вплив на окиснювальні процеси в організмі тварин після ураження тетрахлорметаном та призводить до зниження ендогенної інтоксикації організму за даних умов.

Висновки. 1. Проведені дослідження дають можливість рекомендувати воду Р для вилучення діючих речовин з чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної з подальшим вивченням їх фармакологічної активності.

2. Нами встановлено, що мінімально діючою дозою є 1,0 мл 10 % екстракту чоловічих бруньок обліпихи крушиноподібної, позитивні зміни при застосуванні якого були відмічені за всіма досліджуваними показниками.

Література

1. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. – Харків: Вид. НФАУ, Прапор, 2000. – 703 с.
2. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клін. фізіологія та біохімія. – 2003. – № 2 (22). – С. 108-109.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1 Общие методы анализа / МЗ СРСР. Ї 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.
4. Методы биохимических исследований / Под. ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Издательство Ленинград уна, 1982. – 272 с.

5. Колб В.Г., Камишников В.С. Визначення активності церулоплазміну в крові // В кн.: Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – С. 216-220.
6. Reitman S., Frankel S. // Am. J. Clin. Pathol. – 1957. Vol. 28, № 56.
7. Высоцкий И.Ю. Метаболические реакции и механизмы повреждения биомембран гепатоцитов в условиях острого токсического повреждения печени летучими компонентами эпоксидных соединений // Вісник СумДУ. – 2000. – № 18. – С. 3 – 11.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИНИМАЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ДОЗЫ ЭКСТРАКТА ИЗ ПОЧЕК ОБЛЕПИХИ КРУШИНОВИДНОЙ НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРОМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА

В.П. Пыда, Л.С. Фира

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: приведены результаты исследования разных экстрагентов для выделения действующих веществ из мужских почек облепихи крушиновидной. Установлено, что наиболее оптимальным экстрагентом является вода Р. Использование данного экстракта в дозе 1 мл для коррекции нарушений в условиях тетрахлорметанового

гепатита оказалось целесообразным, так как проявило положительное влияние на процессы липопероксидации, показатели эндогенной интоксикации и антиоксидантной системы животных.

Ключевые слова: облепиха крушиновидная, почки, экстрактивные вещества, вода R.

RESEARCH OF MINIMUM OPERATING DOSE OF EXTRACT FROM BUDS OF SEA-BUCKTHORN ON THE MODEL OF TETRACHLORMETHANE HEPATITIS

V.P. Pyda, L.S. Fira

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the results of research of different extractants for extraction of operating matters from the masculine buds of sea-buckthorn are adduced in the article. It has been established that the most optimum extractant is water R. Usage of this extract in a dose 1 ml for the correction of violations under conditions of tetrachlormethane hepatitis appeared expedient as it showed positive influence on the processes of lipid peroxidation, indexes of endogenous intoxication and antioxidant system of animals.

Key words: sea-buckthorn, buds, extract matters, water R.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком

УДК 615.014.22 : 615.454.1 : 001.8

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ “ДЕРМАЛІК”

©Т.Г. Ярних, О.А. Гаркавцева, В.М. Чушенко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблено раціональну технологію комбінованої мазі під умовною назвою “Дермалік” з протизапальними, протиалергійними та антимікробними властивостями; встановлені критичні параметри виробництва та складено проект технологічної інструкції. Проведено комплекс фізико-хімічних і технологічних досліджень препарату.

Ключові слова: технологія, мазь, критичні параметри, фізико-хімічні та технологічні дослідження.

Вступ. Однією з найактуальніших проблем сучасної дерматології є atopічний дерматит (АД). Це зумовлено значною розповсюдженістю даного захворювання, чіткою тенденцією до його зростання, недосконалістю існуючих методів лікування і профілактики. У практиці дитячого дерматолога кожен третій пацієнт – хворий на АД. У загальній структурі дерматологічної захворюваності питома вага цієї патології складає від 10 до 20 % [4, 8].

АД – хронічне алергічне захворювання, яке розвивається в осіб з генетичною схильністю до atopії, має рецидивуючий стадійний перебіг, вікові особливості клінічних проявів та характеризується підвищеним рівнем загального і специфічного імуноглобуліну Е (Ig E) у сироватці крові.

Типовими клінічними проявами АД є екзема-тозні та ліхеноїдні висипання, що виникають внаслідок гіперчутливості до специфічних (алергени) та неспецифічних подразників [9, 10].

Зважаючи на сучасні дані щодо значення шкіри та асоційованої з нею лімфоїдної тканини в патогенезі АД, провідне місце в терапії цього захворювання відводиться зовнішньому лікуванню, метою якого є усунення ознак алергічного запалення, профілактика вторинної інфікованості уражених ділянок та усунення сухості шкіри [8, 10]. Існує чимало синтетичних ЛЗ для місцевої терапії вказаної патології, проте їх використання значно обмежене віком хворих, розміттям побічних ефектів та необхідністю тривалого застосування.

Мета роботи – розробка технології мазі під умовною назвою “Дермалік”, яка містить біологічно активні природні речовини, для лікування АД.

Методи дослідження. Ефективність місцевої терапії захворювань шкіри багато в чому залежить від правильного поєднання у лікарській формі діючих речовин та основи [2, 3]. Оскільки АД протікає із вираженою сухістю шкіри та потребує її зволоження, носієм даної мазі обрано

емульсійну систему о/в, яка забезпечує високу ефективність і стабільність введених біологічно активних речовин, поповнення втрати вологи шкірою, легко наноситься на її поверхню, швидко всмоктується, не залишаючи жирного блиску на шкірі [7].

До складу основи як гідрофільну фазу було введено 1,2-пропіленгліколь (ПГ) та воду очищену. Масляна фаза представлена олією кукурудзяною, яка чинить позитивний вплив на стан шкіри та має репаративну активність. Як емульгатор було обрано комплексний емульгатор № 1, для підвищення стабільності препарату та надання шкірі гладкого і ніжного вигляду додатково до складу основи введено віск прополісний. Кількість компонентів емульсійної системи підбирали експериментально згідно з даними реологічних досліджень.

Як діючі речовини мазі “Дермалік” були обрані: густий екстракт солодкового кореня та ефірні олії ромашки і чайного дерева. Згідно з даними проведених фармакологічних та мікробіологічних досліджень, саме ці активні компоненти забезпечують наявність протизапальних, протиалергічних та антимікробних властивостей даного препарату.

Мазь готували за наступною технологією: у емність № 1 відважували віск прополісний та емульгатор № 1 і сплавляли на водяній бані при температурі $(70 \pm 5,0)^\circ\text{C}$ при перемішуванні. До одержаного сплаву додавали розраховану кількість олії кукурудзяної, у якій попередньо розчиняли ефірні олії ромашки та чайного дерева. В емність № 2 вміщували розраховану кількість ПГ та води очищеної, перемішували та нагрівали отриманий розчин до $(70 \pm 5,0)^\circ\text{C}$. У емності № 3 у воді очищеній розчиняли густий екстракт солодкового кореня у співвідношенні 1 : 5 при нагріванні на водяній бані до $(70 \pm 5,0)^\circ\text{C}$. Потім проводили емульгування компонентів до отримання мазеподібної консистенції та охолоджували отриману мазь.

Результати й обговорення. Після опрацювання технології мазі “Дермалік” проведено вивчення її стабільності та органолептичних властивостей. Отримана мазь має світло-коричневий колір, приємний запах, є однорідною та стабільною.

В останній час приділяється велика увага такому показнику якості м'яких лікарських форм, як контроль гомогенності емульсійних мазей [11]. Згідно з вимогами USP (стаття “Bases of compounding creams and lotions”), діаметр кра-

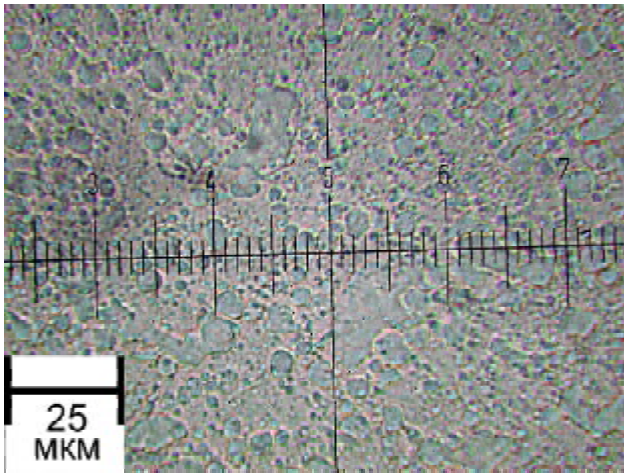


Рис. 1. Розмір крапель олії у мазі “Дермалік” при збільшенні у 150 разів.

Проведений експеримент довів, що оптимальним часом диспергування мазі “Дермалік” при завантаженні 100 г слід вважати 20 хв. За цей час утворюється достатньо дрібнодисперсна емульсія (близько 80 % усіх крапель олії мають діаметр 5,70 мкм), у якій рівномірно розподілені лікарські та допоміжні речовини. Отримані дані були використані нами при оформленні валідації операції гомогенізації мазі “Дермалік”.

Ще однією важливою медико-біологічною вимогою до м'яких лікарських засобів, призначених для місцевого лікування дерматозів, є слабка або помірною осмотична активність. У складі мазі “Дермалік” осмотично активним компонентом є ПГ. Як відомо, він має виражені пенетруючі, гідрофільні та поверхнево-активні властивості, що обумовлює його вибір як пенетратора у складі мазі. Оскільки ПГ швидко адсорбується через клітинну стінку, він може зумовити розвиток осмотичного шоку. Щоб запобігти цьому ПГ було використано у вигляді водного розчину. За даними літератури [5], водні розчини з концентрацією ПГ менше 50 %, не викликають розвитку осмотичного шоку. Окрім цього, до складу мазі була введена достатня кількість води очищеної, яка обумовлює зниження осмотичної активності та позитивно впливає на зменшення в'язкості.

пель дисперсної фази має знаходитись у межах від 0,1 мкм до 10 мкм, хоча деякі краплі можуть бути діаметром менше 0,01 мкм або більше 100 мкм. Доведено, що максимальна рівномірність розподілу діючих та допоміжних речовин досягається, коли сума крапель олії діаметром до 6 мкм складає не менше 80 % [1].

Контроль гомогенності мазі “Дермалік” визначали методом світлової мікроскопії за допомогою мікроскопа фірми “Krus” з цифровою камерою при збільшенні у 150 та 600 разів (рис.1, 2).

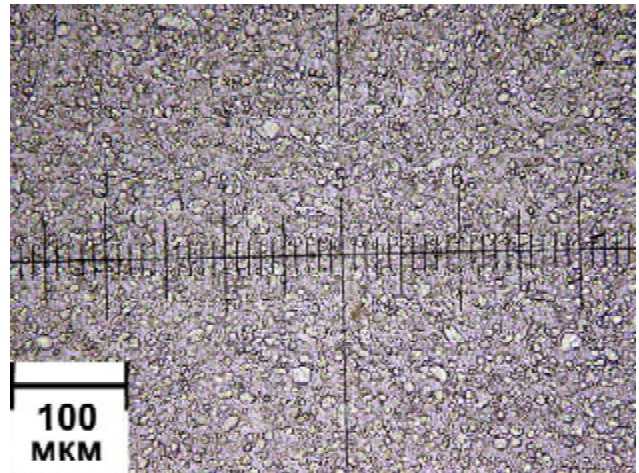


Рис. 2. Розмір крапель олії у мазі “Дермалік” при збільшенні у 600 разів.

Кінетику абсорбції води маззю визначали в дослідях *in vitro* методом діалізу крізь напівпроникну мембрану при температурі $(37 \pm 0,1) ^\circ\text{C}$ за зміною маси камери зі зразком [6]. Вимір маси внутрішньої ємності проводили через рівні проміжки часу (1 год) до встановлення постійної незмінної маси на п'яти паралельних визначеннях. За різницею отриманих результатів визначали кількість поглиненої води. Отримані дані наведені на рисунку 3 у вигляді кривої, що відображує кінетику абсорбції води досліджуваним препаратом.

Проведені дослідження дозволили встановити, що абсорбція рідини йде рівномірно і повільно протягом 24 год, кількість абсорбованої рідини становить близько 107,1 %. Отже, мазь має помірну осмотичну активність, що відповідає вимогам до мазей, призначених для місцевого лікування АД, та дозволяє уникнути пошкоджувального впливу на тканини шкіри.

Структурна стабільність розробленої мазі була підтверджена вивченням її реологічних властивостей при температурі 20 °С. Реометричні характеристики мазі досліджували на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами “Реотест-2” (Німеччина) за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10). За результатами вимірювання будували реограми, за якими

Рис. 3. Кінетика абсорбції води маззю "Дермалік".

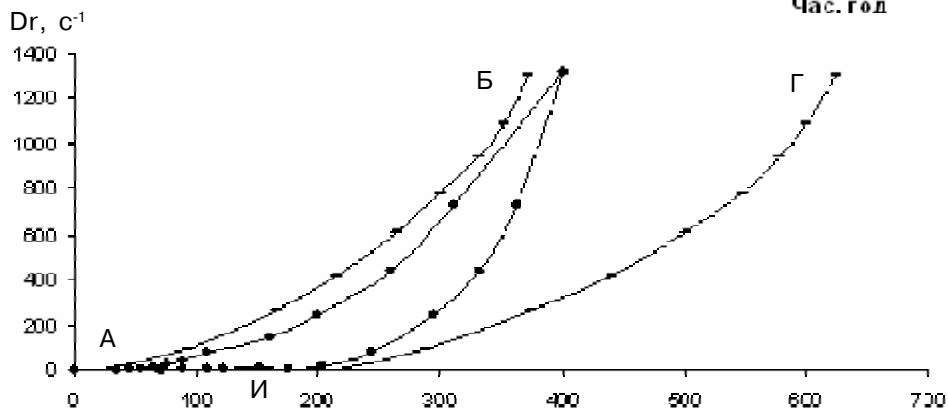
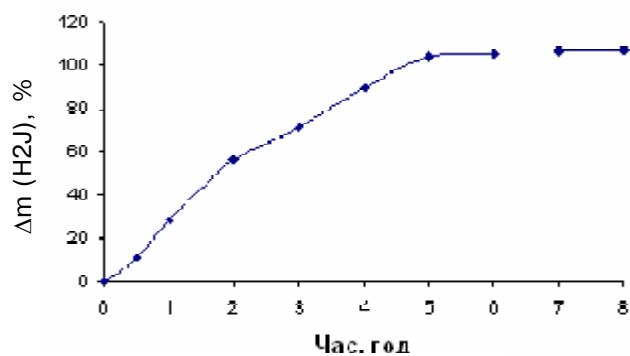


Рис. 4. Повна реограма плинності мазі "Дермалік" при температурі 20°C; АБ, ВГ – межі реологічного оптимуму.

визначали тип течії та наявність тиксотропних властивостей. Реограма плинності мазі при температурі 20 °C наведена на рисунку 4.

Як видно з рисунка 4, зразок мазі є тиксотропною в'язкопластичною структурованою системою, на що вказує утворення на реограмі "петлі гістерезису". Реограма плинності знаходиться в зоні реологічного оптимуму, що підтверджує її задовільні консистентні властивості.

Таким чином, з урахуванням отриманих даних, нами розроблена технологія мазі в аптечних та промислових умовах і встановлені критичні параметри готової мазі, напівпродуктів, процесів виробництва. Технологічний процес складається із стадій допоміжних робіт, основного технологічного процесу та пакування готового препарату.

Критичними параметрами напівпродуктів та готового препарату "Дермалік" можуть бути усі показники якості, що наведені у розробленому нами проекті АНД. Необхідно, щоб всі вихідні речовини (діючі та допоміжні), первинні пакувальні матеріали, які контактують безпосередньо з продукцією, відповідали вимогам відповідних нормативних документів. Невідповідність цим вимогам може призвести до браку виготовленої мазі.

Критичними параметрами відважування є точність та правильність відважування окремих компонентів, перехресне хімічне забруднення, мікробна контамінація, ризик підміни матеріалів. Критичними параметрами приготування мазі є температура виготовлення емульсійної системи, час гомогенізації, швидкість обертів змішувача. Критичними параметрами при фасуванні є якість первинних матеріалів, можливе механічне забруднення від обладнання, правильність маркування, контроль герметичності пакувань.

На підставі отриманих даних нами складено проект технологічної інструкції на виробництво мазі "Дермалік".

Висновки. 1. Проведено комплекс фізико-хімічних та технологічних досліджень мазі "Дермалік": вивчені органолептичні властивості; стабільність препарату; гомогенність емульсійної системи; осмотична активність; реологічні показники.

2. Розроблено раціональну технологію комбінованої мазі "Дермалік" із протизапальними, протиалергічними та антимікробними властивостями; встановлені критичні параметри виробництва та складено проект технологічної інструкції.

Література

1. Гузев К.С., Осипов А.С., Сапожников Д.В. Исследование процесса гомогенизации мази "Радевит" при ее изготовлении // Фармация. – 2003. – № 2. – С. 22-26.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1 вид. – Х.: РИРЕГ, Доповнення 2 – 2008. – 620 с.
3. К вопросу о стандартизации мягких лекарственных средств / Ляпунов Н.А., Хованская Н.П., Безуглая Е.П., Долейко Н.В. // Фармаком. – 1999. – № 2. – С. 36-41.
4. Калюжная Л.Д. Актуальная проблема дерматовенерологии – атопический дерматит // Український медичний часопис. – 2003. – № 2 (34). – С. 87-90.
5. Кухтенко Г.П., Ляпунова О.О. Дослідження осмотичної активності крему для лікування алергодерматозів із кортикостероїдом // Сучасні досягнення фармацевтичної технології. Матеріали I Науково-практичної конференції з міжнародною участю (20-21 листопада 2008 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 74.
6. Работы ГНЦЛС по созданию, внедрению и стандартизации мягких лекарственных средств и суппозиторий / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Н.Г. Козлова и др. // Фармаком. – 1999. – № 3/4. – С. 61-64.
7. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / Под. ред. проф. И.М. Перцева. – Х.; Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
8. Rudikoff Donald // US Dermatology review. – 2006. – № 1 – P. 26-29.
9. Sandipan Dhar // Indian J. Dermatol. Venereal Leprol. – 2005. – Vol. 71, № 2. – P. 71-72.
10. Sharma A.D. // Indian J. Dermatol. Venereal Leprol. – 2005. – Vol. 71, № 2. – P. 96-98.
11. USP Pharmacists' Pharmacopeia. – II ed. – Rockville. The United State Pharmacopeial, Inc., 2008. – 1519 p.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ "ДЕРМАЛИК"

Т.Г. Ярных, О.А. Гаркавцева, В.Н. Чушенко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: разработана рациональная технология комбинированной мази под условным названием "Дермалик" с противовоспалительными, противоаллергическими и антимикробными свойствами; установлены критические параметры производства и составлено проект технологической инструкции. Проведено комплекс физико-химических и технологических исследований препарата.

Ключевые слова: технология, мазь, критические параметры, физико-химические и технологические исследования.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF OINTMENT "DERMALIK"

T.H. Yarnykh, O.A. Harkavtseva, V.M. Chushenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: rational technology of the combined ointment with the conditional name "Dermalik" with anti-inflammatory, anti-allergic and antimicrobial properties had been developed; the critical parameters of production had been set and a draft of technological instruction had been drawn up. The complex of physical, chemical and technological researches of preparation had been conducted.

Key words: technology, ointment, critical parameters, physical, chemical and technological researches.

ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ МАЗІ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ГРАВІЛАТУ МІСЬКОГО

© Н.І. Тучак, Л.М. Грицик, А.Р. Грицик

Івано-Франківський державний медичний університет

Резюме: наведено результати токсикологічного впливу мазі на основі екстракту гравілату міського та маzewої гідрофільної основи в гострих дослідях на білих щурах.

Ключові слова: гравілат міський, екстракт, мазь, токсикологічний вплив.

Вступ. Надзвичайно важливою є об'єктивна оцінка ступеня безпечності лікарського препарату, який вперше призначається до застосування. Тому при вирішенні проблем доклінічної оцінки безпечності особливо актуальним є аналіз інформації про безпечність всіх компонентів лікарського препарату; такій оцінці підлягає не тільки діюча субстанція, але й допоміжні речовини, що входять у лікарську форму. Створення нових лікарських форм відомих препаратів з використанням різних допоміжних речовин може призвести до зміни токсичності уже відомого фармакологічного засобу [1, 2]. Різноманітність фармацевтичних факторів, які обумовлюють індивідуальність фармакотоксикологічного потенціалу лікарського препарату, в біофармації зводять до 5 груп: хімічна модифікація препарату (сіль, кислота, наявність ефірних зв'язків, комплексні сполуки); фізико-хімічний склад лікарської (діючої) речовини (форма кристалу, розміри частинок, наявність чи відсутність заряду на їх поверхні та ін.); допоміжні речовини, їх природа і кількість; вид лікарської форми і шляхи введення; фармацевтичні технології [1].

На кафедрі фармації та біохімії Івано-Франківського державного медичного університету досліджено токсикологічний вплив мазі на основі екстракту гравілату міського та маzewої гідрофільної основи в гострих дослідях на білих щурах.

Методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили в повному об'ємі, передбачуваному "Положенням про реєстрацію вітчизняних лікарських засобів": пункт VI. Препарати комбіновані, що містять дві і більше відомі фармакологічні субстанції [3].

Досліди проводили на білих щурах масою 180-200 г. Білим щурам, які були розділені на три групи по шість тварин в кожній, під ефірним наркозом вистригали всю шерсть з поверхні тіла, крім голови і шиї. Наступного дня тварин зважували. Потім щурам першої групи одноразово на всю вистрижену поверхню тіла накладали: мазь з густого екстракту трави гравілату міського; тваринам другої групи – гідрофільну основу; тварини третьої групи – інтактні. Через 2 год мазь наносили в дозі 25 г/кг – максимальну кількість мазі, яку можна накласти на поверхню тіла щура одним шаром.

Результати й обговорення. Токсичну дію препарату оцінювали за загальним станом тварин, їх летальністю, зміною маси тіла, а також враховували гематологічні показники після одноразової аплікації досліджуваної мазі та основи. Результати реєстрували протягом двох тижнів.

Після 14 днів спостереження всіх піддослідних та інтактних тварин забивали під ефірним наркозом, проводили забір крові для гематологічних досліджень.

Показники досліджень деяких гематологічних показників білих щурів на 14 добу експерименту подано в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1. Вплив одноразового нашкірного нанесення мазі з екстрактом трави гравілату міського в дозі 25 г/кг маси щурів ($M \pm m$)

| Групи тварин | Початкова маса, г | Маса на 14-ту добу, г |
|--|-------------------|-----------------------|
| Інтактні тварини | 197,0 \pm 3,57 | 202,7 \pm 3,82 |
| Тварини, яким наносили основу | 194,2 \pm 4,05 | 198,7 \pm 4,03 |
| Тварини, яким наносили мазь з густого екстракту гравілату міського | 192,2 \pm 5,50 | 197,8 \pm 5,27 |

Таблиця 2. Показники крові щурів через 14 діб після одноразової аплікації на шкіру мазі з густим екстрактом трави гравілату міського ($M \pm m$)

| Досліджувані параметри | Досліджувані засоби | | |
|--------------------------------|---------------------|-------------|---|
| | Інтактні тварини | Основа мазі | Мазь з густого екстракту гравілату міського |
| Кількість тварин | 6 | 6 | 6 |
| Гемоглобін, г/л | 132,0±3,3 | 132,5±0,78 | 132,9±0,67 |
| Еритроцити $\times 10^{12}$ /л | 6,32±0,16 | 6,34±0,03 | 6,32±0,03 |
| Лейкоцити $\times 10^9$ /л | 11,5±0,48 | 12,2±0,27 | 11,8±0,10 |
| ШОЕ, (мм/год) | 5,9±0,18 | 6,2±0,13 | 6,3±0,11 |

Висновок. Таким чином, встановлено, що при одноразовому нанесенні на шкіру білим щурам мазі з екстрактом трави гравілату міського та гідрофільної основи змін зі сторони гемато-

логічних показників не виникло. На основі наведених результатів досліджень можна зробити висновок про нешкідливість даного препарату в умовах гострого експерименту.

Література

1. Терешкина О.И., Гуськова Т.А. Проблемы доклинической оценки безопасности компонентов готовых лекарственных форм // Фармация. – 2007. – № 4. – С. 8 – 11.
2. Гуськова Т.А. // Токсикология лекарственных

средств. – 2003. – С. 7.

3. Препарати комбіновані, що містять дві і більше відомі фармакологічні субстанції: пункт VI // Фармац. журнал. – 1994. – № 3. – С. 43 – 46.

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ МАЗИ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ГРАВИЛАТА ГОРОДСКОГО

Н.И. Тучак, Л.Н. Грицык, А.Р. Грицык

Ивано-Франковский государственный медицинский университет

Резюме: приведены результаты токсикологического влияния мази на основе экстракта гравилата городского и мазовой гидрофильной основы в острых опытах на белых крысах.

Ключевые слова: гравилат городской, экстракт, мазь, токсикологическое влияние.

STUDY OF SAFETY OF OINTMENT ON BASIS OF EXTRACT OF GRASS OF GEUM URBANUM L.

N.I. Tuchak, L.M. Hrytsyk, A.R. Hrytsyk

Ivano-Frankivsk State Medical University

Summary: the results of toxicological influencing of ointment on the basis of Geum urbanum L. extract and ointment hydrophilic basis in acute experiments on white rats are represented in the article.

Key words: Geum urbanum L., extract, ointment, toxicological influencing.

ВИВЧЕННЯ АНТИАЛЕРГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГО ГОМЕОПАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ – ГРАНУЛ “АЛЕРГІН”

© **О.Б. Леницька, О.Ю. Сергеева**

*Національний фармацевтичний університет, Харків
Центральна науково-дослідна лабораторія*

Резюме: стаття присвячена вивченню антиалергічних властивостей нового комбінованого гомеопатичного препарату – гранул “Алергін”. За результатами досліджень, проведених на моделі “Кон’юнктивальна проба” та в тесті реакції дегрануляції мастоцитів, встановлено, що досліджений препарат проявляє виражені антигістамінні та антиалергічні властивості, які за вираженістю дії не поступаються референтному зразку сиропу “Кларитин”.

Ключові слова: гомеопатичний препарат, алергія, антиалергічний препарат, гранули “Алергін”.

Вступ. Незважаючи на досягнення сучасної медицини, зростає кількість ускладнень при лікуванні хворих, оскільки більшість лікарських засобів мають побічну дію, в тому числі алергічні реакції. В останнє десятиріччя зросла кількість людей з алергічними захворюваннями, при цьому серед них багато хворих, у яких сенсibiliзація розвивається на тлі основного захворювання. Тому в усьому світі лікарів цікавлять альтернативні методи лікування, до яких відносять і гомеопатію. До переваг гомеопатичного лікування можна віднести таке: відсутність побічних ефектів (використовуються дуже малі дози лікарських речовин, які не мають токсичного впливу на організм), більшість лікарських препаратів є продуктами природного походження, неінвазивність введення, а також можливість поєднувати лікування гомеопатичними з іншими методами. Природні компоненти, які входять до складу таких препаратів, завдяки широті фармакологічної дії та низькій токсичності, виявляють м’яку комплексну дію і рідше викликають побічні реакції, ніж синтетичні засоби, що дозволяє проводити тривале лікування при хронічних захворюваннях [2, 3, 13].

Об’єм виробництва гомеопатичної індустрії за останні 20 років у більшості країн зріс майже у 10 разів. Кількість гомеопатичних препаратів, які виготовляють за кордоном становить 5-10 тисяч найменувань. У період з 1998 по 2000 рр. в Україні нараховували 76 торгових назв гомеопатичних препаратів, асортимент яких формують шість закордонних виробників (“Heel”, “Deutsche Homeopathische Union”, “Homviora Arzneimittel”, “Bionorica”, “Richard Bittner”, “Матеріа Медика”) і тільки два вітчизняних (“Арніка” та “Національна гомеопатична спілка”). Сумарна частка вітчизняних виробників складає 30,7%, закордонних – 69,3% [12].

З метою збільшення асортименту вітчизняних гомеопатичних препаратів асистентом кафедри АТЛ О.Ю. Сергеевою під керівництвом проф. О.І. Тихонова розроблено комплексний гомеопатичний антиалергічний препарат “Алергін”. До складу препарату входять 5 гомеопатичних компонентів рослинного та тваринного походження, досліджених та добре відомих у гомеопатії. Сполучення складових інгредієнтів забезпечує швидке та стійке ослаблення симптомів, що характерні для алергічних захворювань, та сприяє зменшенню сенсibiliзації організму, нормалізує імунну відповідь організму за негайним типом. Досліджений препарат представлений у формі гомеопатичних гранул, 10 г яких містять аліум цеппі 6СН 20 мг, апіс меліфікі 6СН 20 мг, цикламену 6СН 20 мг, олеандру 6СН 20 мг, уртики уренс 6СН 20 мг. За вимогами ДФЦУ у випадку комбінації кількох фармакологічних речовин в одній лікарській формі вивчають фармакологічну активність та нешкідливість комбінації в цілому [4]. Оскільки дія препарату “Алергін” є сукупною дією його компонентів, в даній статті наведені результати вивчення його антиалергічних властивостей.

Методи дослідження. При проведенні доклінічних досліджень використовували експериментальних тварин, вирощених у віварію ЦНДЛ НФаУ, який обладнано відповідно до існуючих санітарно-гігієнічних норм. Усіх дослідних тварин утримували у стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при $t^0=19-24^{\circ}\text{C}$, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі “день-ніч”, у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні [5].

Отримані експериментальні дані обробляли методом варіаційної статистики на рівні значу-

щості $p \leq 0,05$ (вираховували середнє арифметичне та його стандартну помилку або медіану та мінімальне і максимальне значення). Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі непараметричних методів, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), критеріїв Ньюмена-Кейлса, Крускала-Уолліса та Манна-Уїтні. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм для PC – MS EXEL та STATISTICA 6,0 [8, 9, 11].

Дослідження проведені з дотриманням правил біоетики: гуманного поводження з тваринами згідно з положеннями Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин [15].

Дослідження специфічної фармакологічної дії з метою виявлення передбачуваної антиалергічної дії препарату “Алергін” проводили згідно з вимогами ДФЦ МОЗ України [4]. Вираженість антиалергічної дії дослідженого препарату оцінювали за його здатністю попереджати розвиток реакції гіперчутливості негайного та повільного типів у тестах непрямой дегрануляції мастоцитів та кон’юнктивальної проби [1, 4] порівняно з референтним зразком – сиропом “Кларитин”. Оскільки досліджений препарат в клінічній практиці призначений для сублінгвального застосування, його вводили тваринам перорально (як найбільш наближений до шляху, який пропонується для клінічного застосування) в дозі 50 мг/кг (що відповідає вмісту по 0,1 мг діючих речовин). Референтний зразок – сироп “Кларитин” вводили перорально у дозі 1 мл/кг. Дози для тварин були розраховані, з огляду на добову дозу для людини як умовно-терапевтичні за допомогою коефіцієнтів видової стійкості за Ю.Р. Риболовлевим [10]).

Вивчення антиалергічних властивостей препарату “Алергін” в тесті “Кон’юнктивальна проба” [4] проведено на мурчаках масою тіла 550-600 г, яким перорально щодня вводили досліджений препарат протягом 21 дня. Тваринам групи позитивного контролю вводили розчинник – дистильовану воду. На 21-шу добу через 40 хв після уведення досліджених препаратів усім тваринам під верхню повіку закапували 1-ну краплю 1% водного розчину гістаміну. Ліве око брали за контроль. Реакцію слизової оболонки реєстрували через 15 хв після закапування алергену та виражали в балах за такою шкалою: 0 балів – реакція відсутня; 1 бал – реакція слабка (малопомітний набряк повік, короткочасне почухування ока, легке почервоніння слезового протоку, невелика слезотеча); 2 бали – реакція помірна (помірний набряк повік та кон’юнктиви, почервоніння слезового протоку та склери в напрямку до роговиці слезотеча,

короткочасні почухування); 3 бали – виражена реакція (сильний набряк кон’юнктиви та склери, почервоніння всієї кон’юнктиви та склери, сильна слезотеча, чітко виражені часті почухування).

З метою одержання більш повної уяви про можливі антиалергічні властивості даного препарату проводили алергологічне тестування *in vitro* – реакція непрямой дегрануляції мастоцитів, що є результатом взаємодії перитонеальних мастоцитів щурів із сироваткою крові сенсибілізованої тварини і відповідним алергеном, та виявляє здатність досліджуваного препарату попереджати появу гомоцитотропних антитіл [6,14].

Для постановки тесту використовували білих безпородних щурів самиць та самців, сенсибілізованих 1% розчином яєчного білка трикратно через день по 0,2 мл за такою схемою: перша ін’єкція – підшкірно, дві наступні – внутрішньом’язово у ділянку стегна. Тваринам дослідних груп з першого дня сенсибілізації протягом 21-го дня вводили перорально досліджений препарат. Тваринам групи позитивного контролю вводили дистильовану воду.

На 21-шу добу тварин знеживлювали під ефірним наркозом, одержували сироватку для постановки тесту. У попередніх експериментах підбирали концентрацію розчину яєчного білка, що викликає не більше 10 % неспецифічної дегрануляції. Препарати готували на предметних скельцях, зафарбованих 0,3% спиртовим розчином нейтрального червоного. До 0,03 мл мастоцитів, отриманих з перитонеального ексудату інтактних тварин, додавали 0,03 мл сироватки піддослідної (сенсибілізованої) або контрольної (інтактної) групи тварин і 0,03 мл розчину яєчного білка. При постановці реакції враховували контроль:

- 1) 0,03 мл суспензії мастоцитів, 0,03 мл досліджуваних сироваток і 0,03 мл фіз. розчину;
- 2) 0,03 мл суспензії мастоцитів і 0,06 мл фіз. розчину;
- 3) 0,03 мл суспензії мастоцитів, 0,03 мл фіз. розчину і 0,03 мл розчину яєчного білка.

Потім препарати інкубували 15 хв при 37 °C та досліджували під світловим мікроскопом. У кожній камері підраховували по 100 клітин, які не контактують один з одним. Клітини розподіляли на дві категорії: нормальні та дегранульовані. Реакцію уважали негативною, якщо кількість дегранульованих клітин не перевищує 10 %.

Результати й обговорення. У тесті “Кон’юнктивальна проба” у тварин групи позитивного контролю через 5-7 хв розвивався виражений набряк кон’юнктиви та повік (хемоз), який

супроводжувався сльозотечею, гіперемією кон'юнктиви та повік. Тварини групи позитивного контролю інтенсивно почували ділянку навколо ока. Максимальний розвиток набряку спостерігали через 10-15 хв після введення гістаміну. Виразність офтальморекції у всіх тварин групи позитивного контролю оцінювали в 3 бали (табл.1). У групах тварин, яким вводили досліджений препарат та референтний зразок, спостерігали вірогідне до позитивного контролю зниження офтальморекції, виразність якої оцінювали в 1-2 бали (табл. 1). У тварин дослідних груп спостерігали помірний набряк з явищами помірної гіперемії та сльозотечі. В однієї тварини з групи тварин, яким вводили референтний зразок, спостерігали сильний набряк з почервонінням всієї кон'юнктиви, сильною сльозотечею, що супроводжувався частими почухуваннями, який оцінили в 3 бали.

Таблиця 1. Вплив препарату "Алергін" на вираженість офтальморекції, М (min – max)

| Групи тварин | n | Доза | Офтальморекція, бали |
|-------------------------------------|---|----------|----------------------|
| Позитивний контроль | 6 | - | 3 (3-3) |
| Досліджений тест-зразок "Алергін" | 6 | 50 мг/кг | 2 (1-2)* |
| Референтний зразок сироп "Кларитин" | 6 | 1 мл/кг | 2 (1-3)* |

Примітки: n – кількість тварин в групі;

* – відхилення показника достовірні щодо позитивного контролю, P < 0,05.

Таблиця 2. Вплив препарату "Алергін" на дегрануляцію мастоцитів, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$

| Групи тварин | Доза | n | Кількість дегранульованих клітин,% |
|-------------------------------------|----------|---|------------------------------------|
| Інтактний контроль | - | 6 | 1,67±0,42 |
| Позитивний контроль | - | 6 | 15,17±1,49* |
| Досліджений тест-зразок "Алергін" | 50 мг/кг | 6 | 6,67±1,17**/** |
| Референтний зразок сироп "Кларитин" | 1 мл/кг | 6 | 6,00±1,10**/** |

Примітки: n – кількість тварин у групі;

* – відхилення показника достовірні щодо інтактного контролю, P < 0,05;

** – відхилення показника достовірні щодо позитивного контролю, P < 0,05.

Висновки. Аналіз отриманих результатів свідчить про виражені антигістамінні та антиалергічні властивості дослідженого препарату на моделях кон'юнктивальної проби та непрямой дегрануляції мастоцитів. На підставі вище-

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, що гомеопатичний препарат – гранули "Алергін" проявляє виражену антигістамінну дію на рівні референтного зразка сиропу "Кларитин".

Як видно з таблиці 2, досліджений препарат "Алергін" при профілактичному введенні знижує кількість дегранульованих клітин достовірно до показника групи позитивного контролю на рівні референтного зразка. Таким чином, гранули "Алергін" попереджають нагромадження в крові гомоцитотропних антитіл, пригнічують дегрануляцію мастоцитів і, отже, проявлять виражену антиалергічну активність за рахунок стабілізації мембран мастоцитів.

Таким чином, проведене дослідження показало, що препарат "Алергін" проявляє виражену антиалергічну дію в тесті in vitro на рівні референтного зразка сиропу "Кларитин".

наведених даних можна стверджувати, що при пероральному введенні в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг препарат "Алергін" проявляє антиалергічні властивості на рівні референтного зразка сиропу "Кларитин".

Література

1. Адо А.Д. Общая аллергология. – М., 1978. – 463 с.
2. Бадья Л.Н. Гомеопатия для всей семьи. – К.: ООО "ДГС Лтд"; ЗАО "Национальный Гомеопатический Союз", 2001. – 48 с.
3. Ганеман С. Органон врачебного искусства. – М.: "Гомеопатическая медицина", 1998. – 218 с.
4. Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів. Методичні рекомендації. – К., 2002. – С. 5-27.
5. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. – Киев: Высш. школа, 1983. – 382 с.
6. Ишимова Л.М. Тучные клетки соединительной ткани и базофилы крови в диагностике аллергии немед-

- ленного типа // Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. – М.: Медицина, 1971. – С. 186.
7. Карамышев В. Д. Гомеопатия сегодня // Харьковский мед. журнал. – 1995. – № 1. – С. 41-43.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2001. – 320 с.
9. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.
10. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование

веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513 – 1516.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

12. Сергеева О.Ю., Хищенко С.В. Исследование украинского фармацевтического рынка гомеопатических лекарственных средств // Материалы семинара известного московского гомеопата, И.В. Тимошенко. – www.polykhrest.od.ua

13. Тихонов. А.И., Тихонова С.А, Ярных Т.Г. и соавт.

Основы гомеопатической фармации. – Х.: Изд-во НФаУ “Золотые страницы”, 2002. – 574 с.

14. Фрадкин В.А. Аллергодиагностика in vitro. – М., 1975. – 143 с.

15. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. – 1991. – Vol. 1. – P. 145-146.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА – ГРАНУЛ “АЛЛЕРГИН”

Е.Б. Леницкая, О.Ю. Сергеева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Центральная научно-исследовательская лаборатория

Резюме: данная статья посвящена изучению антиаллергических свойств нового комбинированного гомеопатического препарата – гранул “Аллергин”. По результатам исследования, проведенных на модели “Конъюнктивная проба” и в тесте реакции дегрануляции мастоцитов, установлено, что исследованный препарат проявляет выраженные антигистаминные и антиаллергические свойства, которые по выраженности действия не уступают референтному образцу сиропу “Кларитин”.

Ключевые слова: гомеопатический препарат, аллергия, антиаллергический препарат, гранулы “Аллергин”.

STUDY OF ANTIALLERGIC PROPERTIES OF A NEW HOMEOPATHIC PREPARATION PELLET “ALLERGIN”

О.В. Lenytska, O.Yu. Serheyeva

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Central Research Laboratory

Summary: the article is devoted to study of antiallergic properties of a new combined homeopathic preparation pellet “Allergin”. By results of research to be carried out on a model “Conjunctive test” and in the test of degranulation reaction of mast cells is established that investigated preparation shows expressed antihistaminic and antiallergic properties which do not concede to preparation of comparison syrup “Claritin” by expressiveness actions.

Key words: homeopathic preparation, allergy, antiallergic pellet “Allerrgin”.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. С.М. Марчишин

УДК 543.8:547.435

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІДОКАЇНУ ТА ТРИМЕКАЇНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ N-ОКСИДУВАННЯ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТНОЮ КИСЛОТОЮ

© М.Є. Блажеєвський, Я.Ю. Анацька

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: описано непрямий титриметричний метод визначення лідокаїну та тримекаїну, який ґрунтується на окисненні їх надлишком пероксомоносульфатної кислоти в слаболужному середовищі з наступним визначенням надлишку окисника йодометричним методом. Встановлено, що найбільша швидкість окиснення обидвох лікарських речовин пероксомоносульфатною кислотою спостерігається при рН 8,5-9,3, а реакція завершується через 1 хв. Запропонований метод дозволяє визначати препарати в їх субстанціях та лікарських формах. Методика характеризується простотою, експресністю та задовільною точністю.

Ключові слова: лідокаїн, тримекаїн, кількісне визначення, пероксомоносульфатна кислота.

Вступ. Лідокаїн (діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид) та його вітчизняний аналог тримекаїн (діетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид) широко застосовують у стоматології, офтальмології, хірургії як місцевоанестезуючі засоби. Вони викликають поверхневу, спинномозкову, термінальну, інфільтраційну, провідникову, перидуральну анестезію. Лідокаїн як антиаритмічний засіб також використовують в кардіології [5, 6, 12].

Лідокаїн та тримекаїн виробляють у вигляді субстанцій: гідрохлоридів (гідратів чи безводних солей) або основ (лідокаїн), ін'єкційних розчинів, розчинів для зовнішнього застосування, що перебувають під тиском, та очних крапель [12]. Лідокаїн входить до складу ряду комбінованих препаратів – антисептичного розчину “Діоксизоль”, вушних крапель “Отіпакс”, гелів “Дентінокс”, “Камістад”, а тримекаїн – до аерозольного препарату “Цимезоль” тощо.

Державна Фармакопея України та Європейська 4-го видання рекомендують проводити кількісне визначення лідокаїну в субстанціях методом алкаліметрії потенціометрично [3, 26], фармакопеї Великобританії та Міжнародна – методом неводної ацидиметрії [2, 13, 25]; вміст основної речовини в субстанції тримекаїну за чинною АНД визначають методом ацидиметрії [20]. Для кількісного визначення препаратів у розчинах для ін'єкцій застосовують метод прямої УФ-спектрофотометрії [21].

У літературних джерелах наведені й інші методи кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну: аргентометрії, меркуриметрії [11], потенціометричного титрування з використанням іоноселективних електродів [8, 9], пероксикислотометрії [1], броматометричного титрування [15], екстрак-

ційної фотометрії [16, 17], фотометрії із застосуванням реакції окиснення [18], хроматографічного аналізу [19, 22-24, 27].

Метою даного дослідження було опрацювання нового оксидиметричного методу кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну з використанням як окисника пероксомоносульфатної кислоти. Перевагами запропонованого методу є можливість здійснення аналізу за біологічно активною частиною молекули, задовільна точність та відтворюваність, а також можливість визначення значно меншої кількості препаратів, ніж методом неводного титрування чи алкаліметрії. Він не вимагає застосування дорогих стандартних зразків та обладнання, простий та швидкий у виконанні. Опрацьовані методики дозволяють проводити аналіз за допомогою нешкідливих реактивів, покращити санітарний стан і безпеку роботи в аптеках і контрольних аналітичних лабораторіях, не чинити шкідливого впливу на навколишнє середовище.

Як окисник використовували “Оксон” – потрійну сіль ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) виробництва фірми “DuPont”. Активнодіючою її речовиною є калієва сіль пероксомоносульфатної кислоти (кислоти Каро) KHSO_5 . Вибір реагенту зумовлений його доступністю, задовільною розчинністю у воді, високою окисдаційною здатністю ($\varphi_{\text{HSO}_5^-/\text{HSO}_4^-}^\circ = 1,44 \text{ В}$), а також достатньою стійкістю під час застосування та зберігання [7, 14].

Методи дослідження. Запропонований метод ґрунтується на кількісному окисненні лідокаїну та тримекаїну двократною кількістю пероксомоносульфатної кислоти у слаболужному середовищі. Встановлено, що окисно-відновна взаємодія відбувається стехіометрично: на 1 моль кожного препарату витрачається 1 моль

KHSO_5 . Продуктом реакції є відповідний N-оксид. На рисунку 1 наведена схема процесу окиснен-

ня третинного амінного нітрогену лідокаїну та тримекаїну моноаніоном кислоти Каро.

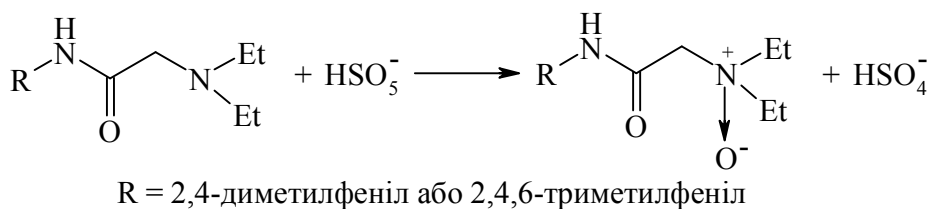
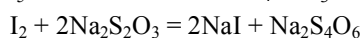
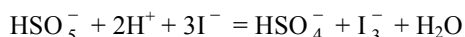
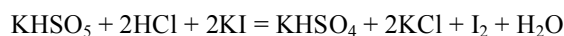


Рис. 1. Схема окиснення лідокаїну та тримекаїну моноаніоном кислоти Каро.

Надлишок непрореагованої пероксомоносульфатної кислоти визначали методом йодометричного титрування:



Експериментально встановлені оптимальні умови оксидиметричного визначення кожного з препаратів. Для цього вивчали кінетику взаємодії досліджуваних речовин з кислотою Каро залежно від pH середовища. Готували розчини препаратів заданої концентрації – 0,01 моль/л: точні наважки субстанцій фармакопейної чистоти розчиняли у 100,0 мл дистильованої води. Як титрант використовували виготовлений із фіксаналу стандарт-титру 0,02 моль/л розчин натрій тіосульфату. Для створення та підтримки необхідного pH середовища в інтервалі 4,5-11,0 застосовували 0,2 моль/л фосфатні та 0,05 моль/л боратні буферні розчини [10]. Робочий 0,02 моль/л розчин кислоти Каро готували за точною наважкою, яку розчиняли у 70 мл дистильованої води і доводили нею до позначки 100,0 мл.

pH розчинів вимірювали за допомогою скляного електрода ЭСЛ-43-07 на йонімірі лабораторному "Иономер И-130" в парі з насиченим

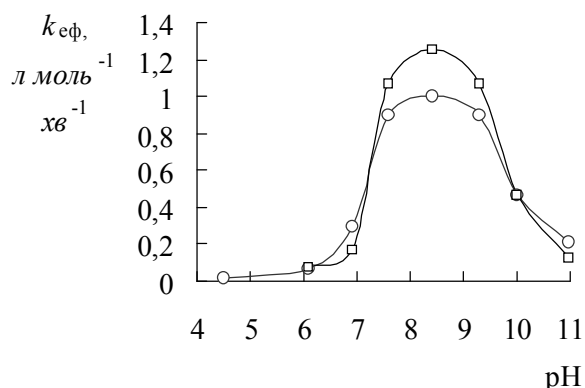


Рис. 2. Залежність ефективного коефіцієнта швидкості реакції окиснення лідокаїну (1) та тримекаїну (2) пероксомоносульфатною кислотою від pH середовища.
 $c(\text{A})=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $c(\text{ПМСК})=2 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

калій хлоридом хлоридосрібним електродом ЭВЛ-1МЗ.1. Густину розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій та вміст вологи в субстанції лідокаїну гідрохлориду визначали за ДФУ [4]. Субстанцію тримекаїну гідрохлориду висушували при температурі 105 °С до постійної маси [20].

Методика вивчення кінетики реакції N-оксидування. За допомогою піпетки відбирали 10 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро і переносили в мірну колбу на 100 мл, додавали 20 мл буферної суміші, 10,0 мл 0,01 моль/л розчину препарату (лідокаїну або тримекаїну), вмикали секундомір, доводили об'єм колби дистильованою водою до 100,0 мл і ретельно перемішували. Через певні проміжки часу, які відраховували за секундоміром, за допомогою піпетки відбирали 10 мл одержаної суміші й переносили у конічну колбу для титрування, підкислювали 2 мл 0,1 моль/л розчину хлоридної кислоти, додавали 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод відтитровували 0,02 моль/л титрованим розчином натрій тіосульфату за присутності крохмалю.

Результати дослідів показали, що N-оксидування обидвох препаратів найшвидше перебігає при pH 8,5-9,3 (рис. 2). За цих умов процес окиснення завершується за час, який не перевищує однієї хвилини.

Аналізували субстанції лідокаїну та тримекаїну і готові лікарські форми, а саме: розчин лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій по 2 мл в ампулах, № 10 у коробці, виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (Харків, Україна), серійний номер 420408; дозований розчин лідокаїну 10 %, що перебуває під тиском, у флаконі 38 г (лідокаїну – 4,8 мг в 1 дозі), доз не менше 650, виробництва ВАТ "Фармацевтичний завод "EGIS" (Будапешт, Угорщина), серійний номер 31211007; комплексний препарат "Діоксизоль" – розчин у флаконі 50,0 г із вмістом на 1 г препарату (лідокаїну гідрохлориду – 0,06 г, діоксидину – 0,012 г), виробництва ЗАТ "ФФ "Дарниця" (Київ, Україна), серійний номер 20308.

Методика кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду в субстанції. Близько 0,3 г (точна наважка) субстанції препарату з відомим вмістом вологи розчиняли в 70 мл дистильованої води і

доводили об'єм до 100,0 мл. Відбирали 10,0 мл, переносили в мірну колбу, додавали за допомогою мірного циліндра 20 мл буферної суміші з рН 9,0 та 10,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм дистильованою водою до 100,0 мл, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Потім відбирали 10,0 мл розчину, поміщали в конічну колбу для титрування, додавали 2 мл 0,1 моль/л розчину хлоридної кислоти й 1 мл 5 % розчину калій йодиду. Вивільнений йод одразу відтитровували 0,02 моль/л розчином натрій тіосульфату. В кінці титрування додавали крохмаль.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності лідокаїну гідрохлориду, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в субстанції, % (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_k \cdot 10 \cdot 100}{m_n \cdot V_a \cdot (100 - w)} \cdot 100\%, \quad (1)$$

де V_0 – витрачений на титрування в контрольному досліді об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, мл;

V – витрачений на титрування в робочому досліді об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість лідокаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

V_k – об'єм мірної колби, мл;

V_a – взятий для аналізу об'єм розчину лікарської форми, мл;

m_n – маса наважки лікарської форми, г;

w – вміст вологи в субстанції, %;

10 – коефіцієнт розбавлення.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в препараті повинно бути 99-101 % в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення тримекаїну гідрохлориду в субстанції. Близько 0,3 г (точна наважка) висушеної до постійної маси субстанції препарату розчиняли в 70 мл дистильованої води і доводили об'єм до 100,0 мл. Далі аналіз виконували аналогічно визначенню лідокаїну гідрохлориду.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності тримекаїну гідрохлориду, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст тримекаїну гідрохлориду в субстанції, % (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_k \cdot 10}{m_n \cdot V_a} \cdot 100\%, \quad (2)$$

де V_0 – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

V – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в робочому досліді, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість тримекаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

V_k – об'єм мірної колби, мл;

V_a – об'єм розчину лікарської форми, взятий для аналізу, мл;

m_n – маса наважки лікарської форми, г;

10 – коефіцієнт розбавлення.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,0028466 г тримекаїну гідрохлориду ($C_{15}H_{25}ClN_2O$), якого в препараті повинно бути не менше 99,5 % в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення лідокаїну в розчині лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій. З ампули за допомогою піпетки відбирали 2,0 мл розчину (точна наважка) і кількісно переносили в мірну колбу на 100 мл, додавали за допомогою мірного циліндра 25 мл буферної суміші з рН 9,0 та 10,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм до позначки дистильованою водою, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Далі виконували аналіз, як в методиці для визначення субстанцій.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності розчину лідокаїну гідрохлориду, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в 1,00 мл 2 % розчину для ін'єкцій, г (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_k \cdot \rho \cdot 1,00}{m_n \cdot V_a}, \quad (3)$$

де V_0 – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

V – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в робочому досліді, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість лідокаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

V_k – об'єм мірної колби, мл;

V_a – об'єм розчину лікарської форми, взятий для аналізу, мл;

c – густина розчину, г/мл;

m_n – маса наважки лікарської форми, г.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в 1 мл препарату повинно бути від 18,0 до 22,0 мг в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення лідокаїну в дозованому розчині лідокаїну 10 % для зовнішнього застосування, що перебуває під тиском. Близько 0,35 г розчину (точна наважка) кількісно переносили в мірну колбу, додавали за допомогою мірного циліндра 20 мл буферної суміші з рН 9,0 та 10,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм до позначки 100,0 мл дистильованою водою, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Далі виконували аналіз, як в методиці для визначення субстанцій.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності розчину лідокаїну, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в 1,0 г дозованого розчину лідокаїну 10 % для зовнішнього застосування, що перебуває під тиском, г (X), розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V) \cdot K \cdot T \cdot V_k \cdot 1,0}{m_n \cdot V_a}, \quad (4)$$

де V_0 – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину натрій тіосульфату, витрачений на титрування в контрольному досліді, мл;

V – об'єм стандартного 0,02 моль/л розчину

натрій тіосульфату, витрачений на титрування в робочому досліді, мл;

K – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрій тіосульфату до 0,0200 моль/л;

T – кількість лідокаїну гідрохлориду, що відповідає 1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату, г/мл;

V_k – об'єм мірної колби, мл;

V_a – об'єм розчину лікарської форми, взятий для аналізу, мл;

m_n – маса наважки лікарської форми, г.

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в 1,0 г препарату повинно бути від 0,095 до 0,105 г в перерахунку на безводну речовину.

Методика кількісного визначення лідокаїну в комплексному розчині 6 % лідокаїну гідрохлориду для зовнішнього застосування "Діоксизоль". Близько 0,4 г препарату (точна наважка) відважували в мірній колбі, додавали за допомогою мірного циліндра 30 мл буферної суміші з рН 9,0 та 20,0 мл 0,02 моль/л розчину кислоти Каро, доводили об'єм до позначки 100,0 мл дистильованою водою, ретельно перемішували і залишали на 1 хв. Далі виконували аналіз, як в методиці для визначення субстанцій.

Паралельно за аналогічних умов проводили контрольний дослід (за відсутності препарату, з тією ж кількістю 0,02 моль/л розчину кислоти Каро).

Вміст лідокаїну гідрохлориду в 1,0 г розчину 6 % лідокаїну гідрохлориду для зовнішнього застосування, г (X), розраховували за формулою (4).

1 мл стандартного 0,0200 моль/л розчину натрій тіосульфату відповідає 0,002708 г лідокаїну гідрохлориду ($C_{14}H_{23}ClN_2O$), якого в 1,0 г препарату повинно бути від 0,057 до 0,063 г в перерахунку на безводну речовину.

Результати й обговорення. Результати кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну в субстанціях наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати кількісного визначення лідокаїну та тримекаїну в субстанціях ($p=0,95$)

| Взято препарату для аналізу | Знайдено препарату | | Метрологічні характеристики |
|---|--------------------|--------|---|
| | г | % | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 0,27095 г субстанції лідокаїну гідрохлориду | 0,27655 | 102,07 | $\bar{x} = 0,2733 (100,85 \%)$ $S = 0,0031$ $S_{\bar{x}} = 0,0012$ $\Delta\bar{x} = 0,0028$ $\varepsilon = 1,04 \%$ $RSD = 1,13 \%$ $\delta = +0,87 \%$ |
| | 0,2737 | 101,01 | |
| | 0,2737 | 101,01 | |
| | 0,2708 | 99,94 | |
| | 0,2737 | 101,01 | |
| | 0,27655 | 102,07 | |
| | 0,2679 | 98,87 | |

Продовження табл. 1

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|--|--|---|
| 0,25620 г субстанції тримекаїну гідрохлориду | 0,2586 0,2559 0,2559 0,2586 0,2533 0,2533 0,2586 | 100,94 99,88 99,88 100,94 98,87 98,87 100,94 | $\bar{x} = 0,2563$ (100,05 %) $S = 0,0024$ $S_{\bar{x}} = 0,0009$ $\Delta\bar{x} = 0,0022$ $\varepsilon = 0,86$ % $RSD = 0,93$ % $\delta = +0,04$ % |

Як видно з таблиці 1, RSD не перевищує 1,13 % гідрохлориду в аналізованих лікарських формах наведені в таблиці 2.

Результати кількісного визначення лідокаїну

Таблиця 2. Результати кількісного визначення лідокаїну в лікарських формах ($p=0,95$)

| Взято препарату для аналізу | Знайдено препарату | | | Метрологічні характеристики |
|--|---|---|---|--|
| | г | % | мг | |
| 2,00 мл (2,01575 г) (20 мг/мл) розчину лідокаїну гідрохлориду 2 % для ін'єкцій, "Здоров'я" (Україна) | 0,02002 0,02015 0,02015 0,02042 0,01975 0,02015 0,02042 | 2,002 2,015 2,015 2,042 1,975 2,015 2,042 | 20,02 20,15 20,15 20,42 19,75 20,15 20,42 | $\bar{x} = 0,02015$ (2,015 %) $S = 0,00023$ $S_{\bar{x}} = 0,0000875$ $\Delta\bar{x} = 0,00021$ $\varepsilon = 1,06$ % $RSD = 1,15$ % $\delta^* = -0,44$ % |
| 0,35520 г розчину лідокаїну 10 %, що перебуває під тиском, "EGIS" (Угорщина) | 0,1016 0,0996 0,1003 0,1003 0,1016 0,0996 0,1016 | 10,16 9,96 10,03 10,03 10,16 9,96 10,16 | 101,6 99,6 100,3 100,3 101,6 99,6 101,6 | $\bar{x} = 0,1007$ (10,07%) $S = 0,00093$ $S_{\bar{x}} = 0,00035$ $\Delta\bar{x} = 0,00086$ $\varepsilon = 0,85$ % $RSD = 0,92$ % $\delta^* = +0,66$ % |
| 0,41600 г розчину 6 % "Діоксизоль", ЗАТ "ФФ "Дарниця" (Україна) | 0,0605 0,0605 0,0599 0,0592 0,0592 0,0605 0,0605 | 6,05 6,05 5,99 5,92 5,92 6,05 6,05 | 60,5 60,5 59,9 59,2 59,2 60,5 60,5 | $\bar{x} = 0,06004$ (6,004 %) $S = 0,00062$ $S_{\bar{x}} = 0,00023$ $\Delta\bar{x} = 0,00057$ $\varepsilon = 0,95$ % $RSD = 1,03$ % $\delta^* = +0,07$ % |

Примітка. * – точний вміст лідокаїну гідрохлориду в лікарських формах зазначений у сертифікатах якості даних серій продукції.

Одержані результати свідчать про те, що опрацьовані методики дозволяють кількісно визначити лідокаїн в різних лікарських формах: RSD не перевищує 1,15 %, правильність становить 0,44x0,66 %.

Найменша кількість лідокаїну і тримекаїну, визначена за 3S критерієм, складає 0,05-0,1 мг.

Висновки. 1. Запропоновано пероксомоносульфатну кислоту як аналітичний реагент на лідокаїн та тримекаїн.

2. Опрацьовано методики оксидиметричного визначення лідокаїну і тримекаїну, які полягають в окисненні препаратів пероксомоносульфатною кислотою в слаболужному середовищі з подальшим визначенням непрореагованого надлишку кислоти методом йодометричного титрування. Методики дозволяють кількісно визначити зазначені препарати в субстанціях і лікарських формах (RSDJ1,15).

Література

1. Блажеєвський М.Є. Кількісне визначення лідокаїну та тримекаїну в лікарських формах за реакцією N-окислення пероксисолотою // Фарм. журн. – 1998. – №5. – С. 52-55.
2. ВФС 42-2080-91. Лидокаина гидрохлорид.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: Підручник-довідник. – Х.: Видавничий центр “ХАІ”, 2005. – 480 с.
6. Дроговоз С.М. Фармакологія на ладонях. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 120 с.
7. Зінчук В., Мицук О., Стадничук О. Властивості пероксомоносульфатної кислоти та використання її в аналізі // Вісник Львів. ун-ту. Серія: Хімія – 2004. – Вип. 44. – С. 107-114.
8. Керейчук А.С., Панцуркин В.И., Птуха Е.В. и др. Определение тримекаина и лидокаина с применением ионселективного электрода // Журн. аналит. химии. – 1990. – 45, № 3. – С. 569-574.
9. Кулапина Е.Г., Баринаова О.В. Применение ионселективных электродов для определения лекарственных препаратов (обзор) // Хим.-фарм. журн. – 1997. – 31, № 12. – С. 40-45.
10. Лазарев А.И., Харламов И.П., Яковлев П.Я., Яковлева Е.Ф. Справочник химика-аналитика. – М.: Металлургия, 1976. – 184 с.
11. Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др. Методы анализа лекарств – К.: Здоров'я, 1984. – 240 с.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО “Издательство Новая волна”, 2006. – 1200 с.
13. Международная фармакопея. – 3-е изд. – Женева, 1983. – 983 с.
14. Пилипчук О.А., Зінчук В.К., Сушинцева Н.М., Василечко В.О. Дослідження стабільності розведених розчинів кислоти Каро // Укр. хим. журн. – 1996. – 62, № 11. – С. 31-32.
15. Самокиш И.И. Совершенствование способа количественного анализа тримекаина // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. Вып. 60 / Пятигор. гос. фармацев. акад. – Пятигорск, 2005. – С. 265-266.
16. Сараева О.А., Норин Д.Ф. Селективный метод определения лидокаина гидрохлорида // Фармація. – 2006. – № 4. – С. 13-15.
17. Сорокина Е.Ю., Зубова С.Н. Разработка технологии и методик анализа вагинальных суппозиторий с метронидазолом и тримекаином // Материалы 67 Межвузовской научной конференции студентов и молодых ученых, Курск, 2002. – Курск, 2002. – Ч. 2. – С. 146-147.
18. Стадничук Е.Н., Зинчук В.К. Фотометрическая методика определения индивидуальных третичных аминов в лекарственных препаратах // Заводская лаборатория. – 1998. – 64, № 9. – С. 16-18.
19. Тираспольская С.Г., Иванова Л.И., Маринина Т.Ф., Максименко Т.И. Разработка методик стандартизации химиотерапевтических веществ в стоматологических лекарственных формах // Международный Форум “Аналитика и аналитики”, Воронеж, 2-6 июня, 2003: Каталог рефератов и статей. Т. 2. – Воронеж, 2003. – 2. – С. 402.
20. ФС 42-2390-92. Тримекаина гидрохлорид.
21. ФС 42У-7-173-97. Раствор лидокаина гидрохлорида 2 % и 10 % для инъекций.
22. Ahrens Bjurn, Blankenhorn Dirk, Spangenberg Bernd. Advanced fibre optical scanning in thin-layer chromatography for drug identification // J Chromatogr. – № 1. – P. 11-18.
23. Manna L., Bertocchi P., Valvo L., Bardocci A. Development and validation of a reversed-phase liquid chromatographic method for the assay of lidocaine in aqueous humour samples // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2002. – 29, № 6. – P. 1121-1126.
24. Ricci Junior Eduardo, Lopes Badra Bentley Maria Vityria, Maldonado Marchetti Juliana HPLC assay of lidocaine in in vitro dissolution test of the Poloxamer 407 gels // RBCF: Rev. bras. cienc. farm. – 2002. – 38, № 1. – P. 107-111.
25. The British Pharmacopoeia, 1999. CD-ROM, Vol. 3.0.
26. The European Pharmacopoeia, suppl. – 4-ed. Council of Europe. – Strasburg: EDQM, 2001. – 2415 p.
27. Wiberg Kent, Andersson Mattias, Hagman Anders, Jacobsson Sven P. Use of control sample for estimation of prediction error in multivariate determination of lidocaine solutions with noncolumn chromatographic diode array UV spectroscopy // J. Pharm. and Biomed. Anal. – 2003. – 33, № 5. – P. 859-869.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИДОКАИНА И ТРИМЕКАИНА ПО РЕАКЦИИ N-ОКСИДИРОВАНИЯ ПЕРОКСОМОНОСУЛЬФАТНОЙ КИСЛОТЫ**Н.Е. Блажеевский, Я.Ю. Анацкая***Национальный фармацевтический университет, Харьков*

Резюме: описан непрямої титриметрический метод определения лидокаина и тримекаина, основанный на окислении их избытком пероксомоносульфатной кислоты в слабощелочной среде с последующим

определением избытка окислителя йодометрическим методом. Установлено, что наибольшая скорость окисления обоих лекарственных веществ пероксомоносульфатной кислотой наблюдается при pH 8,5-9,3, а реакция завершается через 1 мин. Предложенный метод позволяет определять препараты в их субстанциях и лекарственных формах. Методика характеризуется простотой, экспрессностью и удовлетворительной точностью.

Ключевые слова: лидокаин, тримекаин, количественное определение, пероксомоносульфатная кислота.

QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE LIDOCAINE AND TRIMECAINE BY N-OXYDATION REACTION WITH PEROXOMONOSULPHATE ACID

M.Ye. Blazheevskiy, Ya.Yu. Anatskaya

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: a description of indirect titrimetric analysis of Lidocaine and Trimecaine, based on the oxydation on the excess of potassium peroxomonosulphate acid in weak alkaline medium, this follows the quantitative determination of the excess of the oxydising agent iodometrically.

It was established, that with a minute speed, the oxidation of both medicinal substances, by potassium peroxomonosulphate acid occurs with a pH of 8,5 – 9,3, the reaction terminates after 1 minute.

The proposed method allows a quantitative determination of the preparations in their substances and medicinal forms. The method is characterized by market simplicity, express determination and a satisfactory degree of accuracy.

Key words: Lidocaine, Trimecaine, quantitative analysis, peroxomonosulphate acid.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.В. Трохимчуком

УДК 616-002.5:614.1]-058.001.36

КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ МЕДИЧНИХ, ДЕМОГРАФІЧНИХ ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИХ ЧИННИКІВ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

© Д.Т. Садова, О.Л. Гром

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведена типізація районів і міст Львівської області на кластери за ступенем подібності сумарної дії різних факторів на поширення активності туберкульозу. Побудовані регресійні моделі для кожного кластера, які дозволяють представити одночасно взаємодію між даними факторами і захворюваністю на туберкульоз.

Ключові слова: кластерний аналіз, екстраполяція, захворюваність на туберкульоз, прогноз, рівняння регресії.

Вступ. Кінець минулого і початок третього тисячоліття характеризується новою хвилею поширення туберкульозу. Мікобактеріями туберкульозу уражено майже 7 млрд населення планети, щорічно виявляється близько 9 млн нових випадків захворювання і помирає понад 2 млн людей. Ситуація ускладнилася появою нових форм з множинною стійкістю мікобактерій до ліків та збільшення ВІЛ-асоційованого туберкульозу [5].

Сьогодні в європейському регіоні понад дві третини усіх випадків туберкульозу припадає на країни СНД, де поширеність цього захворювання зросла удвічі. Туберкульоз не є суто медичною проблемою. Значною мірою це проблема соціальна, яка відображає соціально-економічний стан країни, культурно-освітній рівень і благополуччя населення, ступінь розвитку системи охорони здоров'я тощо. Захворювання на туберкульоз призводить до скорочення тривалості життя людини, зростання рівня смертності, тимчасової та стійкої втрати працездатності, збільшення витрат на організацію медичних послуг. Щорічний економічний тягар від туберкульозу в Україні дорівнює 2,5 млрд гривень і має тенденцію до збільшення.

Впродовж багатьох років фтизіатрична галузь фінансується за залишковим принципом, протитуберкульозні програми виконувалися неналежним чином, фтизіатричні установи порівняно з іншими медичними закладами найгірше обладнані та забезпечені матеріально, знищено багато лікарень, диспансерів, санаторіїв, де проходили лікування хворі на туберкульоз, не відбувається оновлення кадрів. Це призвело до того, що в 1995 році в Україні офіційно було зареєстровано епідемію туберкульозу.

Аналіз поширеності туберкульозу в Україні показує, що ситуація почала погіршуватися у 1990 році. Якщо у 1990 році рівень захворюваності

на туберкульоз становив 31,8 випадку на 100 тис. населення, то у 2007 році він збільшився у 2,5 раза досягнувши відмітки 79,8 випадку на 100 тис. населення [1].

Щороку на туберкульоз хворіють понад 40 тис. українців, помирають від цієї недуги більш як 10 тис. людей. За офіційними даними, загальна кількість хворих на туберкульоз в Україні становить 1,4% населення країни, тобто майже 700 тис. осіб [6]. Туберкульоз стає реальною загрозою національній безпеці України. Подолання епідемії туберкульозу передбачає реалізацію заходів імунізації, своєчасне виявлення, диспансеризацію та ефективне лікування хворих та низку інших заходів цільових програм боротьби з туберкульозом, які потребують відповідного належного фінансування.

Слід зазначити, що метод кластерного аналізу застосовувався іншими науковцями для регіональної кластеризації споживання ліків залежно від доходів населення [2], для регіональної кластеризації економічної доступності лікарських засобів у сім'ях [3], проте нами вперше було застосовано метод кластерного аналізу для аналізу факторів впливу на епідеміологічну ситуацію з туберкульозу.

На рівень захворюваності та смертності від туберкульозу впливає комплекс факторів медичного, демографічного і соціально-економічного характеру. Для оптимального планування заходів із боротьби з цим захворюванням, а також фінансового забезпечення їх реалізації важливо знати ступінь впливу кожного чинника.

Мета роботи – на прикладі Львівської області опрацювати методику оцінки і виділити з множини факторів, що впливають на рівень захворюваності на туберкульоз, саме ті, які виступають основними причинно-наслідковими детермінантами сукупної ситуації щодо розвитку захворю-

ваності. Врахування регіональних особливостей в ступені їх диференційованого та сукупного впливу на ситуацію із туберкульозу, на найближчий період є необхідним етапом і запорукою достовірності прогнозової оцінки захворюваності і потреби в протитуберкульозних препаратах.

Методи дослідження. Для проведення розрахунків було взято дані офіційної статистики за період з 1998 по 2007 роки в розрізі районів і міст обласного значення Львівської області. В роботі застосовано метод ієрархічного кластерного аналізу з комбінаторною стратегією об'єднання елементів матриці близькості показників.

Результати й обговорення. З огляду на наявність великої кількості факторів, їх багатогранного впливу і взаємодії, методом логічного відбору і другим етапом – методом кількісного аналізу – здійснили відбір факторів, що формують ситуацію з туберкульозу. Розрахунок та аналіз статистичних коефіцієнтів оцінки величини та тісноти впливу окремих факторів на стан захворюваності на туберкульоз здійснювали методом екстраполяції статистичних даних у розрізі міст та районів Львівської області.

Застосування методу ієрархічного кластерного аналізу з комбінаторною стратегією об'єднання елементів матриці близькості показників, що відповідають вказаним факторам, дало змогу провести групування міст та районів Львівської області за рівнем сумарної дії факторів на досліджуване явище.

За результатами проведених розрахунків, за статистичними даними 2007 року [4], райони і міста регіону було поділено на 7 однорідних груп – кластерів:

I кластер: Львів, Борислав, Дрогобич, Моршин, Н. Розділ, Стрий, Трускавець, Червоноград.

II кластер: Бродівський, Золочівський, Ст. Самбірський, Яворівський райони.

III кластер: Буський, Мостиський, Перемишлянський, Пустомитівський, Радехівський, Сколівський, Турківський райони.

IV кластер: Дрогобицький, Кам'янка–Бузький, Стрийський райони.

V кластер: Городоцький, Жовківський, Самбірський райони.

VI кластер: Жидачівський, Сокальський райони.

VII кластер: Миколаївський район.

Групування районів за однорідними групами дало можливість усереднити характеристики кластерів всіх об'єктів і, зокрема, кожного із них і математично представити взаємозв'язки чинників рівняннями регресії. Регресійні моделі представляють одночасну взаємодію між даними факторами і захворюваністю на туберкульоз.

Відбір факторних ознак проводився на підставі кореляційної матриці для кожного кластера. На

основі регресійних моделей, які побудовані на фактичних даних офіційної статистики, розраховані коефіцієнти кореляції. Для встановлення характеристики одночасної взаємодії між факторами і захворюваністю на активний туберкульоз використана множинна лінійна регресія.

Захворюваність на туберкульоз у Львівській області має тенденцію до зростання, чому сприяє ряд факторів. Згідно з проведеними розрахунками, кожний фактор може мати різний вплив в кожному окремо взятому кластері, що виражається його взаємозв'язком з результируючою ознакою та ступенем взаємодії з іншими факторами.

У I кластері (Львів, Борислав, Дрогобич, Моршин, Н. Розділ, Стрий, Трускавець, Червоноград) на захворюваність на туберкульоз найбільший вплив мають такі фактори:

- кількість населення працездатного віку;
- міждержавна міграція, вибуття населення;
- захворюваність населення на кір;
- поширеність розладів психіки через вживання алкоголю;
- середньомісячна номінальна заробітна плата найманих працівників;
- викиди шкідливих речовин в атмосферне повітря стаціонарними джерелами.

У II кластері (Бродівський, Золочівський, Ст. Самбірський, Яворівський райони) на захворюваність на туберкульоз значною мірою впливають такі фактори:

- демографічне навантаження осіб старших від працездатного віку, що проживають в сільській місцевості;
- густина населення на 1 км²;
- діти підліткового віку (15– 17 років);
- міждержавна міграція, прибуття населення;
- захворюваність на виразкову хворобу;
- поширеність розладів психіки через вживання алкоголю;
- загальна кількість безробітних;
- витрати на охорону навколишнього середовища.

В III кластері (Буський, Мостиський, Перемишлянський, Пустомитівський, Радехівський, Сколівський, Турківський райони) на захворюваність на туберкульоз впливають такі фактори:

- демографічне навантаження осіб молодших від працездатного віку, що проживають в сільській місцевості;
- коефіцієнт народжуваності населення у містах та районах області;
- кількість чоловіків та жінок працездатного віку;
- міждержавна міграція, прибуття населення;
- захворюваність населення на кір;
- поширеність розладів психіки через вживання алкоголю;

- загальна кількість безробітних;
- викиди шкідливих речовин в атмосферне повітря стаціонарними джерелами забруднення.

IV кластер (Дрогобицький, Кам'янка– Бузький, Стрийський райони):

- демографічне навантаження осіб молодших від працездатного віку, що проживають в сільській місцевості;
- коефіцієнт народжуваності населення у містах та районах області;
- кількість чоловіків та жінок працездатного віку;
- міждержавна міграція, прибуття населення;
- захворюваність населення на кір;
- поширеність розладів психіки через вживання алкоголю;
- загальна кількість безробітних;
- викиди шкідливих речовин в атмосферне повітря стаціонарними джерелами забруднення.

V кластер (Городоцький, Жовківський, Самбірський райони):

- демографічне навантаження міського населення;
- густина населення на 1 км²;
- приріст, скорочення міжрегіональної міграції;
- захворюваність населення на кір;
- поширеність розладів психіки через вживання алкоголю;
- забезпеченість населення житлом;
- викиди шкідливих речовин в атмосферне повітря стаціонарними джерелами забруднення.

VI кластер (Жидачівський, Сокальський райони):

- особи, старші від працездатного;
- міждержавна міграція, прибуття населення;
- захворюваність населення на пневмонію;
- поширеність розладів психіки через вживання наркотичних і психотропних речовин;

Література

1. Мельник В. М., Новожилова І. О., Приходько А. М. Динаміка захворюваності та смертності від туберкульозу до і під час епідемії: тенденції та регіональні особливості // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 53-55.
2. Кластерний аналіз споживання ліків та захворюваності населення в регіонах України / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Методичні рекомендації. – Харків, 2007 р.
3. Кореляційно-регресійне моделювання соціально-економічних показників сімейної доступності лікарських засобів в регіонах України / А.С. Немченко,

- забезпеченість населення житлом;
- витрати на охорону навколишнього середовища.

VII кластер (Миколаївський район):

- народжуваність;
- особи, старші від працездатного;
- приріст, скорочення міжрегіональної міграції;
- захворюваність населення на кір;
- поширеність розладів психіки через вживання алкоголю;
- витрати на охорону навколишнього середовища;
- забезпеченість населення житлом.

Потрібно відзначити, що така типізація районів і міст Львівської області на кластери проводилася за ступенем подібності сумарної дії різних факторів на поширення активного туберкульозу, і це не означає, що виділені фактори мають суто негативний чи суто позитивний вплив на розвиток туберкульозу.

Висновки. У роботі застосовано метод кластерного аналізу. Проведено типізацію районів і міст Львівської області на кластери за ступенем подібності сумарної дії різних факторів на поширення активності туберкульозу. Побудовано регресійні моделі для кожного кластера, які дозволяють представити одночасно взаємодію між даними факторами і захворюваністю на туберкульоз. Застосування екстраполяції для кластерів дає можливість прогнозувати розвиток захворювання на майбутній період, і тим самим стає можливим планувати і фінансувати різні лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на покращення ситуації з туберкульозом і відповідного їх лікарського забезпечення в розрізі визначених кластерів.

А.А. Котвіцька // Методичні рекомендації. – Харків, 2007 р.

4. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних закладів Львівської області за 2006 рік. – Львів, 2007.
5. Европейская базовая стратегия снижения бремени ТБ/ВИЧ / Р. Colombani, N. Banatvala. – Копенгаген: ВОЗ, 2003. – 34 с.
6. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Матусевич В.Г. 24 березня 2008 р. – всесвітній день боротьби із захворюванням на туберкульоз // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 50-53.

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ МЕДИЦИНСКИХ, ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НА ТУБЕРКУЛЕЗ

Д.Т. Садова, О.Л. Гром

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведена типизация районов и городов Львовской области на кластеры по степени близости сумарного действия различных факторов на распространение туберкулеза. Построены регрессионные модели для каждого кластера, которые позволяют представить одновременное взаимодействие между данными факторами и заболеваемостью на туберкулез.

Ключевые слова: кластерный анализ, экстраполяция, заболеваемость на туберкулез, прогноз, уравнение регрессии.

CLUSTER ANALYSIS OF MEDICAL, DEMOGRAPHICAL AND SOCIO-ECONOMICAL FACTORS INFLUENCE ON TUBERCULOSIS MORBIDITY

D.T. Sadova, O.L. Hrom

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: as a result of the conducted calculations selected from the plural of factors which influence on the level of morbidity of tuberculosis, exactly those which come forward basic causally – by the determinants of consequence of the combined situation in relation to development of disease. On the basis of findings typification of districts and cities of the Lviv area was conducted on clusters after the degree of similarity of total action of different factors on distribution of morbidity by tuberculosis.

Key words: cluster analysis, extrapolation, morbidity of tuberculosis, prognosis, equalization of regression.

МЕТОДОЛОГІЯ СИСТЕМНОГО АНАЛІЗУ ТА МОДЕЛЮВАННЯ У ВИЗНАЧЕННІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ МЕДИЧНОГО СТАНДАРТУ

© А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, О.А. Немченко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведені результати дослідження досвіду використання різних методів системного аналізу проблем з медико-фармацевтичного та організаційно-економічного кола питань. З позиції системного підходу до реформування вітчизняної охорони здоров'я та фармації запропонована концептуальна модель розробки фармацевтичної складової медичного стандарту. У статті побудовані графи, що відображають процес надання медичної та фармацевтичної допомоги хронічним хворим, які в умовах впровадження обов'язкового медичного страхування потребують залучення значних фінансових ресурсів зі страхових фондів, що мають обмежений характер.

Ключові слова: фармацевтична допомога, тарифна політика, системний аналіз, математичне моделювання.

Вступ. У сучасних умовах суспільного розвитку реалізацію об'єктивної потреби населення в збереженні та підтримці здоров'я необхідно розглядати в двох напрямках. По-перше, це створення відповідних фінансово-економічних, інформаційних та інших ресурсних умов для надання якісної медичної й фармацевтичної допомоги, а також формування державної підтримки якості життя громадян відповідно до існуючих суспільних стандартів. Вирішення вказаної проблеми для України полягає у впровадженні обов'язкового медичного страхування (ОМС) в практику системи охорони здоров'я та фармації. По-друге, в умовах дефіциту ресурсів страхових фондів особливої актуальності набувають питання стандартизації медичних й фармацевтичних послуг як складової процесу формування соціально-адаптованої тарифної політики в умовах ОМС. Тому метою наших досліджень є розробка теоретичних засад щодо впровадження фармацевтичної складової медичного стандарту (ФС МС) при формуванні тарифної політики в системі ОМС. Для вирішення поставленої мети були сформувані наступні завдання: проаналізувати досвід використання методів системного аналізу у дослідженнях з медико-фармацевтичного та організаційно-економічного напрямків; побудувати концептуальну модель розробки ФС МС з позиції системного аналізу; запропонувати адаптовані моделі надання медичної й фармацевтичної допомоги за допомогою одного із методів математичного моделювання.

Методи дослідження. Системний аналіз – це комплексне дослідження об'єкта, процесу, явища як системи, мети, функцій і структури, організації функціонування, інформаційного забезпечення, а також виявлення й аналіз проблеми та розробка шляхів її вирішення на ос-

нові використання досягнень різних галузей знань. Він дозволяє провести реорганізацію вже реально існуючої системи або побудувати принципово нову. Особливу актуальність системний аналіз має в дослідженнях біологічних, медико-соціальних, санітарно-гігієнічних проблем, які є, як правило, слабоструктуризованими з ймовірним розвитком подій. Крім цього, в теоретичних дослідженнях, які проводились нами відповідно до розробленої мети досліджень, використовували порівняльний, логічний, графічний методи та математичне моделювання.

Результати й обговорювання. Результати проведених раніше теоретичних досліджень дозволяють стверджувати про необхідність виділення фармацевтичної допомоги з комплексу лікувально-діагностичних й профілактичних заходів як самостійної складової [7]. Фармацевтична допомога у вартісних показниках виступає як відповідна складова медичного стандарту, який функціонує в умовах ОМС та визнається як схеми фармакотерапії стандартизовані до вимог ефективності, доступності та раціональності використання ЛЗ та підтримки відповідної якості життя хворого. Надання фармацевтичної допомоги в межах встановлених стандартів ОМС можна розглядати як складну систему (N_i), що, в свою чергу, є складовою іншої надсистеми (N_{i+1}), а питання розробки ФС МС в системі ОМС треба розглядати не як окрему проблему, а як складну систему взаємопов'язаних чинників. Для дослідження таких систем в методології управління найчастіше використовується системний аналіз. Важливе місце в проведенні системного аналізу займає моделювання як процес дослідження перетворення вхідних потоків/показників на вихідні (результативні). В загальнотеоретичному визначенні

“модель” – це прообраз реального об’єкта процесу, системи, що досліджується, та який відображає основні їх властивості. При побудові моделей лікувально-діагностичних процесів використовуються різні математичні методи, що досліджують статистичні або випадкові процеси [8]. Наприклад, теорія пуассонових процесів використовується при моделюванні процесів надання медичної допомоги хворим з неінфекційними захворюваннями, теорія розмноження й загибелі – з інфекційними патологіями; ланцюги Маркова, що управляються – при моделюванні лікувально-діагностичного процесу для хронічних хворих (розсіяний склероз; цукровий діабет; бронхіальна астма; онкологічні захворювання) [1, 3, 7, 10, 11]. Заслужують уваги роботи, де використовуються при моделюванні теорія масового обслуговування та графів [2, 9, 11]. В роботах російських авторів привертає увагу можливість поєднання при математичному моделюванні лікувально-діагностичних процесів теорій графів, масового обслуговування та ланцюгів Маркова, що управляються [3]. У вітчизняній фармації значний досвід використання методів математичного моделювання напрацьований та представлений у роботах з технології ЛЗ та при проведенні біофармацевтичних досліджень [5].

Зупинимось на стислій характеристиці вказаних математичних методів з метою оцінки можливостей їх подальшого використання в розробці ФС МС.

У 1930 році після відповідних стадій формування та розвитку теорія графів була визнана як самостійна дисципліна. Граф представляє собою упорядковану пару (V, E) , де V – непуста множина, що називається множиною вершин, а E – неупорядковане бінарне відношення до V , E називають множиною ребер [2]. У теорії графів визначають неорієнтовані та орієнтовані графи. Наведене вище визначення графа належить до неорієнтованого графа. Цей граф повністю визначається переліком вершин та вказівкою, які пари вершин мають поєднувати їх ребра. Орієнтований граф є упорядкованою парою (V, E) , де V – множина вершин, а E – упорядковане відношення до V , тобто V^*E . У цьому випадку E називається множиною дуг, а перша й друга вершина дуги, відповідно, називаються початковою та кінцевою вершинами [2]. Кожний граф має валентність або ступінь (число інцидентних ребер). Вершини графа при моделюванні процесу надання медичної й фармацевтичної допомоги формують відповідні стану хворого заходи та результати лікування. Переходи, що відповідають послідовності лікувально-діагностичних заходів та результатів лікування, описують дугами. Для кожної дуги графа можна задати

вірогідність конкретного переходу, за яким була надана медична та фармацевтична допомога. Вказана структура переходів може бути задана матрицею даних вірогідностей. Спеціальна структура графа, що має один початковий та декілька кінцевих станів, дозволяє інтерпретувати відповідний йому випадковий процес як поглинаючі ланцюги Маркова. Для марківських ланцюгів матриця перехідних вірогідностей може бути представлена у вигляді:

$$\begin{pmatrix} Q & R \\ O & E \end{pmatrix},$$

де Q – матриця, що описує проведення процесу до виходу з множин безповоротних станів; R – матриця, що описує переходи з безповоротних станів до поглинаючого стану; O – нульова матриця; E – одинична матриця [3].

Теорія масового обслуговування використовується у дослідженнях статистичних процесів в різних галузях економіки (зв’язок, проектування, транспортні системи; електронно-обчислювальні комплекси; системи медичного обслуговування тощо). У вказаній теорії розглядаються лише системи, які мають такі елементи: вхідний потік; механізми обслуговування; дисципліну черги. До основних операційних характеристик будь-якої системи масового обслуговування належать наступні: $Q(t)$ – довжина черги в момент часу t ; Q_n – довжина черги на n -й стадії; $W(t)$ – віртуальна тривалість чекання відносно моменту часу t ; W_n – тривалість періоду, під час якого n -я вимога очікує обслуговування; T_i – тривалість періоду зайнятості системи, початок якого відповідає $Q(0) = i$ [2].

У результаті проведених раніше досліджень у напрямку, що розглядається, нами була доведена необхідність застосування єдиного підходу та методології щодо розробки та впровадження в тарифну політику ОМС ФС МС за різними категоріями захворювань. Тому можна стверджувати, що математичні методи, які достатньо активно використовуються при моделюванні лікувально-діагностичних процесів вже протягом декількох десятиріч, можна з повною відповідальністю застосовувати й при стандартизації вартісних показників наданої фармацевтичної допомоги.

Після системного аналізу комплексу проблем та розробки організаційно-управлінських рішень щодо їх вирішення необхідно було побудувати адекватну модель. Моделювання повинно, на нашу думку, складатись із восьми етапів (рис. 1). Далі нами були розроблені адаптовані моделі надання різнопланової медичної й фармацевтичної допомоги хворим, які одержали травму руки, на бронхіальну астму та на рак шлунка. Вказані моделі представлені у вигляді графів (рис. 2).

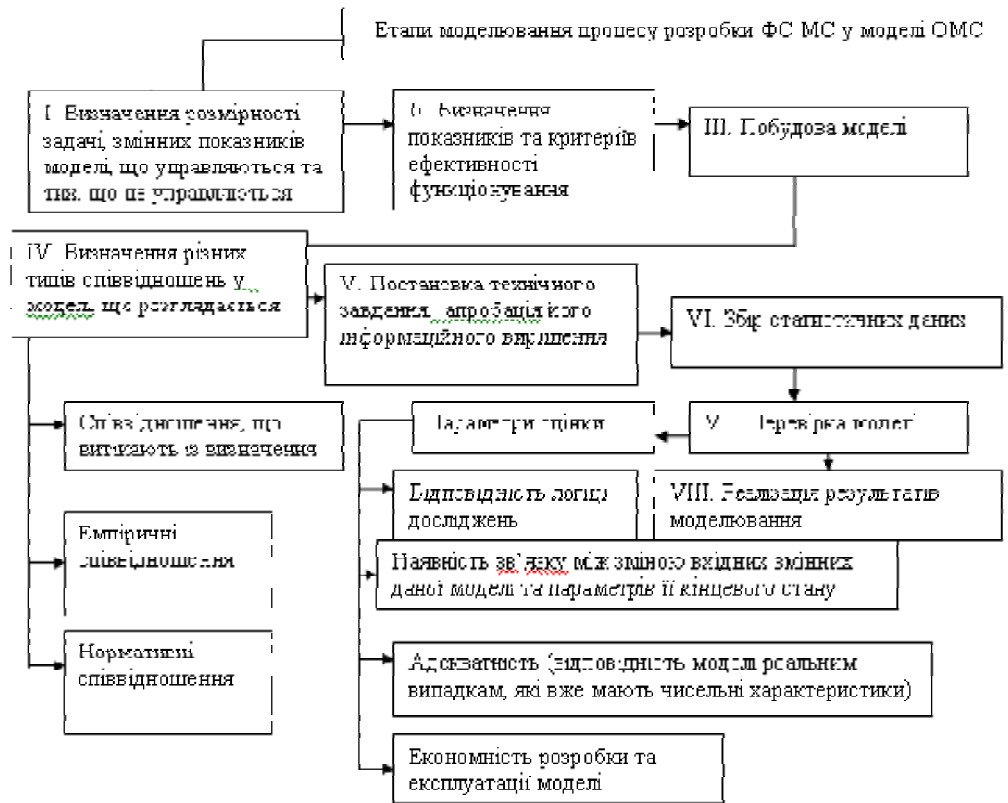
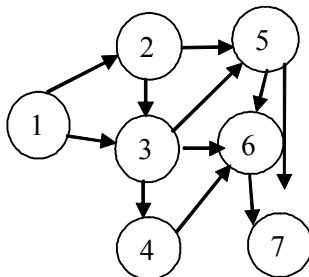


Рис. 1. Концептуальна модель процесу розробки ФС МС за умов впровадження ОМС.

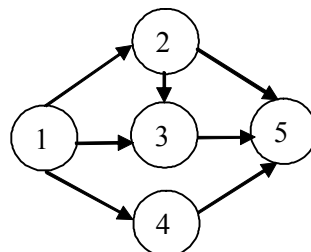
Граф 1
Онкологічний хворий



Перелік етапів та результатів

- 1 - встановлення діагнозу
- 2 - стаціонарне лікування
- 3 - стаціонарне лікування у спеціалізованому закладі
- 4 - амбулаторне лікування в районній поліклініці
- 5 - часткове одужання
- 6 - інвалідизація
- 7 - летальний кінець

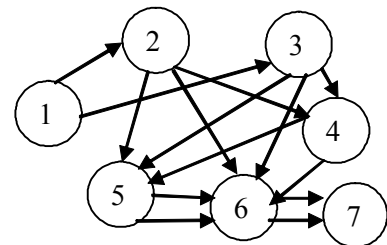
Граф 2
Хворий, що одержав травму руки



Перелік етапів та результатів лікування

- 1 - травма
- 2 - стаціонарне лікування
- 3 - амбулаторне лікування в районній поліклініці
- 4 - амбулаторне лікування в травмпункті
- 5 - часткове одужання

Граф 3
Хворий на бронхіальну астму I, II, III, IV ступенів



Перелік етапів та результатів

- 1 - встановлення діагнозу
- 2 - амбулаторне лікування в районній поліклініці
- 3 - стаціонарне лікування бронхіальної астми I, II, III, I ступенів
- 4 - курортно-оздоровча реабілітація
- 5 - часткове одужання
- 6 - інвалідизація
- 7 - летальний кінець

Рис. 2. Аналіз можливих етапів та результатів у спрощеній моделі Маркова.

З метою формалізації в представлених моделях використовувалась наступна сукупність величин: i -я зміна станів хворих, що управляється (C_i); j -я зміна станів хворих, що не управляється (U_j); k -й фармакотерапевтичний параметр або константа (P_k); n -й показник якості надання фармацевтичної допомоги (W_n). Таким чином, вказані моделі у формалізованому вигляді можна представити як множину функцій f , яка зв'язує показники C_i, U_j, P_k з W_n : $W_n = f(C_i, U_j, P_k)$.

Матриця перехідних вірогідностей для одного із адаптованих ланцюгів Маркова (граф 2) буде мати такий вигляд:

де, n – загальне число станів ($n = 5$),

$$\begin{array}{|c|c|c|c|c|c|} \hline 0 & P_{12} & P_{13} & P_{14} & 0 & \\ \hline 0 & 0 & P_{23} & 0 & P_{25} & \\ \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & \\ \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & \\ \hline 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & \\ \hline \end{array}$$

q – число етапів, що відповідають результатам ($q = 3$). Причому стан 1 повинен відповідати процесу встановлення діагнозу, а кількість станів, що будуть описувати процес надання медичної й фармацевтичної допомоги, буде дорівнювати $n - q - 1$. Матриця розмірності 5×5 , що складається з елементів p_{ij} буде матрицею перехідних станів вірогідностей. Якщо між станами i та j буде відсутня дуга в графі, то p_{ij}

буде дорівнювати нулю, крім цього, $p_{ij} \geq 0$ для всіх можливих значень i й j , та

$$\sum_{j=1}^n p_j = 1 \quad 3.$$

Слід зазначити, що результати моделювання надання хворим медичної й фармацевтичної допомоги повинні використовуватись, насамперед, для складання плану лікування.

Важливими умовами ефективного функціонування ФС МС у структурі страхового тарифу є розробка та впровадження відповідного йому фінансово-економічного забезпечення. Для цього на базі проведеного математичного моделювання необхідно побудувати більш деталізовані моделі, при дослідженні яких необхідно залучати різні методи системного, фармако-економічного аналізів тощо.

Висновки. Впровадження ФС МС в тарифну політику ОМС необхідно для раціоналізації використання обмежених ресурсів страхових фондів та організації ефективного комплексу заходів, спрямованих на збереження, поліпшення та усунення фізичних, і, як наслідок, моральних страждань людей. Формування ефективно діючої тарифної політики за умов ОМС з точки зору системного аналізу вимагає обов'язкового моделювання відповідних процесів. При розробці та впровадженні ФС МС в практику ОМС особливої уваги набувають роботи, в яких поєднані різні методи математичного моделювання (ланцюги Маркова, що управляються; теорія графів та масового обслуговування).

Література

1. Віничук С.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз. – К., 2001. – 55с.
2. Джонсон Э. Потоки в сетях // Исследование операций: В 2 т. Т.1. Методологические основы и математические методы / Под ред. Дж. Моудера, С. Элмгаби. – М., 1981. – С. 350-351, 393-441.
3. Кудрявцев А.А. Менеджмент в здравоохранении: медико-экономические стандарты и методы их анализа. – СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2004. – С. 62-82.
4. Лехан В.М., Гук А.П. Стандартизація медичної практики: від міфів до реалій // Фармацевтична Україна. – 2004. – № 10. – С. 35-39
5. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии (Планы дисперсионного анализа) / Т.А. Грошовый, Е.В. Маркова, В.А. Головкин. – К.: Вища шк., 1992. – 187 с.
6. Нагорна А.М., Степаненко А.В., Морозов А.М. Проблема якості в охороні здоров'я.- Кам'янець-Подільський: Абетка - НОВА, 2002. – 383 с.
7. Немченко А.С., Панфілова Г.Л. Методологія фарма-

- ко-економічного моделювання в дослідженні ефективності лікування та соціальної реабілітації хворих на розсіяний склероз // Клінічна фармація. – 2005. – Т.9, № 3. – С. 40-46.
8. Bailey R., Weingarten S., Lewis M. et al. Impact of Clinical Pathways and Practice Guidelines on the Management of Acute Exacerbations of Bronchial Asthma // Chest. – 1998. – Vol. 113, № 1. – P. 13-18.
9. Bilodean D., Cremieux P.-Y., Oullette P. Hospital Cost Function in a Non-Market Health Care System // The Review of Economics and Statistics. – 2000. – Vol. 82, № 3. – P. 17-20.
10. Chang P.L., Huang Sh.Ts., Hsieh L. et al. Use of the Transurethral Prostate Tong Clinical Path to Monitor Health Outcomes // The Journal of Urology. – 1997. – Vol. 157, № 2. – P. 21-24.
11. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. PVA. – 1998. – 33 p.

МЕТОДОЛОГИЯ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ МЕДИЦИНСКОГО СТАНДАРТА

А.С. Немченко, А.Л. Панфилова, О.А. Немченко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: авторами приведены результаты исследований опыта применения различных методов системного анализа проблем по медико-фармацевтическому та организационно-экономическому направлению. С позиции системного подхода в рассмотрении процессов реформирования отечественного здравоохранения представлена концептуальная модель разработки фармацевтической составляющей медицинского стандарта. В статье построены графы, которые отражают процесс оказания медицинской и фармацевтической помощи хроническим больным, которые в условиях введения обязательного медицинского страхования требуют привлечения значительных финансовых ресурсов из страховых фондов, имеющих ограниченный характер.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, тарифная политика, системный анализ, математическое моделирование.

SYSTEM ANALYSIS METHODOLOGY AND MODELING IN DETERMINATION OF PHARMACEUTICAL CONSTITUENT OF MEDICAL STANDARD

A.S. Nemchenko, H.L. Panfilova, O.A. Nemchenko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the authors presented the results of researches of experience on the use of different methods of system analysis on medical-pharmaceutical and organizational-economic problems. A conceptual model of pharmaceutical part of medical standard development is shown in the article. The given model has been created with the use of system approach at Ukrainian health protection and pharmacy reformation. The authors presented the columns, which reflect a process of medical and pharmaceutical aid providing to the chronic patients. In the conditions of obligatory medical insurance these patients require considerable financial resources from the insurance funds, which have a limited character.

Key words: pharmaceutical aid, tariff policy, system analysis, mathematical modeling.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.В. Трохимчуком

УДК 615.225.2:339.138

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НА АМБУЛАТОРНОМУ РІВНІ

© М.Л. Сятиня, В.П. Попович, Т.С. Негода

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме: проведено аналіз асортименту препаратів для лікування гіпертонічної хвороби на амбулаторному рівні, а саме з'ясована структура призначень антигіпертензивних засобів, джерела отримання інформації про лікарські препарати, а також чинники, що впливають на прийняття рішення щодо їх призначення.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, антигіпертензивні засоби.

Вступ. Проблема адекватного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) – найбільш розповсюдженого хронічного неінфекційного захворювання – залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я, незважаючи на значні досягнення у сфері діагностики, виявлення причин та наслідків підвищеного артеріального тиску (АТ) [6].

Ринок антигіпертензивних засобів в Україні значно змінився за останні роки як в кількісному, так і в якісному відношенні [4]. Нами проведено дослідження погляду лікарів і хворих на надання переваги щодо вибору призначення препаратів і виконання рекомендацій про їх застосування.

Методи дослідження. Дослідження проводились шляхом анкетування 106 лікарів поліклінічних закладів м. Києва у 2008 році. Крім того, опитано 188 хворих на гіпертонічну хворобу (93 чоловіки і 95 жінок) віком 27-85 років (в середньому 55,8 року). У 83-х із них (44,2%) гіпертонічна хвороба була єдиним захворюванням, у 105 осіб (55,8%) – поєднувалася зі стенокардією.

Для з'ясування структури призначення антигіпертензивних засобів, джерел отримання

інформації про ліки і довіри до цих джерел, а також чинників, що впливають на прийняття рішення з приводу вибору призначення того чи іншого препарату, опитали лікарів в м. Києва.

Результати й обговорення. Розподіл опитаних лікарів за посадами наведений у таблиці 1.

Лікарям було запропоновано назвати 3 антигіпертензивні препарати, які вони найчастіше призначають у своїй практиці із запропонованого переліку 17 лікарських препаратів різних груп антигіпертензивних засобів та 6 комбінованих препаратів [2].

Лікарським препаратом, який найчастіше призначали опитані лікарі, виявився клонідин (клофелін, гемітон), на який вказали 43 рази (13,6% випадків). Частота призначення інших препаратів виявилася такою: еналаприл (енап, едніт) – 13,3%; пропранолол (анаприлін) – 12,3%, ніфедипін (фенігідин, коринфар, коринфар-ретард, адалат) та адельфан (адельфан-езідрекс) – 10,8%, каптоприл (капотен) – 10,1% і гідрохлортіазид (гіпотіазид) – 4,4% випадка. Решта препаратів призначалася лікарями у менш ніж 2,5% випадків (рис.1).

Таблиця 1. Характеристика опитаних лікарів за посадами

| Посади опитаних лікарів | Кількість опитаних лікарів |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Завідувачі відділення поліклініки | 18 |
| Дільничні лікарі | 48 |
| Лікарі – кардіологи | 40 |

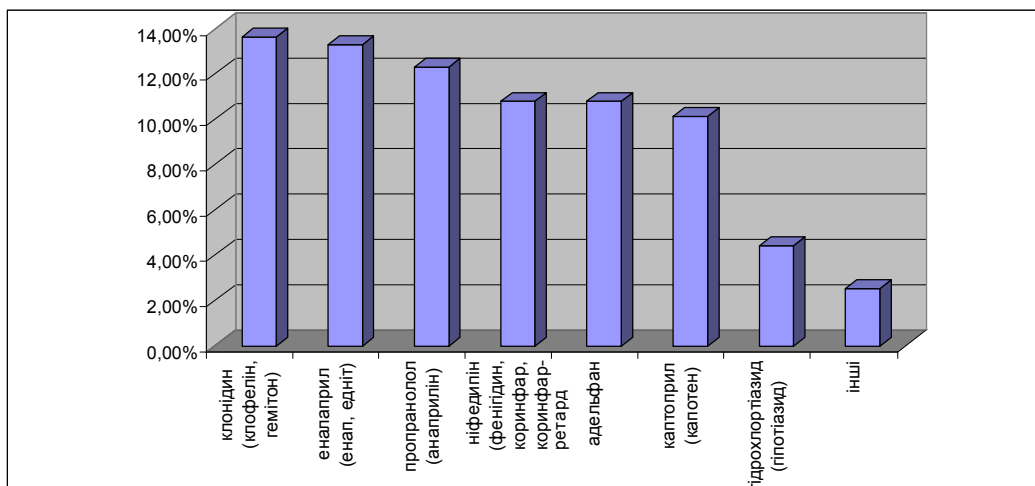


Рис. 1. Частота призначень антигіпертензивних лікарських препаратів лікарями м. Києва.

Антигіпертензивні засоби класифікують на групи (класи) [1]. У нашому дослідженні серед груп (класів) антигіпертензивних засобів найчастіше вказували на інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (25% випадків),

потім комбіновані препарати (17,4%), антагоністи кальцію (15,2%), бета-адреноблокатори (14,9%), агоністи центральних альфа-2-адренорецепторів (13,6%, представлені виключно клонідином) і діуретики (8,2%) (рис. 2).

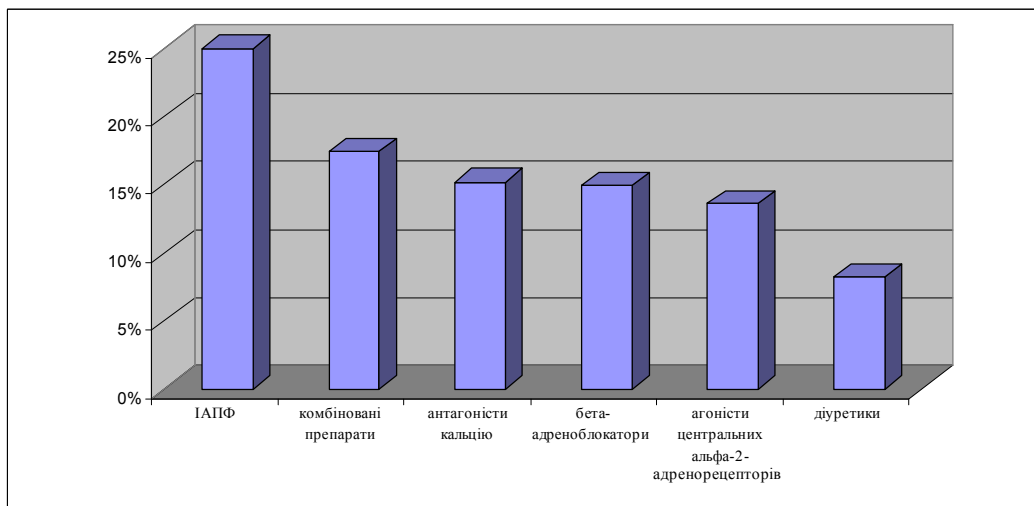


Рис. 2. Частота призначень різних груп (класів) антигіпертензивних засобів лікарями м. Кисва.

На периферичні вазодилататори, препарати раувольфії, альфа-1-адреноблокатори, блокатори рецепторів до ангіотензину II вказували в поодиноких випадках.

Більш інформативною є частотна характеристика переваг лікарів щодо вибору призначення лікарських препаратів. У дослідженні ми виходили з того, що першим лікарі називають той препарат, який призначають найчастіше, а третім – той, яким користуються рідше, ніж першим і другим, але частіше, ніж не представленими в списку [5]. Тому лікарський препарат, названий

першим, одержував 3 бали, другим – 2, третім – 1. Сума балів, набрана препаратом, ділилася на суму балів, набрану всіма перерахованими медикаментами, і виражалася у відсотках [7]. При такому підрахунку антигіпертензивним засобом, що найчастіше призначався, виявився еналаприл (15,7%), за ним слідували клонідин (15,2%), пропранолол (13%), ніфедипін (11,4%), адельфан (10,6%), каптоприл (10,5%) і гідрохлортіазид (3,3%). На частку семи найпопулярніших антигіпертензивних засобів припадало 79,7% лікарських призначень (рис.3).

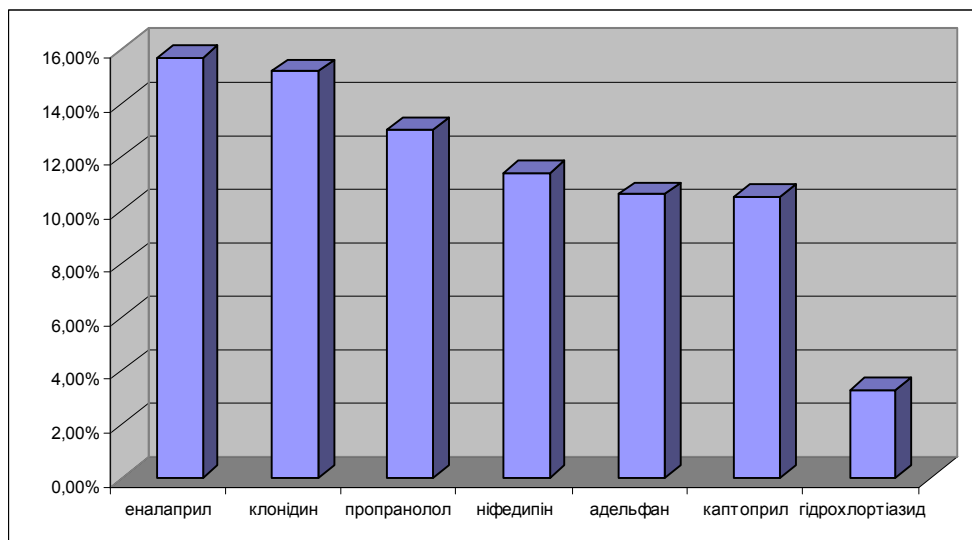


Рис. 3. Частотна характеристика переваг лікарів щодо вибору призначень лікарських препаратів.

Серед груп (класів) антигіпертензивних засобів частотна характеристика переваг лікарів виглядає таким чином: інгібітори ангіотензін перетворювального ферменту (АПФ) призначаються в 26,9% випадків, комбіновані препарати – 17,4%, агоністи центральних альфа-2-адренорецепторів – 15,2%, бета-адреноблокатори –

15,0%, антагоністи кальцію – 14,9% і діуретики – 4,4% випадків (рис. 4).

Проведений аналіз дозволяє виділити деякі переваги призначення лікарів щодо вибору антигіпертензивних засобів. Так, серед інгібіторів АПФ найчастіше призначали еналаприл та каптоприл. З бета-блокаторів лікарі найчастіше

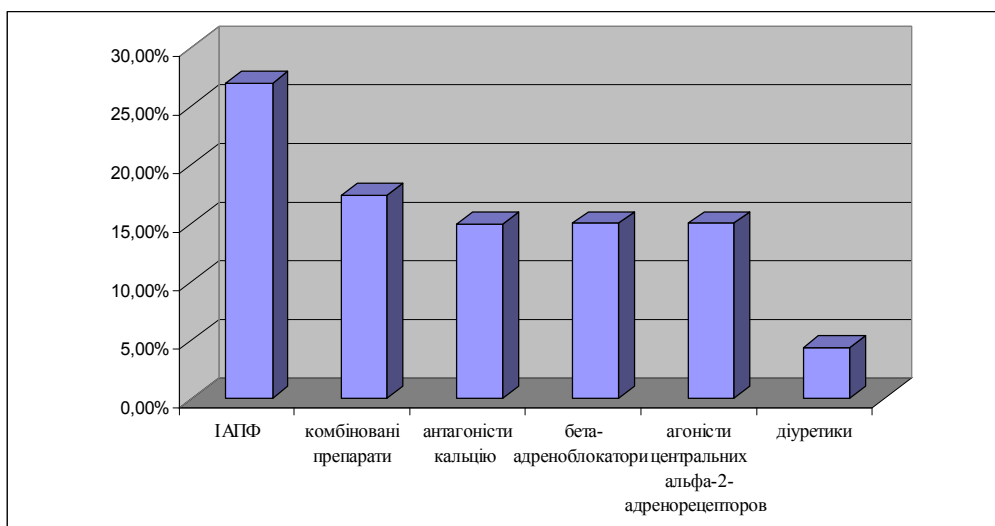


Рис. 4. Частотна характеристика переваг лікарів щодо вибору призначень груп антигіпертензивних засобів.

призначали пропранолол, а з антагоністів кальцію – ніфедипін.

Разом з тим, призначення того або іншого лікарського препарату конкретному хворому ще не означає, що пацієнт буде його приймати [3]. Ми проаналізували споживання антигіпертензивних засобів хворими на гіпертонічну хворобу. Пацієнтам пропонувалось спочатку відповідати, чи приймають вони які-небудь антигіпертензивні засоби, і якщо «так», то роблять це постійно, чи епізодично. Також з'ясували, який саме клас (групу) антигіпертензивних засобів вони приймають (тіазидові діуретики, бета-блокатори, альфа-блокатори, антагоністи кальцію або інгібітори АПФ).

Із 188 включених у дослідження хворих 15 осіб (8%) не приймали жодних медикаментів, 88 (47%) – знаходилися на монотерапії, а 85 (45%) – прий-

мали 2 препарати і більше. Відповідь на питання, чи лікуються хворі постійно, чи епізодично викликала значні труднощі у більшості опитаних. 92 особи (49%) вказали, що вони постійно приймають хоча б один антигіпертензивний препарат.

У переліку антигіпертензивних ліків, які приймали хворі, було 24 препарати, на які вказували 230 разів.

Найчастіше хворі приймали ніфедипін. Частота його приймання пацієнтами у двічі вища від частоти призначень лікарями. Характерна досить висока частота приймання хворими гідрохлортіазиду і низька – каптоприлу. В цілому в структурі антигіпертензивних препаратів, які приймали хворі, на частку антагоністів кальцію припадає 31,3%, інгібіторів АПФ – 21,3%, бета-блокаторів – 16,5%, діуретиків – 16,1%, комбінованих препаратів – 12% (рис. 5).

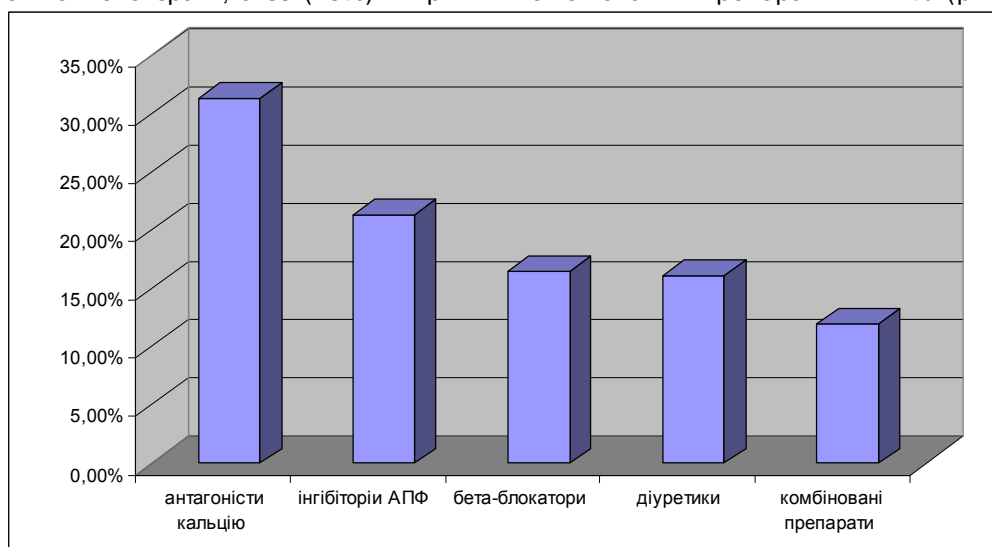


Рис. 5. Частота приймання хворими антигіпертензивних лікарських препаратів.

Результати досліджень із встановлення основних джерел отримання інформації лікарями про нові підходи до антигіпертензивної терапії і довіри до цих джерел представлені в таблиці 2. 64,2 % лікарів черпають інформацію з публікацій в медичній періодиці і більше половини опита-

них довіряють їй. Звертає на себе увагу високий потенціал довіри (56,5 %) до повідомлень працівників системи післядипломної освіти. Доповідачам на наукових конференціях довіряють менше 31,1 % лікарів.

Таблиця 2. Основні джерела отримання інформації лікарями про нові підходи до антигіпертензивної терапії і довіра до цих джерел

| Джерела інформації | Частота отримання інформації, % | Довіра до джерел інформації, % |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Рекомендації викладачів інститутів (факультетів) удосконалення лікарів | 56,5 | 72,6 |
| Повідомлення представників фармацевтичних компаній | 47,2 | 25,5 |
| Повідомлення доповідачів на наукових конференціях | 45,3 | 31,1 |
| Публікації в медичній періодиці | 64,2 | 55,7 |
| Інформація колег по роботі | 35,9 | 16 |

Серед чинників, які визначають вибір ліків для антигіпертензивної терапії (табл. 3), понад 70 % опитаних лікарів виділили власний досвід. Наступним чинником, що зумовлює вибір лікарів, виявилася вартість препаратів. Цікаво, що результати багатоцентрових рандомізованих кон-

трольованих досліджень поки не зайняли належного місця в свідомості більшості лікарів. Якщо наукові співробітники і лікарі стаціонарів відзначали цей чинник, то співробітники амбулаторної служби майже повністю його проігнорували.

Таблиця 3. Чинники, що визначають вибір лікарів при призначенні антигіпертензивної терапії

| Чинники вибору лікарів | Позитивні відповіді, % |
|---|------------------------|
| Результати багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень | 28,3 |
| Кратність застосування | 27,4 |
| Частота і спектр побічних ефектів | 22,6 |
| Вартість | 40,6 |
| Власні спостереження | 73,6 |

Висновки. Проведені нами дослідження показали, щонайчастіше серед груп антигіпертензивних засобів лікарі призначають інгібітори АПФ і комбіновані препарати, хворі приймають – антагоністи кальцію та інгібітори АПФ. Серед окремих антигіпертензивних препаратів найчастіше лікарі призначають клонідин, а хворі приймають – ніфедипін.

Більшість лікарів черпає нову інформацію з публікацій в медичній періодиці і виступів викладачів інститутів (факультетів) удосконалення лікарів. Найбільшою довірою користується інформація, яку повідомляють співробітники установ післядипломної освіти. Основними чинниками вибору лікарів щодо призначення антигіпертензивних препаратів є власні спостереження.

Література

1. Березняків І.Г. Про лікарські переваги в лікуванні артеріальної гіпертензії // Провізор. – 2000. – № 13. – С. 44-47.
2. Сидоренко Б.А., Преображенський Д.В. Діагностика й лікування артеріальної гіпертензії: Частина 2. – Москва, 2000.
3. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: Метод. посібник Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска. – К., 2002. – 101 с.
4. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Профил. заболев. и укрепл. здоровья. – 2001. – № 4. – С. 11-15.

5. Калинина А.М., Аарва П., Сырцова Л.Е., Еганян Р.А. Новые подходы к укреплению здоровья и профилактики заболеваний в первичном звене здравоохранения // Профил. заболев. и укрепл. здоровья. – 2000. – № 3. – С. 19-23.
6. Глезер М. Г., Глезер Г. А. Справочник по фармако-терапии сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Авицена, ЮНИТИ, 1996. – С. 90-102.
7. Заліська О.М. Використання методів фармако-економічної оцінки лікарських засобів в Україні: Методичні рекомендації. – Медичний університет ім. Данила Галицького. – Львів, 2002.

АНАЛИЗ АСОРТИМЕНТА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

М.Л. Сятыня, В.П. Попович, Т.С. Негода

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме: проведен анализ ассортимента препаратов для лечения гипертонической болезни на амбулаторном уровне, а именно определена структура назначений антигипертензивных средств, источники получения информации о лекарствах, а также причины, которые влияют на принятие решения об их назначениях.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, антигипертензивные средства.

ANALYSIS OF VARIETY OF PREPARATIONS FOR TREATMENT OF HYPERTENSION ON OUT-PATIENT LEVEL

M.L. Syatynya, V.P. Popovych, T.S. Nehoda

National Medical University by O.O. Bohomolets

Summary: the analysis of variety of preparations for treatment of hypertension on out-patient level is carried out, namely the structure of prescription of anti-hypertensive means, sources of reception of information on medicines as well as the reasons which influence on decision-making concerning their prescription is defined.

Key words: hypertension, anti-hypertensive drugs, diuretics.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. В.В. Трохимчуком

УДК 614.274:616-053.2].001.36

АНАЛІЗ ПРОГРАМ, ОРГАНІЗАЦІЙНО-МЕДИЧНИХ ДОКУМЕНТІВ, ФОРМУЛЯРНИХ ПЕРЕЛІКІВ, ЯКІ РЕГЛАМЕНТУЮТЬ ЛІКАРСЬКЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ

© Ю.В. Майнич, Б.Л. Парновський, О.М. Заліська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено аналіз документів, які регламентують протоколи лікування дітей, та опрацьована методика порівняльного аналізу формулярних переліків лікарських засобів для дітей.

Ключові слова: протоколи лікування, лікарські засоби для дітей, формуляр.

Вступ. Програмою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) – “Стратегія лікарських засобів на 2008-2013 рр.” (WHO’s Medicines Strategy 2008-2013) визначено напрями поліпшення лікарського забезпечення, це, зокрема, лікування дитячих захворювань. У 2007 році ВООЗ затвердила перший Зразковий перелік

основних лікарських засобів для дітей з вказанням дитячих лікарських форм [10]. За даними звіту ВООЗ (2008) “Первинна медико-санітарна допомога сьогодні актуальніша, ніж коли-небудь”, вказано, що показники смертності дітей віком до 5 років за останні 30 років значно зменшилися, проте станом на 2006 рік зареєстрована

но 9,5 млн дитячих смертей. За період 1960-2008 рр. перинатальна смертність зменшилася на 71%, малюкова – на 86%, дитяча – на 89%, материнська – на 95% [2], проте профілактика і лікування захворювань у дітей вимагає раціонального використання ліків, особливо у дитячих дозуваннях.

В Україні розглядається Концепція Державної програми “Здорова дитина” на 2008-2017 рр. (Програма), що є важливою складовою для виконання Конвенції ООН про права дитини. Важливим чинником негативного впливу на стан здоров'я дітей є інфекційні хвороби, їх кількість серед дітей віком до 18 років становить 54,25 на 1 тис. населення, зайнявши 7-ме місце в структурі захворюваності. За показником смертності дітей віком до одного року інфекційні хвороби займають четверте місце, а дітей віком до 14 років – п'яте. Найвища питома вага серед причин смертності від інфекційних хвороб належить гострим кишковим інфекціям та менінгококової інфекції. У результаті виконання Програми передбачається зниження рівня малюкової смертності на третину; зниження рівня смертності дітей підліткового віку на 20 %, згідно з рекомендаціями ВООЗ [3], хоча за останні роки в Україні спостерігається зниження показника малюкової смертності.

Триває реалізація положень “Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 рр.” (Постанова КМУ від 25.07.2003 р. № 1162) та “Національного плану розвитку системи охорони здоров'я на період до 2010 року” (Постанова КМУ від 13.06.2007 р. № 815), які передбачають розробку методик фармакоекономічного аналізу лікарських засобів та створення формулярів, які особливо актуальні для педіатричної практики. Оптимізація лікарського забезпечення дітей необхідна на основі формулярних переліків з урахуванням рекомендацій ВООЗ.

Методи дослідження. Мета роботи – провести аналіз медичних стандартів лікування дітей, які прийняті в Україні, та опрацювати алгоритм порівняльного аналізу Зразкового переліку основних лікарських засобів для дітей (ОЛЗд, 2007) та Британського національного формуляру для дітей (БНФд, 2008) і Формулярного довідника України (ФДУ, 2008) на прикладі антибактеріальних засобів та деяких препаратів, які широко використовують у педіатричній практиці. При проведенні дослідження ми застосовували бібліографічний аналіз, семантичний аналіз.

Результати й обговорення. Ми проаналізували міжнародні огляди щодо призначення антибактеріальних засобів дітям у країнах Євро-

пи, за даними Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (ISPOR).

Так, у Норвегії аналіз за 1974-2007 рр. показав, що найчастіше антибактеріальні засоби призначають дітям до 5 років [9]. В Італії 70 % дітей віком 1-2 роки отримували принаймні один курс антибіотиків за рік [8]. У Данії 50 % дітей віком до трьох років також отримували один курс антибіотиків за рік, 12 % – два і більше [6]. У Німеччині 55,8% дітей віком 2-3 роки приймали антибіотики.

У зв'язку з високою частотою призначень антибіотиків виникла необхідність застосування заходів для зменшення використання антибактеріальних засобів у дітей [7, 8, 9]. Цікавим є досвід Японії, в якій застосовували системний підхід: вакцинація, регулярні перевірки у медичних центрах та школах, створення посібників для мам, що привело до загального покращення стану здоров'я дитячого населення [1].

Наступним етапом нашого дослідження були стандарти і протоколи лікування дітей в Україні та ФДУ “Протимікробні та антигельмінтні засоби”. Слід зазначити, що на даний час прийнято 59 наказів МОЗ України щодо медичної допомоги дітям, 29 з них містять протоколи діагностики та лікування різних захворювань. Так, Наказ від 09.07.2004 р. № 354 містить протоколи лікування 21 інфекційного захворювання у дітей, у Наказі від 31.08.2004 р. № 437 наявні 10 протоколів лікування при невідкладних станах у дітей. Протоколи лікування за спеціальністю “Гастроентерологія” – Наказ від 10.08.2007 р. № 471, у них наведені рекомендовані фармакологічні групи препаратів.

Нашим завданням було провести аналіз переліків антибактеріальних засобів для дітей, які включені до переліку ОЛЗд ВООЗ та формулярних довідників України і Великої Британії.

Перший Зразковий перелік ОЛЗд налічує за міжнародною непатентованою назвою (МНН) 254 препарати, з них 26 антибіотиків. БНФд включає 805 лікарських засобів за торговими назвами, з яких 75 антибіотиків. ФДУ “Протимікробні та антигельмінтні засоби”, який затверджений Наказом від 05.09.2008 р. № 516 містить 12 антибіотиків за МНН. Результати порівняльного аналізу антибіотиків, які є у вказаних переліках залежно від кількості торгових назв та представлених лікарських форм, подано у таблиці 1.

За даними таблиці 1, можна констатувати, що у ФДУ амокцицилін представлений 18 торговими назвами в 5 лікарських формах. У БНФд включено п'ять генеричних препаратів та оригінальний, які мають такі дитячі лікарські форми: капсули, суспензія, сироп, педіатрична суспензія, сашет (дозований порошок), які відсутні

Таблиця 1. Аналіз деяких антибіотиків у Зразковому переліку ОЛЗд та формулярних довідниках України і Великої Британії

| Зразковий перелік ОЛЗд, МНН, лікарські форми | Формулярний довідник України | | Британський національний формуляр для дітей | |
|--|--|--|---|--|
| | Препарати, (кількість виробників) | Лікарські форми | Препарати, (кількість виробників) | Лікарські форми |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Амоксицилін 1) капс. 250; 500 мг 2) табл. 250; 500 мг 3) пор. 125, 250/5 мл | <i>Україна:</i> Амоксицилін тригідрат, Амоксил®, Грамокс-А, -Д; <i>Австрія:</i> Оспамокс; <i>Індія/Канада:</i> Амоксицилін (2); <i>Індія:</i> В-МОКС, Прессмокс; <i>Іран:</i> Грамокс (2) <i>Нідерланди:</i> Флемоксин Солютаб <i>Сербія:</i> Амоксицилін; <i>Словенія:</i> Хіконцил; <i>Румунія/Великобританія:</i> Амоксицилін, Амоксицилін форте; <i>Росія:</i> Амоксицилін; <i>Чехія:</i> Амоксицилін (2) | 1) капс. 250; 500 мг 2) табл. 0,125 мг; 0,25; 0,5; 1,0 г 3) табл. дисперг. 125; 250; 500 мг 4) гран. д/пригот. сусп. 100 мл (250 мг/5 мл) у фл. 5) пор. д/пригот. сусп. 250 мг/5 мл. 60; 100; 120 мл у фл. | Амоксицилін (5) Амоксил® | 1) капс. 250; 500 мг 2) сусп. 125мг/5 мл, 250 мг/5 мл 3) сироп 125/5 мл, 250/5 мл 4) педіатр. сусп. 125/1,25 мл 20 мл; 5) сашети 3г (дозований пор.) |
| Цефазолін для хірург. профіл., немовлятам, старше 1 місяця 1) пор. по 1 г | <i>Україна:</i> Цефазолін (4); <i>Білорусь:</i> Цефазоліну натр. сіль <i>Індія/США:</i> Цефазолін; <i>Індія:</i> Рефлін, Цефазолін (3); <i>Італія:</i> Тотациф; <i>Німеччина:</i> Цефазолін; <i>Росія:</i> Інацеф, Цефазолін; <i>Туреччина:</i> Цефамезин | 1) р-ну для ін. 500; 1000 мг | відсутній | |
| Цефтріаксон розглядають безпечність застосування у немовлят 1) пор д/ін 250мг; 1г (натрієва сіль) | <i>Україна:</i> Цефтріаксон (3); <i>Болгарія:</i> Терцеф®; <i>Великобританія:</i> Цефтріаксон <i>Греція:</i> Бресек; <i>Індія/Канада:</i> Цефтріаксон <i>Індія:</i> Бліцеф, Емсеф, Цефаксон, Офрамекс, Цефограм, Ксон, Цефтріаксон (2); <i>Іран:</i> Лораксон, Цефтракс; <i>Кіпр:</i> Медаксон; <i>Німеччина:</i> Цефтріаксон, Цефтріаксону натрієва сіль; <i>Португалія/Австрія:</i> Мегіон; <i>Росія:</i> Цефтріабол; <i>Румунія:</i> Цефорт; <i>Словенія:</i> Лендацин; <i>Швейцарія:</i> Роцефін; | 1) пор. д/пригот. р-ну для ін. 250; 500; 1000 мг | Цефтріаксон Роцефін® | 1) пор. д/пригот. ін. 250 мг; 1; 2 г |
| Азитроміцин тільки для лікування трахоми, дітям, старше 6 місяців 1) капс. 250; 500 мг 2) перор. р-н 200 мг/5 мл | <i>Україна:</i> Азитроміцин, Азицин (2), Азимед; <i>Бангладеш:</i> Зимакс; <i>Індія:</i> Азивок, Азином, Азо, Азитро, Азитрал, Зитрокс, Затрин (2), Азитроміцин (2); <i>Йорданія:</i> Зомакс®; <i>Канада:</i> Азитроміцин; <i>Росія:</i> Зитролід, Сумазід; <i>Сербія і Чорногорія:</i> Хемоміцин <i>США:</i> Зетамакс; <i>Туреччина/Німеччина:</i> Азро, Азитроміцин, Азитрогексал®; <i>Хорватія:</i> Суммамед® (2); <i>Чехія:</i> Азитрокс (2) | 1) табл. п/об. 125; 250; 500 мг 2) капс. 250 мг 3) пор. ліофіл. д/пригот. р-ну ін. 500мг; 1г у фл. 4) гранули з модифік. вивільн. д/пригот. сусп. 2,0г 5) пор. д/пригот. сусп. 100 мг/5мл 16,740 г з вмістом азитроміцину 400 мг | Азитроміцин Зитромакс® | 1) табл. (моногідрат геміетанолат) 250; 500 мг 2) капс. (дигідрат) 250 мг 3) сусп. (дигідрат) для розчинення з водою 200 мг/5 мл 15; 22,5; 30 мл |

Продовження табл. 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| Метронідазол 1) табл. 200; 500 мг 2) р-н ін. 500 мг в 100 мл фл 3) перор. р-н 200 мг/5 мл (бензоат) | <i>Україна:</i> ІнтезолМІ, Метронідазол(9) <i>Бангладеш:</i> Метронідазол; <i>Ізраїль:</i> Новізол; <i>Індія/Канада:</i> Метронідазол <i>Індія:</i> Метрид, Метрозол(3), Метрогіл <i>Канада:</i> Трикасайд; <i>Німеччина:</i> Метронідазол; <i>Польща:</i> Трихопол®; <i>Словенія:</i> Ефлоран; <i>Угорщина/Росія:</i> Кліон; <i>Франція:</i> Флагіл® | 1) табл. 200; 250; 400; 500 мг 2) табл. п/об. 400 мг 3) капс. 500 мг 4) р-н для інф. 0,5% 100 мл у фл. | Метроніда- зол (2) Метроліл® Флагіл® (2) | 1) табл. по 200; 400; 500 мг 2) сусп. (бензоат) 200 мг/5 мл 100 мл 3) супозит. 500 мг; 1г 4) в/в інф. 5 мг/мл 20 мл; 100 мл |

у вітчизняному ринку. Відповідно до ВООЗ Зразкового переліку ОЛЗд амоксицилін повинен бути у капсулах, порошку та таблетках у дозуванні для дітей.

Щодо цефазоліну, у ФДУ даний препарат представлений 15 торговими назвами, в БНФд відсутній, бо, за даними ВООЗ, дозволений лише для хірургічної профілактики дітям віком, старше одного місяця в одній лікарській формі. Цефтріаксон у ФДУ представлений 25 торговими назвами, в БНФд – лише оригінальний пре-

парат та один генерик, а ВООЗ розглядає питання про безпечність застосування його у немовлят.

У ФДУ азитроміцин представлений 26 торговими назвами, в БНФд – оригінальний препарат і один генерик. За рекомендаціями ВООЗ, призначення азитроміцину можливе лише для лікування трахоми дітей, старше 6 місяців.

На нашу думку, доцільно було проаналізувати препарати, які часто призначають дітям. Результати порівняння наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Аналіз деяких часто використовуваних засобів у педіатрії, які є у Зразковому переліку ОЛЗд та формулярних довідниках України, Великої Британії

| Зразковий перелік ОЛЗд, ВООЗ МНН, лікарські форми | Формулярний довідник України | | Британський національний формуляр для дітей | |
|---|---|---|--|--|
| | Препарати, (кількість виробників) | Лікарські форми | Препарати, (к-ть виробників) | Лікарські форми |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ацетилцистеїн р-н д/ін. 200 мг/мл в 10 мл амп. | <i>Україна:</i> Ацетал С, Кофацин, Ацетилцистеїн-ФС; <i>Білорусь:</i> Ацедекс; <i>Індія:</i> Ацетин; <i>Італія/Швейцарія:</i> Флуїмуцил; <i>Німеччина:</i> АЦЦ®, Ацестад; <i>Туреччина/Швейцарія:</i> Ацистеїн; <i>Туреччина:</i> Муконекс | 1) р-н д/ін. 10 % 3мл в амп. 2) пор. д/пригот. перор р-ну. 3г (100;200; 600мг) для 75; 50мл оральн. р-ну 30; 60г у фл. 3) гран. 100;200; 600мг 4) гран. д/пригот. сиропу 150мл (200мг/5мл) 60г у фл. 5) гран. 40;60г д/пригот. 4 % сиропу 6) табл. шипучі 100;200;600мг 7) табл. 100;200;600мг | Ацетилцистеїн Парволекс® | 1) р-н 200 мг/мл, амп. 10мл |
| Парацетамол 1) табл. 100; 300; 500 мг 2) перор. р-н 125 мг/5мл 3) сироп 125 мг/5мл 3) супоз. 100 мг | <i>Україна:</i> Альдолор, Коладол, Парацетамол (11); <i>Білорусь:</i> Парацетамол; <i>Великобританія/Ірландія:</i> Панадол(4); <i>Індія/Великобританія:</i> Мілістан (3) <i>Індія:</i> Парацетамол; <i>Йорданія:</i> Доломол; <i>Німеччина:</i> Гриппостад®, Калпол <i>Росія:</i> Цефекон®Д <i>Словенія:</i> Далерон; <i>США:</i> Апап; <i>Угорщина:</i> Береш Фебрилін; <i>Франція/Болгарія:</i> Рапідол; <i>Франція/Швейцарія:</i> Ефералган; | 1) табл. 200;250;325мг 2) табл. дисперг. 125;250;500мг 3) табл. шипучі 500мг 4) табл. п/о 500мг 5) табл. жувальні зі смаком малини або ананаса 60мг 6) пор. для розчин. 5 г 7) сироп 120мг/5мл 8) сироп д/перор. застос. 3 % 9) супоз. рект. 50;80;100;120; 150; 325мг 10) сусп. д/перор. застос. 100мл (120мг/5мл) 11) каплетти п/о 500мг 12) капс. 325мг | Парацетамол Перфалган | 1) табл. 500мг 2) табл. розч 500мг 3) табл. розч. 120мг 4) супозит. 60;125;250; 500мг 5) суспенз. 120мг/5мл; 250мг/5мл 6) в/в інфуз. 10мг/мл 50; 100мл |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------|---|--|-----------|---|
| Німесулід відсутній | <i>Україна:</i> Німесулід (5), Фітофарм, Найсік зі смаком (4), Ремесулід; <i>Індія/Великобританія:</i> Найсік зі смаком малини, Німесулід; <i>Індія/Канада:</i> Аліт-бебі; <i>Індія:</i> Німід®, Німегезик(2), Найз, Німесулід, Німуджет, Німулід (2), Пансулід RD; <i>Ірландія:</i> Месулід; <i>Іспанія/Італія:</i> Німесил® <i>Кіпр:</i> Апоніл; <i>Македонія:</i> Німесулід | 1) гранулят д/пригот. сусп.2 г (100мг) у пакетиках 2) табл.100мг | відсутній | |

Ацетилцистеїн у ФДУ наявний у 7 лікарських формах, в БНФд та Зразковому переліку ОЛЗд наявний лише у формі розчину для ін'єкцій по 200 мг/мл. Щодо препарату німесулід, у ФДУ він представлений 24 виробниками, у БНФд та Зразковому переліку ОЛЗд – відсутній.

Слід підкреслити, що у БНФд дозування парацетамолу наведено чітко залежно від віку та способу введення. Для немовлят, народжених на 28-32 тижні вагітності, при пероральному застосуванні призначають парацетамол у дозі 20 мг/кг як одноразова доза, потім по 10-15 мг/кг кожні 8-12 год при необхідності, максимальна доза становить 30 мг/кг/добу; для народжених після 32 тижня вагітності – по 20 мг/кг як одноразова доза, потім по 10-15 мг/кг кожні 6-8 год при необхідності, максимальна доза 60мг/кг. Для дітей віком 1-3 місяці - по 30-60 мг/кг кожні 8 год, при необхідності, по 20 мг/кг як одноразова доза кожні 6-8 год, максимальна доза 60 мг/кг/добу. Така деталізована інформація про дози у немовлят залежно від віку і ваги необхідна і для ФДУ. Лише для дітей від 6 місяців до 12 років інформація у довідниках України та Британії є практично аналогічна. Необхідно підкреслити, що відповідна деталізована інформація подана при ректальному введенні залежно від доношеності. У ФДУ відсутні ін'єкційні препарати, проте у БНФд подано інформацію про внутрішньовенне введення парацетамолу, що є на ринку Британії.

Література

1. Глобальні проблеми охорони здоров'я та зовнішня політика Японії [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : [http://www.ua.emb-japan.go.jp/J/Home-page/Komura2008_04_17/kokusaihouken-kyougyoku\(U\).doc](http://www.ua.emb-japan.go.jp/J/Home-page/Komura2008_04_17/kokusaihouken-kyougyoku(U).doc)
2. Доклад ВООЗ о состоянии здравоохранения в мире, 2008 год “Первичная медико-санитарная помощь сегодня актуальнее, чем когда-либо” [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.who.int/whr/2008/overview/ru/index.html>
3. Проект Концепції державної програми “Здорова

Результати порівняльного аналізу показали наявність у БНФд дитячих лікарських форм, які зручно дозувати та приймати немовлятам і дітям. Наприклад, амоксицилін у сашетах – дозований порошок по 3 г, ампіцилін у сиропі для розчинення з водою у дозі по 125 мг/5мл; 250 мг/5 мл у 100 мл.

Висновки. 1. Аналіз організаційно-медичних документів свідчить, що в Україні створена належна база медичної стандартизації лікування захворювань у дітей.

2. Порівняльний аналіз Зразкового переліку основних лікарських засобів для дітей, ВООЗ (2007), Британського національного формуляру для дітей (2008) та Формулярного довідника України “Протимікробні та антигельмінтні засоби” (2008) показав, що БНФд містить перелік препаратів у лікарських формах, що рекомендовані ВООЗ, та додатково у інших дитячих лікарських формах. У перелік вітчизняного формулярного довідника включено препарати всіх виробників, які представлені на ринку України, що ускладнює раціональний вибір необхідного засобу, особливо у педіатричній практиці.

3. В Україні обмежена кількість дитячих лікарських форм, тому необхідно впровадити у виробництво такі лікарські форми, як сашети – дозований порошок, суспензії та сиропи для розчинення з водою, таблетки розчинні та ін.

дитина на 2008-2017 роки” [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=8237&_tpl=prn

4. Про затвердження Формулярного довідника з використання протимікробних та антигельмінтних засобів : наказ від 05.09.2008 р. № 516 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=10975>
5. Розподіл лікарських засобів за цінovими нішами в розрізі фармакотерапевтичних груп як складова формулярної системи / А. Б. Зіменковський, Х. І. Макух,

- Т. Б. Рибак, О. Р. Левицька // Фармацевт. журн. – 2008. – № 6. – С. 13 - 18.
6. A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children / N. Thrane, F.H. Steffensen, J.T. Mortensen et al. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10223685?ordinalpos=16&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
7. British National Formulary for children, 2008. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/index.htm>
8. Resi D. Antibiotic prescription in children / D. Resi, M.

- Milandri, M.L. Moro [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/52/2/282>
9. Litleskare I. Antibiotic use in Norway / I. Litleskare, H.S. Blix, M. Rønning : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096488?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum.
10. WHO Model List of Essential Medicines for Children (July 2007) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : [http://www.who.int/childmedicines/publications/EMLc\(2\).pdf](http://www.who.int/childmedicines/publications/EMLc(2).pdf)

АНАЛИЗ ПРОГРАМ, ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕДИЦИНСКИХ ДОКУМЕНТОВ, ФОРМУЛЯРНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ

Ю.В. Майныч, Б.Л. Парновский, О.Н. Залиская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведенный анализ документов, регламентирующих протоколы лечения детей и разработана методика сравнительного анализа формулярных перечней лекарств для детей.

Ключевые слова: протоколы лечения, лекарственные средства для детей, формуляр.

ANALYSIS OF PROGRAMS, ORGANIZATIONAL-MEDICAL DOCUMENTS, FORMULARY LISTS WHICH REGULATE MEDICINAL MAINTENANCE OF CHILDREN

Yu.V. Maynych, B.L. Parnovsky, O.M. Zaliska

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: it was conducted the analysis of documents which regulate reports of treatment of children and the method of comparative analysis of medicines for children.

Key words: treatment guidelines, medicines for children, formulary.

ПРОБЛЕМИ ФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

© **А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, О.О. Суріков**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: враховуючи рекомендації ВООЗ зі створення системи раціональної фармакоterapiї, нами були визначені критерії оцінки використання ЛЗ під час лікування гастроентерологічних захворювань. Наведені заходи спрямовані на покращення раціонального використання ЛЗ та створення фармацевтичної інформаційної служби.

Ключові слова: раціональна фармакоterapia, гастроентерологічні захворювання, інформація про ЛЗ.

Вступ. Нераціональне використання лікарських засобів (ЛЗ) залишається широко розповсюдженою проблемою в системі охорони здоров'я багатьох країн, у тому числі й в Україні. Це питання має серйозні наслідки у вигляді незадовільних результатів лікування та ускладнень для пацієнтів, побічних реакцій на ЛЗ, росту резистентності до протимікробних препаратів та нераціонального використання обмежених ресурсів. У цих умовах багато країн не мають відповідальної установи, яка б займалася питанням розробки та впровадження повномасштабної програми для сприяння раціонального використання ЛЗ, нормативно-правової бази, що регулює процес відбору, призначення та використання ЛЗ й раціоналізації фармакоterapiї.

Методи дослідження. Для ознайомлення зі світовим досвідом оцінки раціональності фармакоterapiї та розробки системи раціональної фармакоterapiї ми використовували публікації ВООЗ за даним напрямком [2]. Також була проведена загальна оцінка раціональності фармакоterapiї гастроентерологічних хворих шляхом оцінки стану фармацевтичного ринку, дослідження практики призначення ЛЗ та структурою реалізації ЛЗ даної групи із аптек.

Результати та обговорення. З метою сприяння раціональному використанню ЛЗ в національних системах охорони здоров'я і фармації на місцевому, регіональному та загальнодержавному рівні ВООЗ виділяє необхідність функціонування:

– національного переліку основних лікарських засобів, який повинен бути базовим для формування інших регулюючих переліків та протоколів лікування;

– стандартних протоколів лікування, що сформовані на принципах та результатах доказової медицини з розробленою системою контролю за дотриманням даних рекомендацій;

– системи додипломної та післядипломної освіти з урахуванням умов стандартизації лікувального процесу та результатів доказової медицини [2].

Поєднання та реалізація вищезазначених заходів створює комплексний підхід щодо раціоналізації фармакоterapiї хворих в умовах обмеженості ресурсів системи охорони здоров'я.

Незважаючи на велику кількість різних рекомендацій і керівництв, в Україні, на жаль, відсутня єдина уніфікована система медичних стандартів, нема єдиних підходів і до розробки самих стандартів. Крім того, відсутні чіткі та зрозумілі критерії оцінки тактики лікування хворого лікарем. Це суттєво ускладнює захист прав та інтересів пацієнтів в конфліктних ситуаціях.

У зв'язку з тим, що загальноепідеміологічні показники інших країн неможливо екстраполювати на данні захворюваності по Україні, та враховуючи суттєву різницю в цінних показниках на ЛЗ в різних країнах, а також різні можливості держави та громадян із відшкодування їх придбання. Під час розробки системи єдиних уніфікованих медичних стандартів в Україні необхідно використовувати закордонний досвід, але з урахуванням особливостей організації надання населенню фармацевтичної й медичної допомоги. Основні затратні показники в закордонних дослідженнях напряму корелюють з вартістю госпіталізації пацієнтів, їх діагностичного обстеження та підтримкою якості життя, тоді як в країнах колишнього СРСР та Україні, зокрема основні витрати пов'язані з придбанням ЛЗ [4].

З метою оцінки раціональності фармакоterapiї в умовах функціонування формулярної системи потрібно передбачити створення комітету з оцінки використання ЛЗ, який разом із фармацевтичним підрозділом ЛПУ має нести відповідальність за правильне, безпечне та ефективно використання ЛЗ. Це досягається

шляхом створення і впровадження постійної програми моніторингу оцінки ефективного використання ЛЗ.

Для проведення оцінки раціональності використання ЛЗ при фармакотерапії, враховуючи рекомендації ВООЗ стосовно лікування гастроентерологічних хворих, нами були виділені такі критерії:

- середня кількість препаратів на одне призначення;
- відсоток призначення ЛЗ з генеричною назвою;
- відсоток прийомів з призначенням антибіотиків;
- відсоток призначень з призначенням ін'єкційних форм ЛЗ;
- відсоток призначення препаратів з переліку основних ЛЗ.

Оцінка фактичних показників призначення ЛЗ лікарями, згідно з розробленими критеріями, повинна здійснюватися відповідно до нозологічної групи захворювань та стану хворого. В умовах наявності на фармацевтичному ринку комплексних препаратів для лікування гастроентерологічних захворювань, з метою підвищення рівня комплаєнсу, кількість препаратів на одне призначення не повинна перевищувати двох. На думку спеціалістів, це дає змогу знизити рівень взаємодії між препаратами та уникнути виникнення різних побічних реакцій. З метою раціонального використання фінансових ресурсів відсоток генеричних препаратів має наближатися до 100. Враховуючи розповсюджену проблему широкого призначення та безкон-

трольного вживання антибіотиків, відсоток прийомів з призначенням антибактеріальних препаратів не повинен перевищувати 30. Ін'єкційні ЛЗ повинні використовуватися не більш ніж у 10 % випадків. Оскільки в Україні не існує формулярів ЛЗ та протоколів лікування більшості нозологій, для забезпечення обґрунтованості фармакотерапії фахівці повинні орієнтуватися переважно на Національний перелік основних ЛЗ. Відсоток призначень із застосуванням препаратів, що входять до вказаного переліку, має бути близьким до 100 відсотків.

Висновки. Система охорони здоров'я, яка прагне правильного призначення, розподілу та використання ЛЗ, має потребу в сучасній об'єктивній інформації про ЛЗ. Сьогодні на фармацевтичному ринку існує чітка тенденція до збільшення асортименту ЛЗ. Інформаційне забезпечення, що походить від виробників, не завжди буває об'єктивним, оскільки носить переважно рекламний характер, та, як правило, містить неповні данні про побічні ефекти, протипоказання та взаємодію з іншими ЛЗ. Тому лікарям та фармацевтам важко приймати рішення під час призначення ЛЗ при проведенні фармакотерапії через дефіцит інформації. В цих умовах необхідне створення широкомасштабної програми розвитку інформаційної служби з ЛЗ, яка повинна включати: створення консультативної групи з використання ЛЗ, проведення обстеження існуючих джерел інформації про ЛЗ, надання об'єктивної інформації для фахівців та пацієнтів, формування централізованої інформаційної бази за результатами даних доказової медицини.

Література

1. Безопасность лекарств. Руководство по фарм. надзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
2. Ганс В. Хогерцейль Содействие рациональному использованию лекарственных средств // Основные лекарственные средства ВОЗ и лекарственная политика – 2002 г. – С.18-19.
3. Улумбекова Г.Э. Как не утонуть в море документов? // Медицинская газета – 2005. – № 17. – С.17-20.

4. Куликов А.Ю. Научно-методические подходы к фармако-экономическим исследованиям лекарственных средств в программе ДЛО // Фармацевтический вестник. – 2006. – № 9. – С.32-36.
5. Немченко А.С., Котвицька А.А., Суриков О.О. Основні принципи впливу на виписування та раціональне використання лікарських засобів згідно зі стандартами GPP // Фарм. журнал. – 2005. – № 4. – С. 28-32.

ПРОБЛЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

А.С. Немченко, А.А. Котвицкая, А.А. Суриков

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: с учетом рекомендаций ВОЗ по созданию системы рациональной фармакотерапии нами были определены критерии оценки использования ЛС при гастроэнтерологических заболеваниях. Перечислены

мероприяття, направленные на улучшение рационального использования ЛС и создания фармацевтической информационной службы.

Ключевые слова: рациональная фармакотерапия, гастроэнтерологические заболевания, информация о ЛС.

PROBLEMS OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY SYSTEM FORMING

A.S. Nemchenko, A.A. Kotvitska, O.O. Surikov

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: on the basis of WHO recommendations on creation of a rational pharmacotherapy system the criteria of estimation of the using medications for treatment of gastroenterological diseases have been defined. Activities directed on improvement of rational using of medications have been listed. The creation of pharmaceutical informative service has been foreseen.

Key words: rational pharmacotherapy, gastroenterological diseases, information about medications.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. О.І. Тихоновим

УДК 582.681.71:548

ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ КАВУНА ТА АНАЛІЗ НОМЕНКЛАТУРИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ І БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДОБАВОК НА ЙОГО ОСНОВІ

© **Л.В. Соколова, С.В. Горобець**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: у роботі подано дані аналізу літературних і електронних джерел інформації щодо фармакологічної дії кавуна, номенклатури лікарських препаратів і біологічно активних добавок (БАД) на його основі. Наведені приклади ефективного застосування кавуна для лікування різних захворювань, для яких використовують здебільшого препарати хімічного походження. Доведено доцільність подальшого хімічного та біологічного вивчення кавуна для створення на його основі БАДів і лікарських засобів з високим вмістом відновлювальних цукрів, калію, вітамінів та пектинових речовин.

Ключові слова: кавун, лікарські препарати, фармакологічні властивості.

Вступ. Різні види кавуна є цінним джерелом біологічно активних речовин – органічних кислот, вітамінів, пектинових речовин, амінокислот. Широкий спектр фармакотерапевтичної дії рослини дозволяє застосовувати його при багатьох захворюваннях. На жаль, ця рослина знаходиться на сьогодні лише на етапі вивчення і не набула достатнього поширення в офіційній медицині [2], проте давно посідає чільне місце в народній медицині та гомеопатії. Останнім часом кавун привертає все більшу увагу науковців як в Україні, так і за її межами.

Метою нашої роботи стало узагальнення літературних і електронних джерел інформації щодо

фармакологічної дії та номенклатури препаратів і БАДів на його основі.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були літературні і електронні джерела інформації щодо переліку препаратів та біологічно-активних добавок на основі кавуна, а також фармакологічної дії на організм людини, використовуючи методи узагальнення, логістики і статистики.

Результати й обговорення. З лікувальною метою переважно використовують плід (м'якоть, шкірка) і насіння кавуна [5].

Вміст основних речовин на 100 г м'якоті кавуна становить, %: вода – 89,5-90, білок – 0,7-

1,0, загальні вуглеводи, що засвоюються – 9,2-18, моно- і дисахариди – 8,7, сахароза – 15-20, фруктоза – 7-12, глюкоза – решта, клітковина – 0,9, пектинові речовини – 0,68, жир – 0,05, зола – 0,6, сухий залишок – 9-12, органічні кислоти в перерахунку на яблучну – 0,1, калорійність м'якоті – 38 кКал, амінокислоти (аргінін, серин,

валін, ізолейцин, фенілаланін, треонін, оксилізін, цитрулін). Кавун звичайний багатий на вітаміни (каротин, тіамін (B₁), рибофлавін (B₂), піридоксин (B₆), ніацин (PP), кислота фолієва (B₉), кислота аскорбінова (C) та біофлавоноїди), а також мінеральні речовини, вміст яких наведено в таблиці 1[5].

Таблиця 1. Кількісний вміст вітамінів та мінеральних речовин в м'якоті кавуна звичайного

| Вітаміни, мг % | | Мінеральні речовини, мг % | |
|-----------------------------------|------------|---------------------------|---------|
| Каротин | 0,8 – 1 | Натрій | 16 |
| Тіамін (B ₁) | 0,049 | Кальцій | 15 - 16 |
| Рибофлавін (B ₂) | 0,03 | Магній | 24 |
| Піридоксин (B ₆) | 0,09 – 0,1 | Фосфор | 7,0 |
| Ніацин (PP) | 0,24 | Сірка | 29 |
| Кислота фолієва (B ₉) | 0,08 | Хлор | 8,3 |
| Кислота аскорбінова (C) | 4 – 12 | Залізо | 1 – 2,1 |
| Біофлавоноїди | 72 - 135 | Калій | 64 - 87 |

В 1 кг м'якоті кавуна міститься приблизно від 1 до 1,5 г заліза, за вмістом якого плоди переважають багато овочевих рослин [5].

Сік кавуна – солодка рідина з відносною густиною від 1,00 до 1,04. У кавуновому соку міститься, %: вода (89,45), органічні кислоти – яблучна (0,18), лимонна, цукри (4,24), D-фруктоза, D-глюкоза, сахароза, гліколіл, бетаїн, лікопін, пектинові речовини; вітаміни – каротин, фолієва кислота (B₉), аскорбінова кислота (C); мінеральні речовини – 0,52, азот – 1,25, жирні масла – 0,32. Забарвлення м'якоті зумовлене наявністю лікопену і каротину [5]. Також виявлені цитрулін, 3-(імідазол-1-іл)аланін, L-аланін, 2- і 4-аміномасляні кислоти, L-глутамінова кислота, L-аргінін, фосфорна кислота, яблучна кислота, етиленгліколь, бетаїн, аденін; амінокислоти (L-аспарагінову кислоту, теонін, серин, L-аланін, L-цистеїн, L-валін, L-метіонін, L-ізолейцин, лейцин, L-тирозин, L-лізин, L-гістидин, L-пролін, L-аргінін). У складі летких фракцій виявлено ацетальдегід, масляний альдегід, ізопентатал і гексал. Кавун – один з лідерів за вмістом лікопену – дуже сильного антиоксиданту [1,7].

Насіння кавуна містить до 50 % олії, за фізико-хімічними властивостями схожої на мигдальну, танін, алкалоїди. В екстракті насіння є фермент уреаза, сліди ефірної олії [5].

Фармакологічна дія. І.М. Фефер і співавт. (1954) показали, що водні витяги із оболонки ядер насіння кавуна, а також олія із його насіння, паралізують стрічкових і круглих кишкових глистів, причому ця дія виражена сильніше, ніж у насіння гарбуза [6].

Пектинові речовини і клітковина кавуна активізують життєдіяльність корисної мікрофлори кишечника і синтез кишковими бактеріями вітамінів, сприяє кращому перетравленню харчових мас, виведенню з організму рідини і надлишку холестерину, збільшує перистальтику ки-

шечнику, не викликаючи метеоризму, має послаблювальну дію [6].

Незважаючи на вміст великої кількості води, лужних речовин і сильну сечогінну дію, кавун при цьому не знижує рівень цукру в крові, не подразнює нирки і сечовивідні шляхи. Лужні сполуки м'якоті кавуна також сприяють регулюванню кислотно-лужної рівноваги в організмі, тому його рекомендують при ацидозах різного походження. При олужненні сечі солі кальцію і сечової кислоти, урати, оксалати переходять в більш розчинний стан, тим самим запобігають утворенню піску і каменів у нирках та сечовому міхурі [5].

Важливою біологічно активною речовиною кавуна є фолієва кислота з легкозасвоюваним органічним залізом (1 г/кг м'якоті), вона бере участь в кровотворенні, а разом із аскорбіновою кислотою має антисклеротичну дію [3, 5, 6].

Добре відома сечогінна дія кавуна: його рекомендують їсти при набряках, пов'язаних із захворюваннями серцево-судинної системи й нирок. Сечогінним засобом служить також відвар свіжих кавунових шкірок. При хворобах печінки кавуновий сік не тільки сприяє виведенню з організму рідини, але й живить тканину печінки легкозасвоюваними цукрами [1].

Вміст у м'якоті кавуна цукрів і води обумовлює застосування кавуна при хронічних і гострих захворюваннях печінки, ендогенних й екзогенних, виробничих і медикаментозних інтоксикаціях. Кавун застосовують також при ожирінні, атеросклерозі, гіпертонії, артриті, цукровому діабеті (з урахуванням добової норми вживання цукру) й необхідності голодування за показаннями в ході лікування [1].

Кавун використовують з лікувальною метою при захворюваннях крові і кровотворних органів, наслідках променевої терапії, при алкогольному цирозі печінки, цирозі, хворобі Бот-

кіна, хронічному холециститі, жовчо- і сечокам'яній хворобах, в'ялому травленні [5].

Оптимальний вміст цинку й селену в кавуні нормалізує діяльність передміхурової залози, перешкоджаючи запаленню простати (простатит), поліпшує сперматогенез. Вживання кавуна сприяє швидкому загоєнню ран, опіків, прискоренню росту й відновленню здорового волосся, нігтів, м'язів. У сполученні з високою концентрацією олеїнової кислоти, стимулює вироблення простагландинів, тим самим поліпшуючи обмін речовин і зменшуючи вугрову висипку. Знижує ймовірність захворювань на рак і зводить практично до нуля ризик переходу аденоми простати у злоякісну пухлину. Свіжий кавун використовують при гарячкових станах для зменшення спраги. М'якоть кавуна, сік і відвар шкірок рекомендують при пізніх токсикозах вагітних, анемії, кардіоваскулярній патології, сечокам'яній хворобі, атонії кишечника у вагітних. Шкірку кавуна свіжу (зелену) і сушену застосовують для лікування колітів у дітей [9].

Олія з насіння кавуна, що містить лінолеву, ліноленову й пальмітинову кислоти, може з успіхом замінити медичну мигдальну олію. Олія насіння кавуна, маючи всі властивості гарбузової олії, має ще додаткові тільки йому властиві якості, а саме:

– змінюючи фізико-хімічний склад сечі, усуває причину утворення каменів, запобігаючи розвитку незворотних змін у нирках;

– розчиняє й вимиває слиз;

– позитивно впливає на зняття запальних процесів у сечовивідній системі й нормалізацію кислотно-лужного балансу;

– сприяє переходу сечової кислоти із тканин у кров і підсилює виведення її нирками, запобігає утворенню нових каменів [8].

Протипоказами для застосування кавуна є захворювання серця з порушенням кровообігу і тенденцією до затримки води, загострення виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, гострих шлунково-кишкових розладів (ентерити, коліти та ін.), а також при утворенні сечових конкрементів, котрі супроводжуються виділенням фосфатів у лужному середовищі [5].

Лікарські препарати та БАДи. Різні види кавуна входять до складу різноманітних лікарських засобів і біологічно активних добавок. Зокрема, *Citrullus colocynthis* входить до складу ряду гомеопатичних препаратів, а *Citrullus vulgaris* до БАДів, які представлені в таблиці 2. Більшість із них комплексні гомеопатичні препарати, котрі мають протизапальну, сечогінну, знеболювальну, спазмолітичну, регенерувальну, дезінтоксикаційну дію, а також 100 % олія насіння кавуна має

Таблиця 2. Лікарські препарати та БАДи на основі кавуна

| № за/п | Назва лікарського засобу, БАД | Склад | Виробник | Фармакологічна дія |
|--------|----------------------------------|---------------------------------|-----------|--|
| 1 | Рабіол (капсули) | Олія насіння кавуна 100 % | Росія | Загальнозміцнювальна, нефропротекторна |
| 2 | Діурес-Формула (капсули) | Комплексний препарат | США | Протинабрякова, сечогінна, протизапальна |
| 3 | Nursamel oti compositum (краплі) | Комплексний гомеопатичний засіб | Італія | Зменшує запалення за ходом нервів |
| 4 | Berberis-Homaccord (краплі) | Комплексний гомеопатичний засіб | Німеччина | Регулює тонус сечо- і жовчовивідних шляхів |
| 5 | Discus compositum (краплі) | Комплексний гомеопатичний засіб | Німеччина | Протизапальна, знеболювальна, спазмолітична, регенерувальна, седативна |
| 6 | Nux vomica-Homaccord (краплі) | Комплексний гомеопатичний засіб | Німеччина | Спазмолітична, протизапальна, жовчогінна |
| 7 | Hereel (таблетки) | Комплексний гомеопатичний засіб | Німеччина | Протизапальна, спазмолітична, жовчогінна, гепатопротекторна, дезінтоксикаційна |

загальнозміцнювальну, нефропротекторну дію, і капсули БАД – протинабрякову, сечогінну дію [8,4].

Висновки. Таким чином, кавун є цінним джерелом біологічно активних речовин, що володіє широким спектром фармакотерапевтичної дії і дозволяє застосовувати його при багатьох захворюваннях. Номенклатура лікарських препа-

ратів і БАД на основі кавуна є досить обмеженою; лікувальні властивості кавуна не використовуються науковою медициною в повному обсязі. Тому доцільність подальшого хімічного та біологічного вивчення кавуна для створення на його основі високоєфективних лікарських засобів є незаперечною.

Література

1. Иванов С. Рецепты природы (применение лекарственных растений). – Кн. Спб., 1992.
2. Компендиум 2007 - лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – Київ: Морион, 2007. – 520 с.
3. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник /За ред. А.М. Гродзінського. – К.: Видавництво “Українська Радянська Енциклопедія” ім. М.П. Бажана, 1992. – 273 с.
4. Справочное пособие для провизора “Комплексные антигемотоксические препараты”. – Каскад-Медикал., 2005. – 156 с.
5. Фармазюк В.И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений: Культурные и дикорастущие растения в практической медицине / Под ред. Н.П. Максютинной. – К.: Издательство А.С.К., 2003. – 792 с.
6. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства.- Киев „Колос”, „ИТЭМ”, 1993. – 384 с.
7. Parsons J. (June 5, 2002). Gardening Column: Watermelons. Texas Cooperative Extension of the Texas A&M University System. Jul. 17, 2005.
8. www.vitalain.ru
9. <http://plant.astrakhan.ws/arbuz.php>

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АРБУЗА И АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК НА ЕГО ОСНОВЕ

Л.В. Соколова, С.В. Горобец

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: в работе приведены результаты анализа литературных и электронных источников информации относительно фармакологического действия арбуза и номенклатуры лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) на его основе. Приведены примеры эффективного применения арбуза для лечения разных заболеваний, при которых используют в основном препараты химического происхождения. Доказана целесообразность детального химического и биологического изучения арбуза для создания на его основе БАДов и лекарственных средств с высоким содержанием восстанавливающих сахаров, калия, витаминов и пектиновых веществ.

Ключевые слова: арбуз, лекарственные препараты, фармакологические свойства.

PHARMACOLOGICAL INFLUENCE OF WATER-MELON, ANALYSIS OF DRUG NOMENCLATURE AND BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIONS ON ITS BASIS

L.V. Sokolova, S.V. Horobets

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the results of literary and E-sources analysis about the pharmacological influence of water-melon and drug nomenclature and biologically active additions on its basis are represented in the work. The examples of effective using water-melon for curing different diseases which are usually cured with chemical drugs are also mentioned here. Expediency of further chemical and biological study of water-melon for creating biologically active additions and other medications with high maintenance of regenerative sugars, potassium, vitamins and pectin matters is proved.

Key words: water-melon, medication, pharmacological properties.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 615.322 : 615.453.6

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ НАСТОЙКИ КАШТАНУ КІНСЬКОГО

©Л.М. Малоштан, А.О. Башура, Н.П. Половко, І.Г. Пересадыко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено вивчення деяких видів специфічної активності настойки каштану кінського, а саме її вплив на швидкість згортання крові та на судинну проникність. Встановлено, що настойка каштану кінського в досліджуваній дозі вірогідно збільшує час згортання крові порівняно з контролем. Доведено, що настойка каштану кінського має судиннозміцнювальну дію.

Ключові слова: настойка каштану кінського.

Вступ. Проблема лікування серцево-судинних захворювань актуальна як в Україні, так й у всьому світі. Перспективним напрямком пошуку нових лікарських препаратів є дослідження субстанцій рослинного походження та створення на їх основі конкурентоспроможних та безпечних лікарських засобів [11, 12].

Каштан кінський досить широко використовується в науковій та народній медицині. Біологічна дія каштану кінського зумовлена наявністю флавоноїдів, тритерпенових сапонінів, оксикумаринів, дубильних речовин, стеринів, вітамінів, жирів та інших сполук, та полягає в тому, що він знижує крихкість та проникність капілярів, підвищує тонус венозних судин, прискорює кровотік у венах, що попереджує утворення тромбозу, сприяє покращенню мікроциркуляції, володіє вираженими протизапальними властивостями [1-5, 8-10].

Численні експериментальні дослідження дозволили рекомендувати препарати з каштану кінського до широкого застосування в медицині. Їх використовують для лікування та профілактики різноманітних судинних захворюваннях, післяопераційних тромбозів, запалення, тромбоемболій, посттравматичних набряків [9,10]. Фармацевтичною промисловістю випускається цілий ряд лікарських препаратів, які містять витяжки з різноманітних вегетативних органів каштану кінського. Однак на сьогодні в Україні немає препаратів на основі листя каштану кінського. Тому метою нашої роботи було вивчення фармакологічної антикоагулянтної активності, а саме впливу на швидкість згортання крові та судинну проникність настойки каштану кінського, розробленої кафедрою косметології й ароматології НФаУ.

Експериментальні зразки настоек готували методом мацерації за такою технологією: розраховану кількість сировини поміщали в скляну емність з притертою пробкою, заливали розра-

хованою кількістю екстрагенту (з врахуванням коефіцієнта поглинання сировини) і настоювали при періодичному струшуванні протягом 7-ми діб при кімнатній температурі. Після закінчення зазначеного часу одержані настойки відстоювали протягом 72 год при температурі $8(\pm 2)^\circ\text{C}$ з метою вивільнення від баластних речовин. Готові настойки фільтрували через бязь.

Як препарат порівняння використовували аналог за походженням та фармакологічною дією таблетки "Ескузан" (Aescisan 20 Jenapharm Німеччина), що містять по 250 мг сухого екстракту (20 мг есцину).

Методи дослідження. Вивчення впливу 40 % настойки каштану кінського на швидкість згортання крові проводили за методом Альтгаузена (in vitro). Даний метод є одним із широко застосовуваних у клінічній практиці й заснований на визначенні часу спонтанної появи перших ниток фібрину в цільній крові. На ретельно промите й сухе скло наносили 2-3 краплі крові, потім через кожні півхвилини проводили через кров скарифікатором, поки за голкою не потягнеться перша нитка фібрину.

Настойку каштану кінського попередньо давали тваринам в дозі 3 мл/кг протягом трьох днів. Препаратом порівняння служив ескузан у дозі 3 кап./кг.

За даними літератури, каштан кінський впливає на мікроциркуляцію капілярів крові та кровотік у дрібних судинах, тому наступним кроком було вивчення впливу настойки каштану кінського на судинну проникність; яку вивчали на щурах масою 200 – 250 г. За дві години до експерименту дослідній групі тварин (по 6 у групі) перорально вводили настойку каштану кінського в дозі 3 мл/кг. Контрольна група одержувала еквівалентну кількість очищеної води.

Щурів наркотизували, вводячи внутрішньочеревино барбітаміл у дозі 60 мг/кг маси тва-

рини. Шерсть в ділянці живота ретельно вистригали. У стегнову вену вводили 1 % розчин трипанового синього з розрахунку 2 мл/кг маси тіла. Для підвищення проникності судин використали різні флогогенні агенти: формалін, білок і ксилол, які вводили підшкірно в ділянку живота через 10 хв після введення барвника.

Таблиця 1. Вплив настойки каштану кінського на швидкість згортання крові (сек¹) in vitro

| Контроль | Настойка каштану кінського, доза 3 мл/кг | Ескузан, доза 3 кап./кг |
|-------------|--|-------------------------|
| 265,5±13,96 | 322,7±5,18* | 312,5±7,13 |

Примітка. * – вірогідно порівняно з контролем.

Як свідчать результати дослідження, настойка каштану кінського в досліджуваній дозі вірогідно збільшує час згортання крові, порівняно з контролем, та не поступається за активністю референт-препарату “Ескузан”. Тому можна зробити висновок, що настойка є перспективною для подальшого вивчення як антикоагулянтного засобу.

Одним з механізмів розвитку запального набряку є збільшення проникності судин [6]. У

Оцінку судинозмінювальної дії проводили за різницею в часі зафарбовування папул у контрольних і дослідних тварин.

Результати й обговорення. Результати експериментального дослідження антикоагулянтної активності настойки каштану кінського наведені в таблиці 1.

зв'язку із цим, становило значний інтерес вивчити вплив настойки каштану кінського на проникність судинної стінки.

Оцінку судинозміцнювальної дії проводили за різницею в часі зафарбовування папул у контрольних і дослідних тварин. Результати вивчення впливу настойки каштану кінського на судинну проникність наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив настойки каштану кінського на капілярну проникність

| Досліджувана група | Час зафарбовування папул, хв | | |
|----------------------------|------------------------------|------------|------------|
| | Флогогенні речовини | | |
| | білок | формалін | ксилол |
| Контроль | 4,09±0,24 | 6,33±0,17 | 4,64±0,095 |
| Настойка каштану кінського | 5,73±0,12* | 9,52±0,13* | 5,52±0,12* |
| Різниця | 1,64 | 3,19 | 0,88 |
| Ескузан | 5,13±0,10* | 8,65±0,22* | 5,29±0,11* |
| Різниця | 1,13 | 2,32 | 0,69 |

Примітка: * – відхилення вірогідно стосовно контролю.

Як видно з даних таблиці 2, стан судинної проникності в контрольній групі характеризували такі дані: найшвидше зафарбовувалися ділянка шкіри, де було уведено білок (4,09 хв); пізніше зафарбовувалися ділянка шкіри в місці введення ксилолу (4,64 хв), потім – формалінова (6,33 хв) папула.

У дослідній групі спостерігалось зменшення судинної проникності, викликані всіма флогогенними речовинами. Найбільш виражений судиннозміцнювальний ефект настойки каштану кінського проявляла в експерименті з формаліном, де фарбування папули було в 1,5 раза повільніше, порівняно з контрольною групою, у

групі з білком – в 1,4 раза, із ксилолом – в 1,02 раза порівняно з контролем.

Таким чином, можна зробити висновок, що настойка каштану кінського має судиннозміцнювальну дію, зменшуючи майже в 1,5 раза судинну проникність на тлі формалінового флогогента.

Висновки. Експериментально встановлено, що настойка каштану кінського в досліджуваній дозі вірогідно збільшує час згортання крові порівняно з контролем.

В результаті експерименту встановлено, що настойка каштану кінського має судиннозміцнювальну дію, зменшуючи майже в 1,5 раза судинну проникність.

Література

1. Киселева Т.Л. Конский каштан обыкновенный // Медпомощь.– 1995.– № 8.– С. 54-57.
2. Кумарины *Aesculus Hippocastanum* L. / Н.Ф. Комиссаренко, А.И. Деркач, С.Н. Комиссаренко и др. // Растительные ресурсы.– 1994.– № 3.– С. 53-59.
3. Куцик Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (*Aesculus Hippocastanum*). Аналитический обзор // Провизор.– 2002.– № 4.– С. 28–32.
4. Куцик Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (*Aesculus Hippocastanum*). Аналитический обзор // Провизор. – 2002. – № 5. – С. 31–33.
5. Куцик Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский (*Aesculus Hippocastanum*). Аналитический обзор // Провизор.– 2002.– № 6.– С. 27-30.
6. Кириенко А.И., Григорян Р.А. Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Consilium medicum*. – 2000. – Т.2, № 4. – С. 15-19.
7. Лекарственные препараты Украины / Под ред. В.П. Черних, И.А. Зупанца.– Х.: НФаУ, “Золотые страницы”, 2005.– 512 с.
8. Ответственное самолечение. Справочник безрецептурных препаратов. / Под. ред. И.А. Зупанца, И.С. Чекмана.– К.: “Фармацевт Практик”, 2005.– 223 с.
9. Пересадько І.Г., Загайко А.Л., Половко Н.П. Дослідження гіполіпідемічної та антиоксидантної активності листя каштану кінського // Клініч. фармація.– 2004.– Т. 8, № 4.– С. 50-53.
10. Спиридонов В.Н. Химическое изучение и получение растительных препаратов вентонизирующего и гепатотропного действия на основе полифенолов и некоторых других соединений: Автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук.– Х., 1987.– 36 с.
11. Akbar S. Herbal drugs in perspective // *Hamdard*. – 1999. – Vol. 29, № 3.- P. 43-48.
12. Eltge M. // *Europ. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol.112. – P. 211-224.
13. Manaka Y.L. *Acupunctur. Japan.* Adawara, 2000. – 350 p.
14. Savarini V., Melo G.S., Scalabrini P. et al. // *Digestion*. – 2004. – Vol. 37. – P. 103-109.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАСТОЙКИ КАШТАНА КОНСКОГО

Л.Н. Малоштан, А.А. Башура, Н.П. Половко, И. Г. Пересадько

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено изучение некоторых видов специфической активности настойки каштана конского, а именно ее влияние на скорость свертывания крови и на сосудистую проницаемость. Установлено, что настойка каштана конского в исследуемой дозе достоверно увеличивает время свертывания крови в сравнении с контролем. Доказано, что настойка каштана конского владеет сосудодукрепляющим действием.

Ключевые слова: настойка каштана конского.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF CHESTNUT TINCTURE

L.M. Maloshtan, A.O. Bashura, N.P. Polovko, I.H. Peresadko

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: it has been carried out the study of some kinds of specific activity of chestnut leaves tincture in particular, its influence on speed of blood coagulation and on vascular permeability. It has been established that chestnut leaves tincture in a researched dose increases authentically the time of blood coagulation in comparison to control. It has been proved that chestnut leaves tincture has vascular-roborant action.

Key words: tincture of chestnut leaves.

Рекомендована д-м біол. наук, проф. І.М. Кліщем

УДК 615: 547. 857.4

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ 7,8-ДИЗАМІЩЕНИХ-3-МЕТИЛКСАНТИНУ

©І.В. Кіреєв, Б.А. Самура

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено експериментальне дослідження антипсихотичної і психостимулювальної активності синтезованих 7,8-дизаміщених-3-метилксантину за тестом взаємодії з барбітуратами. Встановлено, що більшість досліджуваних речовин потенціюють снодійну дію етамінал натрію. Найбільшу антипсихотичну активність було виявлено у сполуки 67 – 3-метил-7- γ -хлорбутеніл-8-піперазиноксантин, яка в дозі 8 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 115 % ($p < 0,05$). Психостимулювальну активність виявила сполука 37 – 3-метил-7-гептил-8-піперидиноаміноксантин, під дією якої барбітуровий сон зменшився на 34,1%.

Ключові слова: 7,8-дизаміщені-3-метилксантину, антипсихотична активність, психостимулювальна активність.

Вступ. Наприкінці 70-х років ХХ сторіччя в медичну практику були впроваджені антипсихотичні засоби, які в психіатрії зробили революційні зміни в лікуванні різноманітних неврологічних порушень психомоторного збудження у хворих на шизофренію, а також у хворих із хронічними параноїдними і галюцінаторно-параноїдними станами, психотичними розладами і невротами, які супроводжуються ажіотажними розладами нервової системи [14, 15]. Антипсихотичні препарати здатні проявляти заспокійливу, протиблювотну дію, зменшують афективну напругу, відчуття страху, агресивності, посилюють дію снодійних, наркотиків, анагетиків та інші [1, 4, 5].

Антипсихотична дія пов'язана з нейрохімічними механізмами: пригніченням хеморецепторної пускової зони продовгуватого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, препарати можуть блокувати серотонінові та дофамінові D_2 -рецептори. Встановлено, що відсутність A_1 -підтипу центральних рецепторів аденозину посилює агресивність мишей, викликає нейропротекторний ефект у новонароджених тварин та призводить до підвищення больової чутливості, а відсутність A_{2A} -рецепторів супроводжується нейропротекторним ефектом [5, 7, 10].

Встановлено, що антагоністи рецепторів A_{2A} -підтипу викликають позитивний ефект при локомоторних порушеннях, в тому числі й при експериментальному паркінсонізмі [11, 12]. Відзначено зниження нейротоксичності СО у мишей з дефіцитом A_3 -рецепторів. На моделі фокальної ішемії мозку, викликаній перев'язуванням середньої артерії, показано, що дефіцит A_{2A} -рецепторів супроводжується зменшенням

розмірів інфаркту мозку і менш вираженими неврологічними порушеннями. Обговорені перспективи розробки лікарських препаратів, які проявляють властивості модуляторів рецепторів аденозину [9, 16].

У проведених раніше дослідженнях серед похідних ксантину вперше були синтезовані нові заміщені 3-метилксантину, а проведений фармакологічний скринінг сприяв виявленню сполук, які пригнічують вплив на агрегацію тромбоцитів, а за деяким параметрам значно перевищували антиагрегантну дію пентоксифіліну [6,13].

Незважаючи на їх ефективність, антипсихотичні препарати проявляють такі побічні ефекти: сонливість, пригнічення, поганий настрій, підвищення судомної активності. В похилому віці розвиваються екстрапірамідні розлади: пароксизмальні дискінезії, паркінсонізм, порушення серцевого ритму, артеріальна гіпертонія, ортостатичний колапс та інші. Спроби уникнути небажаних побічних ефектів шляхом використання малих доз препаратів призводить до розвитку терапевтичної резистентності, вторинної негативної симптоматики, що погіршує реабілітацію [7].

На сьогодні актуальною проблемою психофармакології є пошук нових речовин, які виявляють антипсихотичну активність. На підставі результатів прогнозу видів активності, виконаного за допомогою комп'ютерних програм "ОРАКУЛ", доцільно було вивчити вплив 7,8-дизаміщених-3-метилксантину на функціональний стан центральної нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами.

Метою дослідження є вивчення залежності антипсихотичної та психостимулювальної дії від

хімічної структури при вивченні взаємодії 7,8-дизаміщених-3-метилксантину з барбітуратами.

Робота виконана в рамках програми науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету із проблеми "Створення нових лікарських препаратів" (№ державної реєстрації 0198U007008).

Методи дослідження. Вивчення взаємодії 7,8-дизаміщених-3-метилксантину з барбітуратами проведено на білих щурах лінії Вістар масою 140-180 г по сім тварин в кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньочеревно вводили етамінал натрію в дозі 30 мг/кг і тривалість сну в цій групі щурів приймали за 100 %. Досліджувані речовини вводили внутрішньочеревно в дозі 0,05 ЛД₅₀. Перегодя 30 хв щурам внутрішньочеревно вводили етамінал натрію в дозі

30 мг/кг. Про тривалість барбітурового сну судили за часом, протягом якого щурі знаходились в боковому положенні з моменту втрати рефлексу перевертання [2, 8]. Препаратами порівняння слідували аміназин в ефективній дозі 5 мг/кг та кофеїн-бензоат натрію в дозі 10 мг/кг.

Дані експериментальних досліджень обчислювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики за t-критерієм Стюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000" та електронних таблиць Excel [3].

Результати й обговорення. Аналіз приведених результатів (табл. 1) показує, що більшість 7,8-дизаміщених 3-метилксантину (спол. 1-88) збільшують тривалість снодійного ефекту барбітуратів на 6,6-115 % , а деякі речовини проявили антагонізм до дії етамінал натрію.

Таблиця 1. Взаємодія 7,8-дизаміщених 3-метилксантину з барбітуратами (n=7)

| Спол. № | Доза мг/кг | Тривалість сну | | Спол. № | Доза мг/кг | Тривалість сну | |
|------------|------------|----------------|-----------------|------------|------------|----------------|-----------------|
| | | M ± m, хв | У % до контролю | | | M ± m, хв | У % до контролю |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | 27,3 | 100,3±5,9 | 94,6 | 46 | 22,6 | 127,9±4,8* | 130,0 |
| 2 | 26,5 | 136,7±3,4* | 128,9 | 47 | 20,8 | 81,5±5,3 | 82,8 |
| 3 | 22,9 | 105,1±7,2 | 99,2 | 48 | 18,5 | 150,6±6,8* | 153,1 |
| 4 | 23,8 | 150,6±3,1* | 142,1 | 49 | 33,6 | 91,4±7,2 | 92,9 |
| 5 | 23,0 | 140,1±5,2* | 132,2 | Контроль – | | 98,4±8,4 | 100 |
| 6 | 18,9 | 137,4±6,9 | 129,6 | 50 | 21,8 | 151,8±9,2* | 148,1 |
| 7 | 17,3 | 166,9±8,2* | 157,5 | 51 | 5,9 | 162,4±10,3* | 158,4 |
| Контроль – | | 106,0±6,1 | 100 | 52 | 4,1 | 72,8±8,1* | 71,0 |
| 8 | 11,3 | 119,7±6,7 | 115,7 | 53 | 10,0 | 126,7±9,2 | 123,6 |
| 9 | 11,9 | 156,0±5,4* | 150,7 | 54 | 3,9 | 112,6±7,9 | 109,9 |
| 10 | 14,6 | 142,0±5,3* | 137,2 | 55 | 16,8 | 120,5±7,1 | 117,6 |
| 11 | 18,1 | 141,6±4,6* | 136,8 | 56 | 57,0 | 136,8±8,8 | 133,5 |
| 12 | 20,6 | 103,1±3,4 | 99,6 | Контроль | | 102,5±7,2 | 100 |
| 13 | 22,8 | 197,4±9,5* | 190,7 | 57 | 42,7 | 162,5±9,1* | 172,3 |
| 14 | 26,8 | 135,7±7,1* | 131,1 | 58 | 22,4 | 181,9±11,2* | 192,9 |
| Контроль – | | 103,5±5,3 | 100 | 59 | 35,8 | 174,7±10,5* | 185,3 |
| 15 | 24,9 | 128,7±4,1 | 118,4 | 60 | 20,6 | 190,4±12,4* | 201,9 |
| 16 | 27,4 | 119,6±5,5 | 110,0 | 61 | 9,9 | 82,1±7,2 | 87,1 |
| 17 | 24,5 | 141,7±7,7* | 130,4 | 62 | 13,2 | 85,2±7,7 | 90,4 |
| 18 | 30,5 | 72,6±8,0* | 66,8 | 63 | 13,9 | 90,1±6,1 | 95,6 |
| 19 | 27,5 | 119,1±4,5 | 109,6 | Контроль – | | 94,3±6,3 | 100 |
| 20 | 29,2 | 128,0±6,1 | 117,8 | 64 | 12,0 | 132,9±6,8* | 143,7 |
| 21 | 33,8 | 92,6±5,3 | 85,2 | 65 | 11,8 | 156,1±7,4* | 168,8 |
| Контроль – | | 108,7±4,6 | 100 | 66 | 10,4 | 177,6±90,1* | 192,0 |
| 22 | 36,3 | 136,3±5,6 | 130,9 | 67 | 8,0 | 198,9±10,4** | 215,0 |
| 23 | 25,5 | 150,9±7,2* | 145,0 | 68 | 5,2 | 139,2±8,3* | 150,5 |
| 24 | 27,5 | 130,9±6,8 | 125,7 | 69 | 14,3 | 142,5±9,1* | 154,1 |
| 25 | 30,0 | 171,2±4,3* | 164,5 | 70 | 12,6 | 160,4±9,6* | 173,4 |
| 26 | 20,0 | 78,6±5,9* | 75,5 | Контроль – | | 92,5±5,9 | 100 |
| 27 | 27,9 | 114,4±6,1 | 109,9 | 71 | 12,7 | 153,5±7,3* | 168,7 |
| 28 | 24,6 | 101,4±5,6 | 97,4 | 72 | 15,6 | 175,9±9,2** | 193,3 |
| Контроль – | | 104,1±4,9 | 100 | 73 | 15,9 | 169,1±8,7* | 185,8 |
| 29 | 14,0 | 128,9±6,2 | 126,6 | 74 | 21,9 | 180,8±10,2** | 198,7 |
| 30 | 14,8 | 122,4±5,4 | 120,2 | 75 | 37,3 | 161,4±9,3* | 177,4 |
| 31 | 29,3 | 146,5±5,2* | 143,9 | 76 | 38,0 | 191,6±11,4** | 210,6 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|------------|------|------------|-------|------------------|------|-------------|-------|
| 32 | 18,8 | 80,7±4,6 | 79,3 | 77 | 13,1 | 104,5±7,2 | 114,8 |
| 33 | 5,5 | 140,6±6,1* | 138,1 | Контроль – | | 91,0±6,1 | 100 |
| 34 | 28,1 | 105,8±5,9 | 103,9 | 78 | 14,3 | 121,5±8,8 | 135,6 |
| 35 | 19,8 | 120,7±6,8 | 118,6 | 79 | 12,8 | 110,4±7,7 | 123,2 |
| Контроль – | | 101,8±6,1 | 100 | 80 | 17,1 | 129,8±8,1* | 144,9 |
| 36 | 18,1 | 71,6±4,5* | 73,4 | 81 | 15,8 | 108,6±7,4 | 121,2 |
| 37 | 4,6 | 64,2±4,8* | 65,9 | 82 | 22,8 | 81,5±6,2 | 91,0 |
| 38 | 14,5 | 129,6±5,7* | 132,9 | 83 | 21,7 | 121,4±5,2* | 135,5 |
| 39 | 11,8 | 91,2±5,1 | 93,5 | 84 | 27,9 | 138,6±6,1* | 154,7 |
| 40 | 15,5 | 81,9±4,6 | 84,0 | Контроль - | | 89,6±4,8 | 100 |
| 41 | 19,6 | 76,7±5,2 | 78,7 | 85 | 13,7 | 121,9±6,3 | 118,5 |
| 42 | 19,1 | 71,3±5,1* | 73,1 | 86 | 11,9 | 135,6±7,1* | 131,8 |
| Контроль - | | 97,5±4,7 | 100 | 87 | 9,3 | 112,6±5,8 | 109,4 |
| 43 | 22,0 | 153,8±6,1* | 156,3 | 88 | 10,4 | 142,76 | 142,8 |
| 44 | 26,3 | 135,6±6,4* | 137,8 | Аміназин 5 мг/кг | | 187,4±12,3* | 163,5 |
| 45 | 16,5 | 162,6±7,7* | 165,2 | Кофеїн 10 мг/кг | | 63,9±6,4* | 55,8 |
| Контроль – | | 98,4±8,4 | 100 | Контроль – | | 114,6±6,6 | 100 |

Примітка: * і ** – достовірність результатів при $p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно, порівняно з контролем.

При дослідженні взаємодії з етаміналом натрію 8-монозаміщених 3-метилксантину (спол. 1-31) найбільший синергізм до дії барбітуратів виявила сполука 13, яка в дозі 22,8 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 90,7% ($p < 0,05$). Заміна бензилтіометильного (спол. 13) радикала на *п*-хлорфеніламінометильний (спол. 7), хлорметильний (спол. 9) тіоізопентильний (спол. 25) замісники призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Сполуки, які містять у молекулі 8-монозаміщених 3-метилксантину метилтіооцтову кислоту (спол. 1), (бензилімідазоліл-2)-тіометил (спол. 12), тіобензил (спол. 27), 1-метил-5-броміндолон-2-іліден-3-гідрозид- β -тіопропіонат (спол. 28), не спричиняють вірогідного впливу на тривалість етамінал натрієвого сну у щурів. Введення в 7-ме положення молекули *п*-бромфеніламінометильного (спол. 18), бензиламід метилтіооцтової кислоти (спол. 21), ізобутильного (спол. 26) радикалів призводить до проявлення психостимулювальної активності. Тривалість барбітурового сну у щурів під впливом цих сполук зменшилась на 14,8-33,2% порівняно з контролем.

При дослідженні взаємодії етамінал натрію з 3-метил-7-алкіл-8-піперидиноаміноксантинами (спол. 32-46) найбільший синергізм до дії барбітуратів проявила сполука 45, яка в дозі 16,5 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 65,2% ($p < 0,05$). Заміна β -окси- β -фенілетильного (спол. 45) радикала на *п*-нітрофенілгідроксиетильний (спол. 43), бензильний (спол. 33) *п*-нітрофенілгідроксиетильний (спол. 44) замісники призводять до зменшення антипсихотичної активності.

Сполуки, що містять у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-піперидиноаміноксантину гептильний

(спол. 37), β -окси- γ -феноксипропільний (спол. 42), гексильний (спол. 36), β , γ -діоксипропільний (спол. 41) замісники проявляють психостимулювальну активність. Барбітуровий сон у щурів під дією цих сполук зменшився на 16-34,1%.

При дослідженні взаємодії 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантинів (спол. 47-60) з етаміналом натрієм найбільший синергізм до дії барбітуратів проявила сполука 60, яка в дозі 20,6 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 101,9% ($p < 0,05$). Заміна β -гідрокси- γ -*п*-нітрофеноксипропільного (спол. 60) радикала на β -гідрокси- γ -*п*-нітрофеноксietiльний (спол. 58), β -гідрокси- γ -феноксипропільний (спол. 59) β -гідроксиетилфенільний (спол. 57) замісники призводять до зменшення психостимулювальної активності. Сполуки, що містять у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантину гептильний (спол. 52), етильний (спол. 47) радикали призводять до проявлення психостимулювальної дії. Етамінал натрієвий сон зменшився на 17,2-29%.

При дослідженні взаємодії 3-метил-7-алкіл-8-піперазиноксантинів (спол. 61-76) з етаміналом натрієм найбільший синергізм до дії барбітуратів проявляє сполука 67, яка в дозі 8 мг/кг збільшує тривалість етамінал натрієвого сну на 115% ($p < 0,05$). Заміна γ -хлорбутенільного (спол. 67) радикала на β -гідрокси- γ -*п*-нітрофеноксипропільний (спол. 76), β -гідрокси-*п*-нітрофенілетильний (спол. 74), карбоксифенілетильний (спол. 72) замісники призводять до зниження психостимулювальної активності.

Сполуки, які мають у молекулі 3-метил-7-алкіл-8-піперазиноксантину β -оксиетильний (спол. 61), етильний (спол. 62) радикали виявили тенденцію до проявлення психостимулювальної активності.

Заміна в 8-му положенні у молекули 7,8-дизаміщених 3-метилксантину піперазинового радикала на алкільні (спол. 77-88) замісники призводить до зниження антипсихотичної активності більшості досліджуваних сполук. Найбільший синергізм до дії барбітуратів проявила сполука 84, яка у дозі 27,9 мг/кг збільшувала тривалість етамінал натрієвого сну на 54,7% ($p < 0,05$). Введення в 7-ме положення пропільного, а в 8-ме тіометильного (спол. 80), метильного та тіоетильного (спол. 88), оцтової кислоти і тіольного (спол. 78) замість пропільного та тіоетоксикарбонілметильного (спол. 84) призводить до зменшення антипсихотичної активності.

Таким чином, на підставі проведених досліджень антипсихотичної і психостимулювальної активності синтезованих 7,8-дизаміщених-3-метилксантину для подальшого вивчення їх спе-

цифічної дії і безпечності були відібрані сполуки 67 та 37 з метою створення на їх основі нових нейротропних препаратів.

Висновки. 1. Антипсихотичну активність проявив 3-метил-7- γ -хлорбутеніл-8-піперазиноксантин (спол. 67), який потенціює дію етамінал у натрію на 115% та 1,81 раза перевищує активність аміназину.

2. Сполука 37 – 3-метил-7-гептил-8-піперидиноаміноксантин виявила психостимулювальну активність та антагоністичний ефект до дії етамінал натрію, яка зменшила у щурів барбітуровий сон на 34,1%.

3. Похідні 7,8-дизаміщених-3-метилксантину є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі більш ефективних нейротропних препаратів.

Література

1. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств: Практик. справочное руководство: Пер. с англ. – М.: Бином, 2004. – 415 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. – 528 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. – 1200 с.
5. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремін А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении // Новые достижения в терапии психических заболеваний. – М., 2002. – С. 82-94.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-амінопохідних 1-бензилтеоброміну / М.І. Романко, Д.Г. Іванченко, І.Б. Самура та ін. // Запорожский мед. журнал. – 2006. – № 3 (36). – С. 142-146.
7. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 12, 2005/ Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: ООО «РЛС-2005». – 1503 с.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
9. Actions of adenosine at its receptors in the CNS: Insights from knockouts and drugs/ Fredholm Bertil B., Chen Jiang-Fan, Masino Susan A., Vaugeois Jean-M. // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005.- Vol.45.- P. 385-412.
10. Keane M.A., James J.E., Hogan M.J. Effects of dietary caffeine on topographic EEG after controlling for withdrawal and withdrawal reversal // Neuropsychobiology. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 197-207.
11. Tchekalarova J., Kubovb H., Mares P. Biphasic effect of chronic postnatal caffeine treatment on cortical epileptic afterdischarges during ontogeny in rats // Brain Res. – 2006. – Vol. 1082, № 1. – P. 43-49.
12. Vallon V. P₂ receptors in the regulation of renal transport mechanisms // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2008. – № 1 (294). – P.10-27.
13. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients – a randomized, equivalent trial / Rodriguez-Morbn M., Guerrero-Romero F. // Clin. Nephrol. – 2005. – 64, № 2. – P. 91-97.-
14. Thioridazine and chlorpromazine inhibition of ethidium bromide efflux in Mycobacterium avium and Mycobacterium smegmatis / L. Rodrigues, D. Wagner, M. Viveiros et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – Vol. 61, № 5. – P. 1076-1082.
15. Effects of vitamin E supplementation on plasma membrane permeabilization and fluidization induced by chlorpromazine in the rat brain / N. Maruoka, T. Murata, N. Omata et al. // J. Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P.119-127.
16. Castrop H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2008. – 295, № 1. – P. 35-36.

ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ И ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ 7,8- ДИЗАМЕЩЕННЫХ-3-МЕТИЛКСАНТИНА

И.В. Киреев, Б.А. Самура

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведены экспериментальные исследования антипсихотической и психостимулирующей активности синтезированных 7,8-дизамещенных-3-метилксантина по тесту взаимодействия с барбитуратами. Установлено, что большинство исследованных веществ потенцируют снотворное действие этаминал натрия. Наибольшую антипсихотическую активность было установлено в соединения 67 – 3-метил-7-γ-хлорбутенил-8-пиперазиноксантин, которое в дозе 8 мг/кг увеличивает длительность этаминал натриевого сна на 115 % ($p < 0,05$). Психостимулирующую активность проявило соединение 37 – 3-метил-7-гептил-8-пиперединоаминоксантин, под действием которого барбитуровый сон уменьшился на 34,1 %.

Ключевые слова: 7,8-дизамещенные-3-метилксантина, антипсихотическая активность, психостимулирующая активность.

RESEARCH OF ANTIPSYCHOTIC AND PSYCHOSTIMULATING ACTION OF 7,8- DISUBSTITUTED-3-METHYLXANTHINE

I.V. Kireyev, B.A. Samura

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: an experimental study of antipsychotic and psychostimulating activity of synthesized 7,8-disubstituted-3-methylxanthine by test of interaction with barbiturates was carried out. It was established that the most of studied substances potentiate drowse effect of etaminal sodium. The most antipsychotic activity was found in compound 67– 3-methyl-7-γ-chlorbutenyl-8-piperasinoxantyn which in a dose 8 mg / kg increased the duration of sodium etaminal sleeping by 115 % ($p < 0,05$).

Psychostimulating activity showed compound 37 – 3-methyl-7-heptyl-8-piperedynoaminoxantyn under the influence of barbituration sleeping decreased by 34,1%.

Derivatives of 7,8- disubstituted-3-methylxanthine is a promising group of organic compounds for further synthesis and pharmacological screening to building on the basis of highly neurotropic drugs.

Key words: 7,8-disubstituted-3-methylxanthine, antipsychotic activity, psychostimulating activity.

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ І СЕНСИБІЛІЗУВАЛЬНОЇ ДІЇ ЗАСОБУ “МІКОДАР”, ОДЕРЖАНОГО НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОГО ГРИБА LENTINUS EDODES

© П.Д. Пашнєв¹, В.Ф. Шиліна², Л.О. Руда², В.П. Попович³, Н.О. Федоритенко³

Національний фармацевтичний університет¹, Харків

Український науковий гігієнічний центр²

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця³

Резюме: проведено токсикологічні дослідження із визначення гострої токсичності та сенсibilізувальної дії засобу “МІКОДАР”, одержаного на основі лікарського гриба *Lentinus edodes*.

Ключові слова: токсикологічні дослідження, гостра токсичність, подразнювальні властивості.

Вступ. Біомаса засобу “МІКОДАР”, одержаного на основі гриба Шіїтаке, який вирощено біотехнологічним методом на основі штаму *Lentinus edodes*, пропонується для використання як біологічно активна добавка з імунопротекторними та імуномодулювальними властивостями.

Впровадження у фармацевтичну промисловість і народне господарство нового засобу вимагає всебічного вивчення його властивостей з метою встановлення ступеня ризику для здоров'я людини та навколишнього середовища.

У доступній нам літературі відсутні дані щодо токсичних властивостей лікарського гриба *Lentinus edodes*. Для вирішення питання щодо можливості використання засобу “МІКОДАР”, який розроблено на основі згаданої сировини, виникла потреба в проведенні досліджень із визначення його токсичної дії на організм теплокровних та класу небезпеки: визначення параметрів гострої токсичності при різних шляхах надходження до організму, виявлення наявності резорбтивно-токсичної та місцевопозражнявальної дії, наявності чи відсутності сенсibilізувальної дії.

Тому метою даної роботи було встановлення можливого ризику для здоров'я людини при вживанні засобу “МІКОДАР”.

Токсикологічні дослідження включали:

- визначення параметрів гострої токсичності засобу “МІКОДАР” при надходженні до організму теплокровних через шлунок та шкірні покриви;
- визначення подразнювальних властивостей засобу “МІКОДАР” при контакті зі шкірою та слизовими оболонками очей;
- виявлення можливої сенсibilізувальної дії.

Методи дослідження. Досліджуваний засіб “МІКОДАР” – сипкий порошок коричневого ко-

льору, без запаху, добре розчинний у воді, який отримують шляхом сублимаційного висушування і поміщають по 0,1 г у тверді желатинові капсули з кришечками.

Первинну уяву про характер біологічної дії будь-якої речовини може надати інформація, отримана в гострих дослідіах на тваринах. Для факторів малої інтенсивності, яким і є досліджуваної об'єкт, це значно складніше. Визначити особливості біологічної дії у цьому випадку при відсутності параметрів гострої токсичності та епідеміологічних даних неможливо без спеціально запрограмованого значного ступеня агравації умов експерименту.

Для забезпечення більшої надійності при екстраполяції даних на людину дослідіа необхідно проводити на декількох видах тварин. Тому визначення параметрів гострої токсичності проводили на білих щурах, білих мишах і кролях. А визначення місцевої подразнювальної дії на шкіру проводили на щурах та кролях.

Усі нові засоби, що впроваджуються у виробництво та побут, окрім визначення параметрів гострої токсичності, підлягають оцінюванню з позиції можливої подразнювальної або ушкоджувальної дії на шкіру та розвитку контактної неалергічного дерматиту. Дослідження місцевої подразнювальної дії передусє вивченню їх резорбтивно-токсичної дії та небезпеки розвитку сенсibilізації при надходженні алергену в організм.

Експериментальні дослідження проведені відповідно до вимог “Токсикометрії токсических веществ, загрязняющих окружающую среду” та рекомендацій О.Г. Алексєєвої, Л.А. Дуєвої “Аллергия к промышленным химическим соединениям”.

Всього у дослідіах було використано тварин: щурів – 56, мишей – 20, кролів – 19, морських

свинок – 19. Тварини, які були відібрані для експерименту, пройшли 14-денний карантин в умовах віварію при кімнатній температурі з відповідною вологістю повітря. Піддослідні і контрольні тварини утримувались на стандартному раціоні, що складався із концентрованого гранульованого комбікорму, овочів та трави.

Визначення параметрів гострої токсичності при одноразовому введенні засобу в шлунково-кишковий тракт проводили на білих щурах (самці та самиці) лінії Wistar масою 180-200 г та білих мишах масою 20-25 г. Тварин було розділено на групи по 8 щурів/10 мишей. Досліджували речовину у вигляді 10 % водного розчину вводили тваринам у шлунково-кишковий тракт за допомогою металевого зонда з додержанням техніки введення і врахуванням даних про кількість рідини, яку допустимо вводити тваринам залежно від виду та маси тіла. При визначенні гострої токсичності критеріями дії засобу були: розвиток клінічних ознак інтоксикації, летальність тварин. Після введення препарату за станом тварин спостерігали протягом 14 діб: проводили оцінку зовнішнього вигляду, загального стану тварин, поведінки, рухливості, маси тіла, кількості спожитого корму та випитої води.

Визначення шкірно-резорбтивної дії на шкіру проводили на білих щурах-самцях та кролях (самцях та самицях). Препарат у дозах 2500,0 та 4000,0 мг/кг (експозиція 4 год) в нативному вигляді (порошок, ледве зволожений та закріпленний марлевым бандажем) наносили одноразово на вистрижену ділянку шкіри тварин розміром 2 x 2 см (щури масою 200-240 г) та розміром 4 x 6 см (кролі масою 3000-3500 г). Термін спостереження за тваринами – 14 діб. Кількість експериментальних тварин складала: щурів – 8, кролів – 8. Критерієм оцінки ефекту були: час появи та ступінь виразності проявів інтоксикації, наявність/відсутність летальних випадків.

Визначення місцевої подразнювальної дії на шкіру проводили на білих щурах-самицях масою 200-240 г та кролях (самцях та самицях), масою 3000-3500 г). Тваринам на вистрижені від шерсті ділянки шкіри (щурам – розміром 2 x 2 см) та кролям (розміром 4 x 6 см) одноразово наносили нативний препарат у зволоженому вигляді з розрахунку 20 мг/см². Кількість експериментальних тварин складала: щурів – 8, кролів – 8. Термін спостереження за тваринами – 14 діб. Критеріями подразнюючого ефекту слугувала наявність візуальних змін шкіри: поява еритеми, набряку, утворення кірки, тріщин, виразок та інших клінічних ознак пошкодження шкіри.

Визначення подразнювальної дії на слизові оболонки очей проводили на чотирьох кролях масою 3000-3500 г, яким в кон'юнктивальний

мішок лівого ока одноразово вносили 50,0 мг препарату у нативному вигляді. Реакцію слизових оболонок спостерігали через 15 хв, 4 і 24 год та в подальшому щоденно протягом 14 днів. Дію препарату на слизову оболонку визначали за подразненням слизових оболонок, сльозотечі, гіперемії, утворенням виразок та ерозій, наявністю сукровиці/гнійного виділення із ока, звертали увагу на стан повік.

Визначення наявності сенсibiliзуючої дії проводили відповідно до рекомендацій О.Г. Алексеевої, Л.О. Дуєвої "Аллергия к промышленным химическим соединениям". У досліджах було використано 16 морських свинок (8-контрольні тварини, 8-піддослідні) масою 300-350 г, яким внутрішньошкірно в зовнішню поверхню вуха туберкуліновим шприцем одноразово вводили 200,0 мкг препарату (контроль – 200 мкл фізіологічного розчину). Через 10 діб піддослідним тваринам на вистрижені ділянки шкіри розміром 2,5 x 2,5 см наносили препарат у вигляді 10 % водного розчину (контрольним тваринам – фізіологічний розчин) 1 раз на день протягом 7 діб. Тестування проводили нативним препаратом на 10 та 20 добу шляхом втирання на чисті ділянки шкіри піддослідних та контрольних тварин. Спостереження за тваринами проводили на 1-шу, 6-ту та 24-ту години. Реакцію шкіри оцінювали візуально за 5-бальною уніфікованою шкалою. Остаточний висновок робили за результатами специфічних алергодіагностичних методів: реакції специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ) та реакції дегрануляції опасистих клітин за Шварцем (РДТК).

Результати й обговорення. *Визначення основних параметрів гострої токсичності при одноразовому пероральному введенні засобу Мікодар.* Враховуючи склад та призначення препарату, дослідним тваринам – щурам (самці та самиці) та мишам вводили 10 % водний розчин засобу в кількостях, що відповідали дозам 1000,0 та 5000,0 мг/кг.

Вже на першу добу у тварин при введенні препарату в дозі 5000,0 мг/кг спостерігали клінічні прояви інтоксикації, що характеризувалися гіподинамією та неактивним споживанням їжі та води. В подальшому стан тварин покращився і вже через 4 доби повністю нормалізувався. Приріст маси тіла тварин на 14-ту добу спостереження складав 10-15 %, що відповідає показникам контрольної групи. Загибель тварин не відмічена. Отримані нами дані щодо виживання тварин наведені в таблиці 1.

За результатами аналізу даних, які наведені в таблиці 1, встановлено, що засіб "МІКОДАР" не викликав загибелі тварин у дозі 1000,0 мг/кг і навіть при значно вищій дозі – 5000,0 мг/кг.

Таблиця 1. Показники токсичності дії засобу “МІКОДАР” при одноразовому надходженні в організм піддослідних тварин через шлунково-кишковий тракт

| Вид тварин | Маса, мг/г | Кількість тварин в групі | | Летальність, % |
|---------------------|------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| | | До введення препарату | Після введення препарату | |
| Піддослідні тварини | | | | |
| | | | | |
| Білі шури-самці | 1000 | 8 | 8 | 0 |
| | 5000 | 8 | 8 | 0 |
| Білі шури-самиці | 1000 | 8 | 8 | 0 |
| | 5000 | 8 | 8 | 0 |
| Білі миші | 1000 | 10 | 10 | 0 |
| | 5000 | 10 | 10 | 0 |

ЛД₅₀ засобу становила > 5000,0 мг/кг, згідно з ГОСТ 12.1.007-76, засіб належить до 4 класу небезпеки. Таким чином, засіб “МІКОДАР” при одноразовому введенні в шлунково-кишковий тракт є малонебезпечною речовиною.

Дослідження шкірно-резорбтивної дії засобу Мікодар. Аплікація на шкіру білих (самців) та кролів (самці та самиці) засобу “МІКОДАР” у дозах 2500,0 мг/кг та 4000,0 мг/кг у нативному вигляді не призводила до змін у поведінці тварин, споживанні ними їжі та води, тобто не вивлено проявів шкірно-резорбтивної дії. Загибелі тварин не зареєстровано. ЛД₅₀ засобу встановлено на рівні > 4000,0 мг/кг. Загибелі тварин не зареєстровано. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що при епікутанному нанесенні засіб “МІКОДАР” проявляє резорбтивно-токсичну дію і належить до малонебезпечних речовин – 4 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76.

Дослідження місцевої подразнювальної дії засобу “МІКОДАР” на шкірні покриви. Одноразове нанесення на шкіру білих щурів та кролів нативного засобу у зволоженому вигляді з розрахунку 20 мг/см² не викликало симптомів подразнення: не зафіксовано проявів еритеми, набряку, утворення кірки, тріщин, виразок та інших клінічних ознак ушкодження шкіри. Дані досліджень дозволяють зробити висновок, що засіб

“МІКОДАР” не викликає місцевого подразнення шкіри.

Визначення подразнювальної дії засобу “МІКОДАР” на слизові оболонки очей. Внесення 50 мг нативного засобу в кон’юнктивальний мішок лівого ока кролів (праве око слугувало контролем) призвело до подразнення слизової оболонки ока. Було відмічено сльозотечу, гіперемію слизової оболонки, набряк повіки, але з часом симптоми подразнення нівелювались і на 4-ту добу після нанесення препарату стан ока нормалізувався. Нанесення 10 % розчину засобу в кон’юнктивальний мішок не викликало подразнювальної дії. Таким чином, можна зробити висновок, що подразнення слизової оболонки ока нативним засобом було викликано механічним ушкодженням частинками порошку.

Дослідження наявності/відсутності сенсibilізувальної дії засобу “МІКОДАР”. Проведені класичним методом дослідження з виявлення сенсibilізувальної дії засобу “МІКОДАР” з тестуванням на 10 та 20-ту доби показали, що у всіх тварин реакція шкіри була негативною. Щоб підтвердити отримані результати необхідно було провести додаткові алергодіагностичні дослідження: реакцію специфічного лізису лейкоцитів – РСЛЛ, реакцію дегрануляції опасистих клітин за Шварцем – РДТК.

Отримані дані наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Результати алергодіагностики морських свинок після дії засобу “МІКОДАР”

| Реакція шкіри, бали | | РСЛЛ, % | | РДТК, % | |
|---------------------|--------|----------|-----------|----------|----------|
| контроль | дослід | контроль | дослід | контроль | дослід |
| 0 | 0 | 4,05 | 4,26 | 4 | 4 |
| 0 | 0 | 1,56 | 0 | 4 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 2,94 | 0 | 4 |
| 0 | 0 | 0 | 4,76 | 0 | 4 |
| 0 | 0 | 2,33 | 1,68 | 8 | 4 |
| 0 | 0 | 2,48 | 1,82 | 8 | 4 |
| 0 | 0 | 3,41 | 0 | 4 | 0 |
| 0 | 0 | 2,94 | 0 | 0 | 0 |
| Mc±m | | 2,1±0,32 | 1,92±0,40 | 3,5±0,53 | 2,5±0,53 |

Результати експерименту свідчать, що засіб “МІКОДАР” у дослідях на морських свинках не

проявляє сенсibilізувальних властивостей. Отже, ступінь ризику викликати алергічні реакції

при надходженні засобу в організм людини можна оцінити як мінімальний.

Висновки. Таким чином, узагальнюючи результати з визначення токсикологічних властивостей та наявності чи відсутності сенсibiliзуючої дії засобу "МІКОДАР", можна зробити такі висновки.

1. Засіб "МІКОДАР", згідно з ГОСТ 12.1.007.-76, належить до малонебезпечних речовин, 4 клас небезпеки: LD_{50} при одноразовому пероральному введенні становить $> 5000,0$ мг/кг, LD_{50} при нанесенні на шкіру становить $> 4000,0$ мг/кг.

2. Не проявляє резорбтивно-токсичної дії: при одноразовому його нанесенні на шкіру в дозах 2500,0 та 4000,0 мг/кг не виявлено симптомів інтоксикації, загибелі тварин.

3. Засіб "МІКОДАР" не викликає місцевого подразнення при одноразовому нанесенні на шкіру.

4. Подразнення слизових оболонок очей можливе лише у випадку попадання порошоканих часточок засобу безпосередньо на слизову оболонку ока, що мало ймовірно.

5. "МІКОДАР" у дослідіах на морських свинках не проявляє сенсibiliзуючих властивостей.

Література

1. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. А.А. Каспарова и И.В. Саноцкого. – М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1986. – 426 с.
2. Алексеева О.Г., Диева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. – М.: Медицина, 1978. – 272 с.
3. Определение безопасности и эффективности био-

логически активных добавок к пище / МУК 2.3.2.721-98. – М., 1998. – 87 с.

4. Nakamura T., Kobayashi A. Toxicodermnia caused by the edible mushroom Shiitake (Lentinus edodes) // Hautarzt. - 1985. - Vol. 36. - P. 591-593.

5. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. – Женева: ВОЗ, 1981. – 312 с. / Серия гигиенические критерии состояния.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СЕНСИБИЛИЗИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ СРЕДСТВА "МИКОДАР", ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГРИБА LENTINUS EDODES

П.Д. Пашнев¹, В.Ф. Шилина², Л.О. Руда², В.П. Попович³, Н.А. Федоритенко³

Национальный фармацевтический университет¹, Харьков

Украинский научный гигиенический центр²

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца³

Резюме: проведены токсикологические исследования определения острой токсичности и сенсibiliзующего действия средства под условным названием "МІКОДАР", полученного на основе лекарственного гриба *Lentinus edodes*.

Ключевые слова: токсикологические исследования, острая токсичность, раздражающие свойства.

RESEARCH OF MAIN PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY AND SENSIBILIZING ACTION OF MEDICATION "MIKODAR" OBTAINED ON THE BASIS OF MEDICAL MUSHROOM LENTINUS EDODES

P.D. Pashnyev¹, V.F. Shylina², L.O. Ruda², V.P. Popovich³, N.O. Fedorytenko³

National Pharmaceutical University¹, Kharkiv

Ukrainian Hygienic Centre²

National Medical University by O.O. Bohomolets³

Summary: toxicological studies of determination of acute toxicity and sensibilizing action medication of under conditional name "MIKODAR" obtained on the basis of medical mushroom *Lentinus edodes* were carried on.

Key words: toxicological studies, acute toxicity, irritating properties.

КИСЕНЬГЕНЕРУЮЧА АКТИВНІСТЬ МАКРОФАГІВ СЕЛЕЗІНКИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ВОДНО-СОЛЬОВИХ ВИТЯЖОК ІЗ КВІТОК КИЗИЛЬНИКІВ СЕРІЙ SALICIFOLI ТА MICROPHYLLI

© Г.Т. Гревцова, І.С. Михайлова, К.Г. Гаркава

Ботанічний сад імені акад. О.В. Фоміна Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме: проведено порівняльний аналіз впливу водно-сольових витяжок із квіток кизильників серій Salicifoli та Microphylli на функціональну активність макрофагів. Встановлено, що 88% рослин серії Salicifoli, із яких отримували водно-сольові витяжки, нормалізували кисеньгенеруючу активність макрофагів, а активність квіток рослин серії Microphylli склала тільки 44%.

Ключові слова: кизильник, макрофаги, кисеньгенеруюча активність.

Вступ. Адаптація організму до умов існування, що постійно змінюються і можуть викликати виснаження адаптаційних систем, ставить глобальне завдання перед вченими в плані пошуку нових ефективних адаптогенів. Відомо, що рослини завдяки своїм властивостям можуть бути тими засобами, які підвищують резистентність організму до дії негативних факторів навколишнього середовища [7]. Імунна система – це адаптаційна система і завдяки своїй структурі весь час знаходиться в сталій нерівновазі [6]. В стані підвищеної напруги знаходиться фагоцитарна ланка імунної системи, перша ланка захисту організму від дій негативних чинників різної природи.

Чотириста років тому стало відомо про лікарські властивості кизильників, але ця інформація загубилася у віках і до наших днів вона дійшла в невеликій кількості [1, 2, 3].

У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчення впливу водно-сольових витяжок із квіток кизильників серій Salicifoli та Microphylli на кисеньгенеруючу активність макрофагів селезінки вагітних та інтактних щурів з метою вивчення адаптогенних властивостей цих рослин.

Методи дослідження. У дослідах використовували 0,1 % водно-сольові витяжки (на 0,15 M NaCl) із дослідних рослин таких видів серії Salicifoli: *S.С. suecicus* Klotz; *S.С. suecicus* "Coral Beauty"; *S.С. suecicus* Klotz "Skogholm"; *S. floccosus* Flinck et Hylmo; *S.С. watereri* Exell; *S. dammeri* Schneid.; *S. rugosus* Pritzel; *S. salicifolius* Franchet; *S. salicifolius* Franchet "Repens". Також із квіток серії Microphylli таких видів: *S. cochleatus* (Franxch.) Klotz; *S. congestus* Baker "Nana"; *S. conspicuus* Morquand; *S. integrifolius* (Roxb.) Klotz; *S. marginatus* Lindl. ex Schlecht. *S. nanus* Klotz; *S. rotundifolius* (Wall. ex Lindl.)

Wallich; *S. pluriflorus*. Klotz; *S. procumbens* Klotz готували 0,1 % водно-сольові витяжки на 0,15 M NaCl.

У інтактних щурів та у вагітних щурів на 20 день вагітності вилучали селезінку, із якої отримували макрофаги. Евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом. Суспензію клітин селезінки готували в забуференому ізотонічному розчині (рН -7,2) у чашках Петрі і ставили в термостат на 30–45 хв при 37 °С. Після цього клітини, які прилипали (макрофаги), відмивали два рази забуференим ізотонічним розчином. У макрофагах після обробки їх водно-сольовими розчинами дослідних рослин визначали кисеньзалежний метаболізм у НСТ-тесті [4] та активність пероксидазних систем оцінювали за середньоцитохімічним коефіцієнтом (СЦК) [5]. Дослідження проводили *in vitro* у трьох пробах після обробки їх витяжкою кожної дослідної рослини.

Результати й обговорення. Проведені дослідження у інтактних тварин із кизильниками серії Salicifoli показали, що всі досліджувані рослини активували кількість НСТ-позитивних клітин та рівень середньоцитохімічного коефіцієнта (табл. 1). У вагітних щурів (табл. 2) кизильники видів: *S.С. suecicus* Klotz, *S.С. suecicus* "Coral Beauty", *S.С. watereri* Exell тримали в межах норми кількість НСТ-позитивних клітин. Рівень середньоцитохімічного коефіцієнта під впливом майже всіх кизильників серії Salicifoli, окрім *S.С. suecicus* Klotz "Skogholm", залишався в межах контрольних значень, тобто водно-сольові витяжки із квіток 88% рослин, які вивчали, нормалізували кисеньгенеруючу активність макрофагів вагітних щурів.

В умовах використання водно-сольових витяжок із квіток кизильників серії Microphylli на

Таблиця 1. Вплив водно-сольових витяжок із квіток кизильників серії *Salicifoli* на кисеньгенеруючу активність макрофагів інтактних щурів

| Види | Квітки | |
|--|-------------------------|-------------|
| | НСТ-позитивні клітини % | СЦК ум. од. |
| <i>C. × uecicus</i> Klotz | 43,1 | 0,34 |
| <i>C. × suecicus</i> "Coral Beaty" | 55,0 | 0,55 |
| <i>C. × suecicus</i> Klotz "Skogholm" | 48,0 | 0,41 |
| <i>C. floccosus</i> Flinck et Hylmo | 40,0 | 0,32 |
| <i>C. × watereri</i> Exell | 46,4 | 0,44 |
| <i>C. dammeri</i> Schneid | 58,0 | 0,50 |
| <i>C. rugosus</i> Pritzel | 51,0 | 0,52 |
| <i>C. salicifolius</i> Franchet | 40,5 | 0,36 |
| <i>C. salicifolius</i> Franchet "Repens" | 49,0 | 0,43 |
| Контроль (інтактні тварини) | 30,5 | 0,25 |

Таблиця 2. Вплив водно-сольових витяжок із квіток кизильників серії *Salicifoli* на кисеньгенеруючу активність макрофагів вагітних щурів

| Види | Квітки | |
|--|-------------------------|-------------|
| | НСТ-позитивні клітини % | СЦК ум. од. |
| <i>C. × suecicus</i> Klotz | 35,4 | 0,32 |
| <i>C. × suecicus</i> "Coral Beaty" | 37,5 | 0,20 |
| <i>C. × suecicus</i> Klotz "Skogholm" | 54,3 | 0,44 |
| <i>C. floccosus</i> Flinck et Hylmo | 54,0 | 0,35 |
| <i>C. × watereri</i> Exell | 30,0 | 0,29 |
| <i>C. × dammeri</i> Schneid | 46,8 | 0,27 |
| <i>C. × rugosus</i> Pritzel | 45,6 | 0,20 |
| <i>C. × salicifolius</i> Franchet | 44,5 | 0,29 |
| <i>C. salicifolius</i> Franchet "Repens" | 47,0 | 0,27 |
| Контроль (вагітні щури) | 50,0 | 0,36 |
| Контроль (інтактні щури) | 30,5 | 0,25 |

кисеньгенеруючу активність макрофагів інтактних щурів (табл. 3) було встановлено, що

C. marginatus Lindl. ex Schlecht. і *C. nanus* Klotz не підвищували кількість НСТ-позитивних клітин.

Таблиця 3. Вплив водно-сольових витяжок із квіток кизильників серії *Microrhyllii* на кисеньгенеруючу активність макрофагів інтактних щурів

| Види | Квітки | |
|---|-------------------------|-------------|
| | НСТ-позитивні клітини % | СЦК ум. од. |
| <i>C. cochleatus</i> (Franch.) Klotz | 58,0 | 0,40 |
| <i>C. congestus</i> Baker "Nana" | 57,0 | 0,46 |
| <i>C. conspicuus</i> Morquand | 43,5 | 0,38 |
| <i>C. integrifolius</i> (Roxb.) Klotz | 46,3 | 0,40 |
| <i>C. marginatus</i> Lindl. ex Schlecht. | 34,0 | 0,25 |
| <i>C. nanus</i> Klotz | 32,0 | 0,35 |
| <i>C. rotundifolius</i> (Wall. ex Lindl.) Wallich | 48,7 | 0,29 |
| <i>C. pluriflorus</i> Klotz | 53,0 | 0,50 |
| <i>C. procumbens</i> Klotz. | 45,0 | 0,36 |
| Контроль (інтактні щури) | 30,5 | 0,25 |

Під впливом *C. marginatus* Lindl. ex Schlecht. та *C. rotundifolius* (Wall. ex Lindl.) Wallich середньо-цитохімічний коефіцієнт залишався в межах норми (інтактні щури).

Активність макрофагів у вагітних щурів під впливом водно-сольових витяжок із квіток кизильників

серії *Microphylli* за рівнем середньоцитохімічного коефіцієнта була в межах контрольних значень за умов використання *C. congestus* Baker "Nana", *C. conspicuus* Morquand, *C. nanus* Klotz, *C. pluriflorus* Klotz (табл. 4). Відсоток рослин, водно-сольові витяжки яких мали таку активність, склав 44%.

Таблиця 4. Вплив водно-сольових витяжок із квіток кизильників серії *Microphylli* на кисеньгенеруючу активність макрофагів вагітних щурів

| Види | Квітки | |
|---|--------------------------|-------------|
| | НСТ- позитивні клітини % | СЦК ум. од. |
| <i>C. cochleatus</i> (Franxch.) Klotz | 58,0 | 0,40 |
| <i>C. congestus</i> Baker "Nana" | 57,0 | 0,46 |
| <i>C. conspicuus</i> Morquand | 43,5 | 0,38 |
| <i>C. integrifolius</i> (Roxb.) Klotz | 46,3 | 0,40 |
| <i>C. marginatus</i> Lindl. ex Schlecht. | 34,0 | 0,25 |
| <i>C. nanus</i> Klotz | 32,0 | 0,35 |
| <i>C. rotundifolius</i> (Wall. ex Lindl.) Wallich | 48,7 | 0,29 |
| <i>C. pluriflorus</i> Klotz | 53,0 | 0,50 |
| <i>C. procumbens</i> Klotz | 45,0 | 0,36 |
| Контроль (інтактні щури) | 30,5 | 0,25 |

Таким чином, проведені дослідження вказують на те, що більшість квіток рослин серії *Salicifoli* мають адаптогенні властивості, ніж квітки рослин серії *Microphylli*.

Висновки. Встановлено, що 88% рослин серії

Salicifolii, із квіток яких отримували водно-сольові витяжки, нормалізували кисеньгенеруючу активність макрофагів, а активність водно-сольових витяжок із квіток рослин серії *Microphylli* склала тільки 44%.

Література

1. Асеева Т.А., Блинова К.Ф., Яковлев Г.П. Лекарственные растения тибетской медицины. – Новосибирск: Наука, СО, 1985. – 160 с.
2. Базарон.Э. Г., Асеева Т. А. Вандурья-онбо – трактат индо-тибетской медицины. – Новосибирск: Наука, СО, 1984. – 117 с.
3. Гревцова А.Т., Казанская Н.А. Кизильники в Украине. – Киев, 1997. – 192 с
4. Нагоев Б.С. Модификация цитохимического мето-

да восстановления нитросинего тетразолия // Лаб. дело. – 1986. – №8. – С. 7-11.

5. Нарциссов Р.П. Цитохимия ферментов лейкоцитов в педиатрии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 1970. – 28 с.

6. Петров Р.В. Иммунология. – М.: Медицина, 1983. – 368 с.

7. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. – Київ: Видавництво А.С.К., 2003. – С. 4 – 15.

КИСЛОРОДГЕНЕРИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ СЕЛЕЗЕНКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НИХ ВОДНО-СОЛЕВЫХ ВЫТЯЖЕК ИЗ КИЗИЛЬНИКОВ СЕРИЙ SALICIFOLI И MICROPHYLLI

Г.Т. Гревцова, И.С. Михайлова, Е.Г. Гаркавая

Ботанический сад имени акад. А.В. Фомина Киевского национального университета имени Тараса Шевченко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме: проведен сравнительный анализ влияния водно-солевых вытяжек из цветов кизильников серий *Salicifoli* и *Microphylli* на функциональную активность макрофагов. Установлено, что 88% растений серии *Salicifoli*, из

которых получали водно-солевые вытяжки, нормализовали кислородгенерирующую активность макрофагов, а активность растений серии Microphylli составила только 44%.

Ключевые слова: кизильники, макрофаги, кислородгенерирующая активность.

OXYGENATION ACTIVITY OF SPLEEN MACROPHAGES UNDER THE INFLUENCE OF WATER-SALT EXTRACTS FROM COTONEASTER SALICIFOLII AND MICROPHYLLI FLOWERS

H.T. Hrevtsova, I.S. Mykhaylova, K.H. Harkava

Botanical garden by O.V. Fomin of Kyiv National University by Taras Shevchenko

National medical university by O.O. Bohomolets

Summary: comparative analysis of the influence of water-salt extracts from cotoneaster Salicifolii and Microphylli flowers on functional activity of macrophages was carried out. It is determined that 88 % of plants of series Salicifolii from which the water-salt extracts were obtained have normalized the oxygenation activity of macrophages but the activity of plants of series Microphylli was only 44 %.

Key words: cotoneaster, macrophages, oxygenation activity.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Б.Л. Парновським

УДК 615.15:331.103.12

МЕТОДОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ВИЗНАЧЕННЯ КОМПЕТЕНЦІЙ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

© **В.М. Толочко, Л.В. Галій**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у статті розглянуто значення компетенцій як визначального аспекту ефективної діяльності спеціалістів фармації. Запропоновано типи компетенцій, визначено індикатори поведінки, що описують рівні розвитку однієї із загальноорганізаційних компетенцій у фармації (орієнтації на пацієнта). Запропоновано методологію визначення компетенцій та створення моделей компетенцій спеціалістів фармації (етапи, мета, характеристика, учасники, методи) для впровадження у систему управління персоналом фармацевтичних організацій.

Ключові слова: завдання та обов'язки, компетенції, моделі компетенцій спеціалістів фармації, аналіз роботи, управління персоналом фармацевтичних організацій.

Вступ. Ефективне управління персоналом сьогодні розглядається як визначальний фактор переваги організацій у конкурентній боротьбі, зокрема на фармацевтичному ринку [1, 5, 7, 10]. У зв'язку з цим, досить активно триває розробка теоретичних концепцій, здатних вирішити питання підвищення ефективності та якості діяльності спеціалістів фармації. Особливої уваги у цьому напрямку заслуговує концепція визначення компетенцій як ділових або особистісних якостей працівника, що сприяють успішному виконанню ним посадових обов'язків.

Значущість цієї концепції полягає у тому, що керівнику фармацевтичної організації вкрай важливо визначити компетенції, що забезпечують високу результативність діяльності на фармацевтичних посадах, та рівень розвитку компетенцій у працівників, що ці посади обіймають. Іншими словами, працівники виконують роботу тим ефективніше, чим більше у них розвинуті компетенції, що відповідають конкретній посаді.

Засновниками досліджень з визначення компетенцій вважають Р. Бояциса, Д. МакКлелланда, Л. та С. Спенсерів [2, 9]. Опрацювання зазначених питань закордонними фахівцями з управління персоналом останнім часом набуває все більшого розвитку. Так, сьогодні вже запропоновано перелік універсальних компетенцій, які сприяють успіху у будь-якій діяльності. Серед таких компетенцій – лідерство, планування та організація, ініціативність, націленість на результат, системність мислення, відповідальність, сталість до стресу, робота у команді тощо [6, 8, 11-14].

На необхідність врахування компетенцій у процедурі оцінювання персоналу фармацевтичних організацій вказує І.В. Жирова [3], ранжування професійно-значущих особистісних яко-

стей провізора аптеки у своєму дослідженні провели Т.В. Кожухова та О.Ф. Пімінов [4]. Проте ґрунтовних досліджень із визначення компетенцій спеціалістів фармації та впровадження компетентнісного підходу в управління персоналом фармацевтичних організацій до цього часу не проводилось.

Враховуючи значну специфіку діяльності фармацевтичних організацій, яка зумовлена необхідністю вирішення ними функцій як економічного, так і соціального характеру, важливим науковим завданням є теоретико-методологічне обґрунтування визначення компетенцій спеціалістів фармації, що і стало метою цієї роботи.

Методи дослідження. За допомогою системно-аналітичного методу вивчені нормативні матеріали та літературні джерела, визначені тенденції, підходи та технології, що є основою сучасної зарубіжної та вітчизняної практики управління трудовими ресурсами.

Визначення компетенцій та розробку моделей компетенцій спеціалістів фармації здійснювали методами структурно-логічного, описового та абстрактного моделювання.

Збір даних для визначення компетенцій проводився соціологічними методами (інтерв'ювання, опитування, анкетування), методом прямих атрибутів, методом "репертуарної сітки".

Результати й обговорення. Компетентне та ефективно виконання завдань та обов'язків спеціалістами фармації можливе за умов розвитку у працівників певних компетенцій. У нашому розумінні, компетенції (від лат. *competo* – дотримуюся, відповідаю, підхожу) – це сукупність знань, вмінь, навичок, а також ціннісних та мотиваційних настанов, особистісних якостей працівника, які виявляються у певних зразках по-

ведінки та сприяють досягненню високих результатів у професійній діяльності, зокрема належному фармацевтичному забезпеченню на-

селення. Запропоновані нами типи компетенцій, що є складовими моделями компетенцій спеціалістів фармації, наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Типи компетенцій спеціалістів фармації та їх характеристика

| Типи компетенцій | Характеристика |
|-----------------------|--|
| Загальноорганізаційні | Компетенції, що повинні демонструвати усі працівники фармацевтичної організації незалежно від посади, яку вони обіймають. Це такі настанови і поведінка, що забезпечують фармацевтичній організації досягнення її стратегічних цілей та конкурентну перевагу |
| Функціональні | Компетенції, що безпосередньо базуються на завданнях та обов'язках працівника і вимагають певної майстерності їх виконання |
| Рольові | Компетенції, що зумовлені особливостями кожної фармацевтичної організації, а саме структурою, характером розподілу праці, стратегією, стилем керівництва, типом культури тощо. Це вимоги до "посадової поведінки" або ролі працівника |

Отже, перелік компетенцій, що забезпечує ефективне виконання завдань та обов'язків працівника, який обіймає певну фармацевтичну посаду, а також індикатори поведінки, що описують відповідні рівні розвитку той або іншої компетенції кожного типу, у нашому розумінні, складають модель компетенцій спеціаліста фармації.

На нашу думку, доцільно відокремлювати щонайменше п'ять рівнів розвитку кожної з компетенцій (від незадовільного до видатного). У таблиці 2, для прикладу, наведено характеристику компетенції "орієнтація на пацієнта", що відне-

сена нами до типу загальноорганізаційних, та індикатори поведінки спеціалістів фармації, які описують рівні її розвитку.

Створення моделей компетенцій спеціалістів фармації нами представлено у вигляді певної послідовності дій (табл. 3), що охоплюють етапи від проведення організаційного аналізу до впровадження моделей компетенцій у систему управління персоналом. На кожному етапі нами визначені мета, характеристика, учасники та рекомендовані методи. Вважаємо, що розроблені за такою методологією моделі компетенцій спеціалістів фармації будуть відповідати вимогам

Таблиця 2. Індикатори поведінки спеціалістів фармації, що описують рівні розвитку компетенції "орієнтація на пацієнта"

| Орієнтація на пацієнта – компетенція передбачає бажання надати пацієнтові належне фармацевтичне забезпечення та задовольнити його потреби | | |
|---|-------------------|---|
| Рівень компетенції | Числовий показник | Індикатори поведінки |
| Незадовільний рівень | - 1 | Не реагує на пацієнта. Не підтримує комунікативний процес. Виявляє недобррозичливе ставлення до пацієнта |
| Нижче очікуваного | 0 | Реагує на потреби пацієнта (запитання, скарги). Підтримує комунікативний процес. Виявляє доброзичливе ставлення до пацієнта |
| Очікуваний | +1 | Ініціює комунікативний процес. Задовольняє потреби пацієнта. Намагається з'ясувати приховані потреби пацієнта. Вирішує складні ситуації у роботі з пацієнтами |
| Вище очікуваного | +2 | Пропонує консультації з вирішення прихованих проблем пацієнта, наприклад, проблем здоров'я членів родини |
| Видатний рівень | +3 | Стає особистісним консультантом пацієнта з питань фармації (сімейним фармацевтом). Користується його повною довірою. Несе відповідальність за рекомендації та стан здоров'я пацієнта у довгостроковій перспективі |

Таблиця 3. Етапи, мета, характеристика, учасники та методи створення моделей компетенцій спеціалістів фармації

| Етапи | Мета етапу | Характеристика етапу | Учасники | Рекомендовані методи |
|-----------------------|---|--|--|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Організаційний аналіз | Визначення вимог до виконання завдань та обов'язків спеціалістів фармації відповідно до стратегічних завдань фармацевтичної організації | Визначення факторів успіху на фармацевтичному ринку SWOT-аналіз З'ясування ключових показників діяльності Визначення стратегічних цілей організації | Власники та керівники організації, фахівці з управління персоналом | Мозковий штурм, інтерв'ювання, опитування |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|-----------------------------------|--|--|--|---|
| Аналіз робіт | Визначення індивідуального рівня виконання робіт в організації | Визначення індикаторів поведінки, що характеризують ефективно та неефективно виконання завдань та обов'язків спеціалістів фармації, що обіймають певні посади | Керівники, безпосередні виконавці, медичні працівники, пацієнти, фахівці з управління персоналом | Безпосереднє спостереження, аналіз документів, фокус-групи, анкетування, метод прямих атрибутів, метод "репертуарної сітки" |
| Визначення компетенцій | Розробка стандартів ефективної професійної діяльності спеціалістів фармації | Групування визначених індикаторів поведінки відповідно до компетенції | Фахівці з управління персоналом | Структурно-логічне моделювання |
| Розробка моделей компетенцій | | Відбір та опис ключових компетенцій. Розробка шкали оцінювання кожної з ключових компетенцій. Створення моделі | Фахівці з управління персоналом | Описове та абстрактне моделювання |
| Перевірка моделей компетенцій | | Перевірка валідності розроблених моделей компетенцій певних фармацевтичних посад | Власники та керівники організації, безпосередні виконавці, фахівці з управління персоналом | Діагностичний |
| Відпрацювання моделей компетенцій | Впровадження моделей компетенцій спеціалістів фармації у систему управління персоналом | Використання моделей компетенцій як основи визначальних функцій системи управління персоналом (планування, підбору та наймання, оцінювання, навчання та розвитку, мотивації та оплати праці) | Власники та керівники організації, безпосередні виконавці, фахівці з управління персоналом | Проблемно-орієнтований |

об'єктивності, надійності, достовірності, прогнозованості та комплексності.

Наприкінці зазначимо, що визначення компетенцій та створення на їх основі моделей для певних фармацевтичних посад сприятиме як реалізації стратегічних цілей організації та формуванню прозорої системи управління персоналом, так і вирішенню тактичних завдань, а саме підвищенню стандартів роботи та якості професійної діяльності спеціалістів фармації.

Висновки. 1. Ефективне виконання завдань та обов'язків спеціалістів фармації пов'язано з

наявністю та розвитком у працівників певних компетенцій.

2. Модель компетенцій як перелік ключових компетенцій для виконання обов'язків конкретної фармацевтичної посади дозволяє описати та оцінити ефективність професійної діяльності спеціалістів фармації.

3. Визначення компетенцій та створення моделей компетенцій спеціалістів фармації потребує виконання послідовності певних дій, вирішення пов'язаних завдань, залучення високопрофесійних фахівців та використання сучасних наукових методів.

Література

1. Армстронг М. Практика управления человеческими ресурсами. – 8-е изд.: Пер. с англ. / Под ред. С.К. Мордовина. – СПб.: Питер, 2008. – 832 с.
 2. Бояцис Р. Компетентный менеджер. Модель эффективной работы / The Competent Manager: A Model for Effective Performance – М.: Альпина Букс, 2005. – 340 с.
 3. Жирова И. Оценка персонала фармацевтической организации // Аптечный аудит. – 2008. – № 16. – С. 9-11.

4. Кожухова Т.В., Пиминов А.Ф. Психологическая подготовка первостольника как составляющая его профессиональной отдачи // Аптечный аудит. – 2008. – № 12. – С. 9-12.
 5. Менеджмент персоналу: Навч. посіб. – Вид. 2-ге, без змін / В.М. Данюк, В.М. Петюх, С.О. Цимбалюк та ін.; За заг. ред. В.М. Данюка, В.М. Петюха. – К.:КНЕУ, 2006. – 398 с.
 6. Миллс Р. Компетенции – М.: "НІРРО", 2004. – 128 с.

7. Посилкіна О.В., Братішко Ю.С. Управління розвитком трудового потенціалу фармацевтичних підприємств // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. –2008. – № 1. – Т. 1. – С.37 – 43.
8. Уидетт С. и Холлифорд С. Руководство по компетенциям / The Competencies Handbook – М.: “HIPPO”, 2004. — 228 с.
9. Спенсер С., Спенсер Л. Компетенции на работе / Competence at Work: Model for Superior Performance – М.: HIPPO, 2005. – 384 с.
10. Шейл. П. Руководство по развитию персонала. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2004. – 240 с.
11. Campbell J.P. Modeling the performance prediction problem in industrial and organizational psychology – In M.D. Dunnette, L.M. Hough (eds.). Handbook of Industrial and Organizational Psychology, second edition. – Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1990. – Vol. 1. – P. 687-732.
12. Kurz, R., Bartram D. Competency and individual performance: Modeling the world of work. – In I.T. Robertson, M. Callinen, D. Bartram (eds.). Organizational Effectiveness: The Role of Psychology. – Chichester: Wiley, 2002. – P. 75-91.
13. Robertson I.T., Callinen M., Bartram D. Organizational Effectiveness: The Role of Psychology. – Chichester: Wiley, 2002. – 252 p.
14. www.shl.com

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОМПЕТЕНЦИЙ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

В.М. Толочко, Л.В. Галий

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: в статье рассмотрено значение компетенций как основополагающего аспекта эффективной деятельности специалистов фармации. Предложены типы компетенций, определены индикаторы поведения, которые описывают уровни развития одной из общеорганизационных компетенций (ориентации на пациента). Предложена методология определения компетенций и создания моделей компетенций специалистов фармации (этапы, цели, характеристика, участники, методы) для внедрения в систему управления персоналом фармацевтических организаций.

Ключевые слова: задания и обязанности, компетенции, модели компетенций специалистов фармации, анализ работы, управление персоналом фармацевтических организаций.

METHODOLOGICAL BASIS OF PHARMACY SPECIALISTS COMPETENCIES DETERMINATION

V.M. Tolochko, L.V. Haliy

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the meaning of competencies as a fundamental aspect of effective activity of pharmacy specialists has been considered in the article. The types of competencies have been offered, indicators of behaviour, describing the levels of development of one of general organizational competencies (orientation on a patient) have been determined. Methodology of determination of competencies and creation of competencies models of pharmacy specialists (stages, aims, characteristics, members, methods) for introduction into the system of personnel management of pharmaceutical organizations has been offered.

Key words: tasks and duties, competencies, competencies models of pharmacy specialists, analysis of work, personnel management of pharmaceutical organizations.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку та підписом керівника установи і експертний висновок про можливість відкритої публікації, які завірені печаткою. Під текстом статті обов'язково підписи всіх авторів та наукового керівника роботи. Особливо необхідно вказати науковий ступінь і вчене звання кожного автора, а також прізвище, ім'я, по батькові, адресу, телефон і факс автора, з яким можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати на одному боці аркуша формату А4 (210x297 мм), 1800-2000 друкованих знаків на сторінці, українською мовою. Надсилати необхідно 2 примірники статті.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, не повинен перевищувати 8 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок.

4. Матеріал необхідно готувати на комп'ютері за стандартом IBM. Електронний варіант статті надсилати на дискеті 3,5". Текст треба набирати у програмі WORD 6,0 або будь-якої вищої версії, рисунки готувати у форматах JPG, TIF, CDR. Для формул бажано використовувати вбудований у WORD редактор формул.

5. Статті треба писати за такою схемою: УДК, назва роботи (великими літерами), ініціали і прізвища авторів, повна назва установи (великими літерами), резюме українською мовою, ключові слова українською мовою, вступ, методи дослідження, результати й обговорення, висновки, література, назва статті російською мовою (великими літерами), ініціали і прізвища авторів російською мовою, повна назва установи російською мовою (великими літерами), резюме російською мовою, ключові слова російською мовою, назва статті англійською мовою (великими літерами), ініціали і прізвища авторів англійською мовою, повна назва установи англійською мовою (великими літерами), резюме англійською мовою, ключові слова англійською мовою.

Текст статті (опис оригінальних та експериментальних досліджень) має бути побудований таким чином:

– постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
– аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які опирається автор; виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

– формулювання цілей статті (постановка завдання);

– виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у даному напрямку;

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

6. Ілюстрації до статті (діаграми, графіки, фотографії) треба надсилати у двох примірниках. На звороті кожної ілюстрації необхідно вказати номер, прізвища авторів і відмітки "Верх", "Низ". У підписах до мікрофотографій вказувати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного і того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

7. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) необхідно подавати відповідно до міжнародної системи одиниць (СІ) згідно вимог групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів наводити в оригінальній транскрипції.

8. В описі експериментальних досліджень слід вказувати вид, стаття, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод умертвіння їх. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

9. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначити її номер згідно списку літератури у квадратних дужках.

10. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші. Джерела друкують за алфавітом.

Приклади бібліографічних посилань.

– посилання на книги:

1. Гонський Я. І., Максимчук Т. П., Калининський М. І. Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 744 с.

Якщо кількість авторів книги, статті, тез доповідей п'ять і більше, то подавати належить лише три прізвища з наступним "та ін.", "и др.", "et al."

2. Мазур І. А., Волошин Н. А., Чекман І. С. и др. Тиотриазолин: фармацевтические аспекты и клиническое применение. – Запоріжжя, 2005. – 156 с.

3. Фармацевтична хімія: Навчальний посібник / За загальною редакцією П. О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 552 с.

4. Halliwell B. Free Radical Biology Medicine. – Oxford Press, 1999. – 248 p.

5. David G. Watson. Pharmaceutical Analysis. Second edition. – Churchill Livingstone, 2005. – 383 p.

Перекладні видання:

6. Мавров І. І. Статеві хвороби: Пер. з рос. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 716 с.

– посилання на статті:

1. Ісаєв С. Г. Методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів 4,6-дихлор 2-карбоксисукцинілової кислоти // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 63-69

2. Бондар В. С., Бур'ян Г. О., Полуян С. М. та ін. ТЛХ – скринінг деяких токсичних речовин при їх сумісній присутності // Вісник фармації. – 2005. – № 4 (44). – С. 20-23.

3. Armutcu F., Coskun O., Gurel A., et al. Altinyazar C. Vitamin E protects against acetone induced oxidative stress in ret blood cells // Cell., Biol. Toxicol. – 2005. – 21, № 1 - p. 53-60.

– посилання на доповіді, тези доповідей:

1. Павх О. І., Соколова Л. В. Біофармацевтичні дослідження назальних гелів: Матеріали ІХ Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 190

2. Sada A., Petillo O., Cara F. et al. The role of tissue transglutaminase in cellular morphology and adhesion // 24-th Meeting of FEBS: Abstracts. – Barcelona, 1996. – P. 121.

– посилання на патенти, авторські свідоцтва:

1. Пат. 625777 Україна 7А61К35/78. Фармацевтична композиція адаптогенної дії „Поллентар”/Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Яковлева Л. В., Міщенко О. Я., Лелека М. В., Данькевич О. С. (Україна). Заявл. 11.04.2003; Опубл. 15.12.2003.

2. Пат. 2251411 Росія, МПК⁷ А61К 9/08, А61К 9/19, А61К 38/12, А61Р 31/10. Стабілізована фармацевтична композиція в ліофілізованій формі / Савай Сейдзи, Касай Акихиро, Отото Казуми. – № 2001108569 15; Заявл. 2000.06.29; Опубл. 2005.05.10

– посилання на дисертації і автореферати дисертацій:

1. Гудзенко О. П. Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2004. – 335 с.

2. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пілку та бурштинової кислоти: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харків, 2005. – 20 с.

11. Редакція виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

12. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. У, насамперед, друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

13. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених в статті і у списку літератури.

14. Публікація статей платна. Вартість – 20 грн за 2000 знаків. Оплата здійснюється після рецензування статті.

15. Статті треба відсилати за адресою: Редакція журналу "Фармацевтичний часопис", видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – *Грошовий Т.А.*
Заступник головного редактора – *Гриценко І.С.*
Відповідальний секретар – *Фіра Л.С.*

Ковальчук Л.Я. – науковий консультант
Черних В.П. – науковий консультант

Башура О.Г.
Волков К.С.
Вороніна Л.М.
Георгіянець В.А.
Зіменковський Б.С.
Кисличенко В.С.
Кліщ І.М.
Колесник Ю.М.
Коробко Д.Б.
Малоштан Л.М.
Марценюк В.П.
Марчишин С.М.
Мисула І.Р.
Немченко А.С.
Посохова К.А.
Соколова Л.В.
Тихонов О.І.
Яковлева Л.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д.С. (Київ)
Вронська Л.В. (Тернопіль)
Господарський І.Я. (Тернопіль)
Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)
Громовик Б.П. (Одеса)
Гудзенко О.П. (Луганськ)
Доля В.С. (Запоріжжя)
Загорій В.А. (Київ)
Калинюк Т.Г. (Львів)
Квасницька Г.М. (Тернопіль)
Климнюк С.І. (Тернопіль)
Коваленко С.М. (Харків)
Комісаренко А.М. (Харків)
Коритнюк Р.С. (Київ)
Криницька Г.Г. (Тернопіль)
Лесик Р.Б. (Львів)
Мазур І.А. (Запоріжжя)
Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ)
Новіков В.П. (Львів)
Парновський Б.Л. (Львів)
Пономаренко М.С. (Київ)
Сур С.В. (Київ)
Сятиня М.Л. (Київ)
Трохимчук В.В. (Одеса)
Хоменко В.М. (Донецьк)
Чекман І.С. (Київ)
Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 0.3.06.2009. Формат 60x84/8.
Гарнітура Pragma. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 11,39. Обл.-вид. арк. 11,04.
Тираж 600. Зам. № 93.

Редагування і коректура
Технічний редактор
Комп'ютерна верстка
Художник

Мельник Лариса
Демчишин Світлана
Бенько Наталія
Кушик Павло

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної
верстки Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Надруковано в друкарні
Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА