

**Current issues
in pharmacy
and medicine:
science and practice**

2014, №2 (15)



**Актуальні питання
фармацевтичної
і медичної
науки та практики**

№2

(15) 2014

(травень – серпень)

Науково-практичний журнал

Видається з квітня 1997 року.

Виходить один раз на 4 місяці

Editorial Board

Editor-in-Chief – **O.I. Panasenko**
Deputy Editor-in-Chief – **A.G. Kaplaushenko**
Deputy Editor-in-Chief – **O.E. Berezin**
Executive secretary – **V.V. Parchenko**
K.V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.F. Belenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
S.O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Gancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.V. Gladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Gubka (Zaporizhzhia, Ukraine)
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yu.M. Kolesnik (Zaporizhzhia, Ukraine)
E.G. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.A. Ryzhov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.O. Tumanskiy (Zaporizhzhia, Ukraine)

Scientific Editorial Board

V.P. Chernykh (Kharkiv, Ukraine)
A.M. Dashevsky (Berlin Germany)
L.V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
M.S. Fursa (Yaroslavl, Russian Federation)
V.P. Georgievskiy (Kharkiv, Ukraine)
K.S. Makhmudzhanova (Tashkent, Uzbekistan)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
O.S. Nikonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
E.L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
B.S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

Submit papers are reviewed.
Electronic copies of published articles
are transferred
to **Vernadsky National Library**
for open access on-line. Abstracts
of articles are published in «**Ukrainian
Review Journal**», series «**Medicine**»

Статті, що надходять до редакції, рецензуються.

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи думки авторів.

Електронні копії опублікованих статей
передаються до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного доступу
в режимі on-Line.

Реферати статей публікуються
в «Українському реферативному журналі»,
серія «Медицина».

РЕДАКЦІЯ:

В.М. Миклашевський – начальник
редакційно-видавничого відділу,
О.С. Савеленко – літературний редактор,
О.І. Чумакова – дизайн і верстка.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

О.І. ПНАСЕНКО – головний редактор, д. фарм. н., професор
А.Г. КАПЛАУШЕНКО – заступник головного редактора, д. фарм. н., доцент
О.С. БЕРЕЗІН – заступник головного редактора, д. мед. н., професор
В.В. ПАРЧЕНКО – відповідальний секретар, д. фарм. н., доцент
К.В. АЛЕКСАНДРОВА – д. хім. н., професор
І.Ф. БЄЛЕНІЧЕВ – д. біол. н., професор
С.О. ВАСЮК – д. фарм. н., професор
В.А. ВІЗІР – д. мед. н., професор
О.В. ГАНЧЕВА – д. мед. н., доцент
В.В. ГЛАДИШЕВ – д. фарм.н., професор
О.В. ГУБКА – д. мед. н., професор
Є.Г. КНИШ – д. фарм. н., професор
С.І. КОВАЛЕНКО – д. фарм. н., професор
Ю.М. КОЛЕСНИК – д. мед. н., професор
О.В. МАЗУЛІН – д. фарм. н., професор
О.А. РИЖОВ – д. фарм. н., професор
М.І. РОМАНЕНКО – д. фарм. н., професор
В.Д. СИВОЛАП – д. мед. н., професор
В.О. ТУМАНСЬКИЙ – д. мед. н., професор

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ – чл.-кор. НАН України, д. фарм. н., професор (Харків, Україна)
А.М. ДАШЕВСЬКИЙ – д. фарм. н., професор (Берлін, ФРН)
Л.В. ДЕРИМЕДВІДЬ – д. мед. н., професор (Харків, Україна)
Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ – чл.-кор. НАМН України, д. фарм. н., професор (Львів, Україна)
К.С. МАХМУДЖАНОВА – д. фарм. н., професор (Ташкент, Республіка Узбекистан)
ІГОР МУХА – д. фарм. н. (Вроцлав, Польща)
О.С. НИКОНЕНКО – чл.-кор. НАН України, д. мед. н., професор (Запоріжжя, Україна)
ДЖЕННАРО ПАГАНО – д. мед. н. (Неаполь, Італія)
Є.Л. ТАРАСЯВІЧЮС – д. фарм. н., професор (Каунас, Литва)
РОЛАНД ФРАНКЕНБЕРГЕР – д. мед. н. (Мемфіс, США)
М.С. ФУРСА – д. фарм. н., професор (Ярославль, Російська Федерація)
В.П. ЧЕРНИХ – чл.-кор. НАН України, д. хім. н., д. фарм. н., професор (Харків, Україна)

Засновник та видавець **Запорізький державний медичний університет**

Свідоцтво про реєстрацію **КВ №16317-4789Р від 16.12.2009 р.**

АТЕСТОВАНИЙ ВАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук –

постанова Президії ВАК України від 6.10.2010 р. №1–05/6

Адреса видавця та редакції: 69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, редакційно-видавничий відділ,
тел.: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ, протокол №11 від 20.06.2014 р.

Підписано до друку 25.06.2014 р. Віддруковано в друкарні
ТОВ «Х-ПРЕСС» 69068, м. Запоріжжя, вул. Кругова, б. 165/18
тел. (061) 220-42-29

Свідоцтво про державну реєстрацію АОО №198468 від 01.07.1999 р.

Тираж 200 прим. Замовлення № 6/14

Технологія виробництва ліків**Федоровська М. І.**

Розробка складу основи крем-маски для профілактики і терапії осіб з андрогенною алопецією

Литвиненко Т. Н.

Разработка полимерных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий (псевдоэрозий) шейки матки

Кукуруза Л. В.

Про нову субстанцію для виготовлення очних мазей

Аналіз та стандартизація біологічно активних сполук та лікарських форм**Клименко Л. Ю., Петюнин Г. П., Трут С. Н., Мороз В. П.**

Критерии приемлемости линейной зависимости при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения в судебно-токсикологическом анализе

Загородній С. Л., Васюк С. О.

Кількісне визначення зопіклону у таблетках «Сонован» методом спектрофотометрії

Коротков В. А., Кухтенко А. С., Бевз Н. Ю., Грудько В. А., Гладух Е. В.

Разработка методик качественного и количественного анализа суппозиторий с экстрактом маклюры оранжевой

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Моряк З. Б., Ткаченко Г. І., Ващенко О. В.

Щодо постадійного контролю виробництва таблеток

Похмелькина С. А., Чернега Г. В.Изучение окислительно-восстановительной системы Cr³⁺/Cr²⁺ полярографическим методом**Синтез біологічно активних сполук****Бондарчук О. П.**

Синтез нових глікозилізованих похідних 1,4-хінону

Левітін Є. Я., Рой І. Д., Криський О. С., Чан Т. М.

Синтез наночасток магнетиту з використанням електрохімічного окислення

Фармакогнозія та хімія природних сполук**Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Камишний О. М., Поліщук Н. М.**

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. III. 8-аміно-1-п-хлоробензилтеоброміні

Тржецинский С. Д., Мозуль В. И., Жернова Г. А., Фурса Н. С.

Ранозаживляющая активность мази, содержащей эфирное масло травы тысячелистника пойменного

Антонюк В. О.Очистка эргостерину з базидієм грузлика димчатого (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.)**Pharmaceutical manufacturing**4 **Fedorovska M. I.**

The development of cream-mask base composition for androgenetic alopecia prevention and treatment

8 **Litvinenko T. N.**

The development of polymeric pellicles with gentamicine sulfate for therapeutic correction of cervical erosion (pseudoerosion)

11 **Kukuruza L. V.**

About new substance for eye ointments creation

Analysis and standardization of biologically active substances and dosage forms15 **Klimenko L. Yu., Petyunin G. P., Trut S. N., Moroz V. P.**

Acceptability criteria for linear dependence in validating UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis

23 **Zagorodniy S. L., Vasyuk S. O.**

Quantitative determination of zopiclone tablets «Sonovan» by spectrophotometry

27 **Korotkov V. A., Kukhtenko A. S., Bevz N. Yu., Grudko V. A., Gladuh E. V.**The development of quantitative and qualitative analysis methods of suppositories with *Maclura Pomifera* extract31 **Kucherenko L. I., Khromilyova O. V., Moryak Z. B., Tkachenko G. I., Vashchenko O. V.**

Stage control of tablets manufacturing

35 **Pokhmyolkina S. A., Chernega G. V.**The study of Cr³⁺/Cr²⁺ redox system by polarographic method**Synthesis of the biologically active compounds**38 **Bondarchuk O. P.**

Synthesis of new glucosylated derivatives of 1,4-quinones

42 **Levitin Ye. Ya., Roy I. D., Kryskiv O. S., Chan T. M.**

Synthesis of magnetite nanoparticles with using electrochemical oxidation

Pharmacognosy and chemistry of natural compounds45 **Ivanchenko D. G., Romanenko M. I., Kamiyshny A. M., Polishchuk N. M.**

Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted compounds of theobromine. III. 8-Amino-p-chlorobenzyltheobromines

50 **Trzhetsinsky S. D., Mozul' V. I., Gernova G. A., Fursa N. S.**

Wound healing activity of ointment containing essential oils of herb yarrow floodplain

54 **Antonyuk V. O.**Ergosterol purification from basidiomes of Clouded Agaric (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.)

Експериментальна та клінічна фармакологія

Білай І. М., Михайлюк Є. О., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г.
Дослідження гепатопротекторної активності при експериментальному гепатиті під впливом похідних 1,2,4-тріазолу

Оригінальні дослідження**Кремзер О. О.**

Циркулюючий остеоонектин як прогностичний біологічний маркер у пацієнтів з ішемічною серцевою недостатністю

Бушувєва І. В., Киричко Б. П., Книш Є. Г., Панасенко О. І., Іздепський В. Й.

Вивчення впливу морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на профілактику стресових станів

Михайловська Н. С.

П'ятирічна виживаність хворих із різними компонентами метаболічного синдрому після перенесеного Q-інфаркту міокарда

Рибалкін М. В.

Визначення оптимального методу дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*

Кочін І. В., Акулова О. М., Сидоренко П. І., Василенко В. М., Гайволя О. О., Ільїна В. М., Гут Т. М., Шило І. Ф., Трошин Д. О.

Обґрунтування сучасної моделі інформаційного забезпечення, екологічного захисту та біоетичного розвитку населення територій, що забруднені радіоактивними речовинами

Баранник Н. Г., Варжапетян С. Д., Куропата І. В., Бердюк І. В., Манухіна О. Н.

Изучение факторов, влияющих на распространенность острого одонтогенного остеомиелита среди жителей промышленного города Запорожья

Огляди**Варинський Б. О.**

Розвиток ВЕРХ-МС як методу оцінювання чистоти і підтвердження молекулярної маси нових біоактивних речовин

Панфілова Г. Л.

Фармацевтична допомога як історична, нормативно-правова та соціально-економічна категорія в системі охорони здоров'я і фармацевтичному забезпеченні населення

Питання фармацевтичної і медичної освіти**Демченко В. О., Рижов О. А., Іванькова Н. А.**

Обґрунтування необхідності розробки компетентнісної моделі навчання фахівця фармацевтичної галузі на основі адаптивної інтелектуальної навчальної системи

Бурлака Б. С.

Активізація розумової діяльності і пізнавальної самостійності через інформаційно-комунікаційні технології у студентів провізорів-косметологів

Ткаченко Н. О.

Вивчення інформаційного професійного поля спеціалістів фармації

Experimental and clinical pharmacology

57 **Bilay I. M., Mihayluk E. O., Parchenko V. V., Kaplaushenko A. G., Panasenko A. I., Knysh E. G.**
The research of hepatoprotective activity in experimental hepatitis influenced by 1,2,4-triazole derivatives

Original research

60 **Kremzer A. A.**
Circulating osteonectin as a prognostic biological marker in patients with ischemic chronic heart failure

64 **Bushueva I. V., Kirichko B. P., Knysh E. G., Panasenko O. I., Izdepskiy V. I.**
The study of morpholinium 2-[5-(pyridin-4yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate effect on prevention of stressful conditions

67 **Mikhaylovska N. S.**
The five-year survival of patients with various components of metabolic syndrome after Q-myocardial infarction

71 **Rybalkyn M. V.**
The determination of optimal cells disintegration method of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* fungals

76 **Kochin I. V., Akulova O. M., Sidorenko P. I., Vasilenko V. M., Gajvolya O. O., I'ina V. M., Gut T. M., Shilo I. F., Troshin D. O.**
Grounding of modern model of informative providing, ecological defence and bioethical development of population of territories, polluted by radio-active matters

81 **Barannik N. G., Varzhapetyan S. D., Kurokata I. V., Berduk I. V., Manukhina O. N.**
The study of factors affecting acute odontogenic osteomyelitis prevalence among Zaporozhye citizens

Review

85 **Varynskiy B. A.**
The development of HPLC-MC as a method of purity assessment and confirmation the molecular mass of new bioactive compounds

89 **Panfilova G. L.**
Pharmaceutical care as a historical, normative-legal and social-economic category in the system of the population health and pharmaceutical care

Innovations in pharmaceutical and medical education

98 **Demchenko V. O., Ryzhov O. A., Ivankova N. A.**
Substantiation of the necessity to develop a competency model of training specialist in pharmacy on the basis of intellectual educational system

104 **Burlaka B. S.**
Enhancing mental activity and cognitive independence through information and communication technologies in students pharmacist cosmetologist

106 **Tkachenko N. O.**
The study of informational professional field of pharmacy specialists



М. І. Федоровська

Розробка складу основи крем-маски для профілактики і терапії осіб з андрогенною алопецією

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: андрогенна алопеція, емульсії, біофармація.

Лікування андрогенної алопеції є актуальним завданням дерматології, оскільки асортимент лікарських засобів, які впливають на патологічну ланку захворювання і є безпечними під час тривалого застосування, обмежений. Мета роботи полягала в розробці оптимального складу основи крем-маски з екстрактом плодів пальми сабаль і настійкою софори японської, що призначена для профілактичного та терапевтичного застосування при андрогенній алопеції. Наведено комплексні фізичні, біофармацевтичні та мікроскопічні дослідження з вибору оптимального складу емульсійної основи крем-маски. Встановили, що найкращими споживчими та фармако-технологічними властивостями характеризуються основи, які містять комплекс емульгаторів MONTANOV 68 і NatureMulse чи Olivem 1000, гелеутворювачі карбопол (0,5%) і гуарову камедь (1%).

Разработка состава основы крем-маски для профилактики и терапии лиц с андрогенной алопецией

М. И. Федоровская

Лечение андрогенной алопеции – актуальная задача дерматологии, поскольку ассортимент лекарственных средств, влияющих на патологическое звено заболевания и безопасных при длительном применении, ограничен. Поэтому целью работы была разработка оптимального состава основы крем-маски с экстрактом плодов пальмы сабаль и настоек софори японской, которая предназначена для профилактического и терапевтического применения при андрогенной алопеции. Представлены комплексные физические, биофармацевтические и микроскопические исследования по выбору оптимального состава эмульсионной основы крем-маски. Установлено, что лучшими потребительскими и фармако-технологическими свойствами обладают основы, которые содержат комплекс эмульгаторов MONTANOV 68 и NatureMulse или Olivem 1000, гелеобразователи карбопол (0,5 %) и гуаровую камедь (1%).

Ключевые слова: андрогенная алопеция, эмульсии, биофармация.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The development of cream-mask base composition for androgenetic alopecia prevention and treatment

М. I. Fedorovska

Aim. Androgenetic Alopecia (AA) treatment nowadays is still a difficult task of dermatology as the range of drugs that affect the pathological link of disease and are safe for prolonged use, is limited.

Methods and results. The purpose of the work was to study the optimal composition of the cream-mask base with Saw palmetto dry extract and the tincture of Sophora Japonica intended for prophylactic and therapeutic use in AA. The work presents a complex of physical, biopharmaceutical and microscopic research on the choice of the optimal cream-mask base.

Conclusion. It has been established that the best consumer and pharmaco-technological properties are characterized with the bases, to which a complex of emulsifiers MONTANOV 68 and NatureMulse or Olivem 1000 polymers; Carbopol (0,5%) and guar gum (1%) is introduced;

Key words: Androgenetic Alopecia, Emulsion Base, Cream Mask, Physical Processes, Biopharmaceutics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Важливим напрямом фармацевтичної технології є створення лікарських косметичних засобів для профілактики та терапії дерматологічних захворювань, що впливають на зовнішню привабливість людини й погіршують соціальну адаптацію хворого [12].

Патологічне випадіння волосся – алопеція – є актуальною проблемою, котра посідає у структурі шкірних патологій одне із провідних місць. Залежно від етіопатогенетичних факторів і зовнішніх проявів алопеції розрізняють різні її види: андрогенна, телогенова, гніздна, токсична тощо [7,13]. Однією з найбільш поширених форм, що трапляється як у чоловіків, так і у жінок, є андрогенна алопеція (АА) – прогресуюче облісіння, котре викликане дією андрогенів на волосяний фолікул у осіб зі спадковою схильністю [3,11,14].

Нині лікування АА залишається складним завданням дерматології, оскільки номенклатура лікарських пре-

паратів, які б впливали на патогенетичну ланку захворювання, обмежена. Специфічна терапія АА полягає в застосуванні антагоністів 5- α -редуктази (фермент, що перетворює тестостерон на активний дигідротестостерон). До цієї групи лікарських препаратів належить фінастерид, який призначають для системного лікування АА. Однак фінастерид характеризується рядом серйозних побічних ефектів на статеву систему чоловіків і абсолютно протипоказаний жінкам репродуктивного віку (викликає фемінізацію плоду). Для місцевої терапії АА широко застосовують міноксидил у формі лосьйону. Препарат є сильнодіючим периферичним судинорозширювальним засобом, але характеризується низкою недоліків: потреба постійного вживання для забезпечення терапевтичного ефекту, відсутність дії на патогенетичні ланки захворювання, висока вартість тощо [10,11,15].

Отже, актуальною є розробка ефективних і безпечних

лікарських косметичних засобів рослинного походження, які впливали б на патогенетичні механізми АА, зокрема крем-маски з екстрактом плодів пальми сабаль (ненасичені жирні кислоти й фітостероли виявляють інгібуючі властивості щодо 5 α -редуктази та блокують андрогенові рецептори) і настійкою софори японської (флавоноїди стимулюють шкірний кровообіг) [8,9].

Мета роботи

Розробка оптимального складу основи крем-маски для профілактичного та терапевтичного застосування при АА.

Матеріали і методи дослідження

На першому етапі дослідження розробили емульсійну основу крем-маски, яка повинна мати ряд властивостей: максимально швидко і повно вивільняти діючі речовини, не руйнувати водно-ліпідний шар і не обтяжувати волосся. Попередній практичний досвід свідчить, що для створення стійкої емульсійної системи, яка б мінімально впливала на структуру шкіри, необхідно застосовувати комплекс поверхнево-активних речовин (ПАР) I і II роду та розчини високомолекулярних сполук (ВМС) [1,6]. Під час вибору ПАР зупинились на комплексному емульгаторі MONTANOV 68, що широко використовується в косметичній практиці як ефективний компонент препаратів догляду за волоссям і шкірою. Для забезпечення належної колоїдної стабільності гетерогенної системи додатково використали емульгатори I роду (NatureMulse, Olivem 1000, Цетарет-20) та 1% розчини ВМС: натрію альгілату, ксантанової і гуарової камедей, Na-КМЦ і карбополу. Як основний компонент жирової фази обрали олію насіння гарбуза, котра крім формоутворюючих властивостей характеризується антиоксидантною і фолікулопротекторною дією (містить поліненасичені жирні кислоти, фітостероли, вітаміни та мікроелементи) [9].

Склади основ наведені у таблиці 1. Основи готували методом оберненого емульгування; як водну фазу використовували 1% розчини ВМС. Для прискорення розчинення природних гідроколіїдів (ксантанової і гуарової

камедей, натрію альгілату) речовини солубілізували гліцерином; основи з карбополом на стадії гомогенізації нейтралізували триетаноламіном.

Основи оцінювали за органолептичними й споживчими властивостями, визначали колоїдну та термостабільність, дисперсність і ступінь penetрації в агаровий гель [2,4]. Дисперсність часток олійної фази емульсійної системи проводили за допомогою електронного мікроскопа «Delta Optical Genetic Pro» з вмонтованою камерою (об'єктив 40/0,65 160/0.17; окуляр WF 10 \times /18). При визначенні ефективності вивільнення біологічно активних речовин (БАР) методом дифузії в агар, до складу носіїв вводили по 10% настійки софори японської. Як реактив на фенольні сполуки використовували розчин заліза (III) хлориду. Чашки Петрі зі зразками поміщали у термостат при температурі 37 $^{\circ}$ C і через кожні 15 хвилин вимірювали діаметр забарвлених зон [5].

Результати та їх обговорення

Усі досліджувані основи були однорідні, кремового кольору із зеленуватим відтінком, характерного запаху гарбузової олії. Основи з натрію альгілатом (3, 8, 13) і з Na-КМЦ (4, 9, 14) характеризувались низькою в'язкістю (консистенція близька до рідкої). Основи, в яких використовували поєднання емульгаторів MONTANOV 68 і Цетарет-20 (11–15) із різними ВМС (у тому числі з гуаровою, ксантановою камеддю та карбополом), за зовнішнім виглядом характеризувались низькими споживчими показниками, не відповідали вимогам колоїдної і термостабільності (11–14). Основи з карбополом (5, 10) були надто в'язкі, але належного споживчого вигляду. Тому для подальших досліджень ми приготували основи, в яких замість 1% використали 0,5% карбополу (5* і 10*). Отже, для мікроскопічних і біофармацевтичних досліджень обрали 6 основ, в яких використано поєднання емульгаторів MONTANOV 68 і NatureMulse чи Olivem 1000: 1 і 6 (із гуаровою камеддю), 2 і 7 (із ксантановою камеддю), 5* і 10* (із 0,5% карбополу).

Протягом мікроскопічних досліджень виявили, що

Таблиця 1

Склади основ

Назва, компонента	Кількість компонента, г															
	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Олія гарбуза	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Montanov 68	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
NatureMulse	2	2	2	2	2											
Olivem 1000						2	2	2	2	2						
Цетарет-20											2	2	2	2	2	2
Гуарова камідь	1					1					1					
Ксантанова камідь		1					1					1				
Натрію альгілат			1					1					1			
Na КМЦ				1					1						1	
Карбопол					1					1						1
Триетаноламін					0,5						0,5					0,5
Гліцерин	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Вода очищена	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

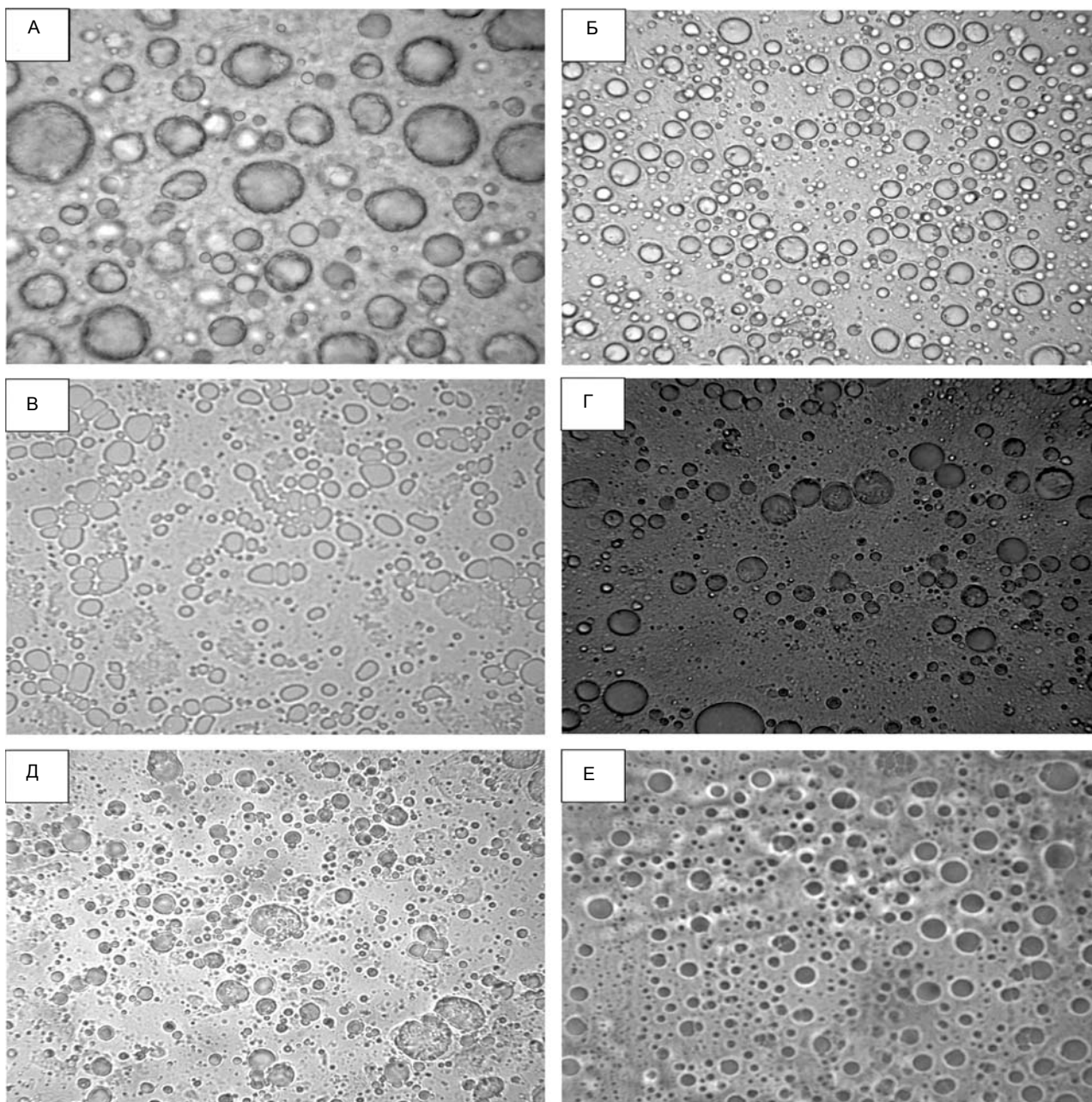


Рис. 1. Дисперсність часток олійної фази: А – основа №1; Б – основа №6; В – основа №2; Г – основа №7, Д – основа №5*, Е – основа №10*.

зразки №1, 2, 7 є неоднорідними за дисперсністю, оскільки значну частку становлять великі фракції (рис. 1 А, В, Г). Середні розміри часток дисперсної фази знаходяться в межах від 5,3 до 7,2 мкм. Основи №6, 5* є одноріднішими, середній розмір часток дисперсної фази – 3,2 мкм (рис. 1 Б) і 2,8 мкм (рис. 1 Д). Найменший середній розмір (2,6 мкм) та однорідність часток дисперсної фази характерні для основи №10* (рис. 1 Е).

Однорідність і високий ступінь дисперсності олійної фази впливає на рівномірний розподіл діючих компонентів і швидкість їхнього вивільнення з основи, а отже на ефективність фармакологічної дії. Біофармацевтичні дослідження показали (рис. 2), що всі основи, які досліджували, активно вивільняють БАР фенольної природи

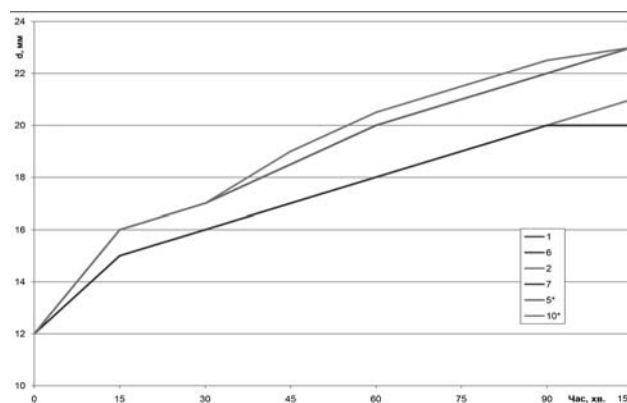


Рис. 2. Діаграма швидкості вивільнення БАР фенольної природи з основ в агаровий гель.

в агаровий гель, але основи №6, 5* та 10* характеризуються дещо вищою пенетруючою здатністю.

На підставі визначення колоїдної і термостабільності, мікроскопічних і біофармацевтичних досліджень встановили: оптимальними властивостями характеризуються основи №6, 5* і 10*, які містять гелеутворювачі карбопол і гуарову камідь, комплекс емульгаторів MONTANOV 68 і NatureMulse чи Olivem 1000.

Висновки

1. Спираючись на органолептичні показники визначення колоїдної та термостабільності, обрано 6 рецептур основ, які містять комплекс емульгаторів MONTANOV 68 і NatureMulse чи Olivem 1000.

2. У результаті мікроскопічних досліджень встановили, що найменший розмір частин олійної фази емульсії мають основи №6, №5* і №10*, які містять гелеутворювачі карбопол і гуарову камідь.

3. Протягом біофармацевтичних досліджень визначили, що зразки основ №6, №5* та №10* характеризуються високою пенетруючою здатністю.

Перспективи подальших досліджень. Надалі плануємо вивчити реологічні властивості цих основ та обрати кінцеву рецептуру носія, дослідити раціональний спосіб введення речовин, що діють, до складу лікарської форми, опрацювати технологію крем-маски в умовах аптеки та промислового виробництва.

Список літератури

1. Гладышева С.А. Оптимизация исследований по выбору основы-носителя мягких фармакотерапевтических средств для профилактики алопеции / С.А. Гладышева, Е.В. Гладух // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 70–71.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науковий-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 526 с.
3. Калюжная Л.Д. Андрогенетическая алопеция / Л.Д. Калюжная // Эстетична медицина. – 2009. – № 3. – С. 54–56.
4. Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007 : чинний від 2009-01-01. – К.: Держспоживстандарт України, 2008. – 7 с. – (Національний стандарт України).
5. Практикум по биофармации : учеб. пособ. для студ. вузов / [А.И. Тихонов, Е.Е. Богущая, Т.Г. Ярных и др. ; под ред. А.И. Тихонова]. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые станицы, 2003. – 96 с.
6. Розробка складу лікувально-косметичного засобу для профілактики випадіння волосся / [О.І. Павх, Л.В. Соколова, Г.Р. Козир, О.М. Барна] // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 3(72). – С. 26–27.
7. Святенко Т.В. Алопеция: классификации, этиопатогенез, клинические проявления, современные возможности терапии / Т.В. Святенко, Л.А. Андриуца // Medix. Anti-Aging. – 2011. – № 1(19). – С. 65–69.
8. Chatterjee S. Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia / S. Chatterjee, S.K. Agrawala // Natural Product Radiance. – 2003. – Vol. 2(6). – P. 302–305.
9. Herbal medicines as an effective therapy in hair loss – A review / [S.M. Patil, G.N. Sapkale, U.S. Surwase, B.T. Bhomble] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2010. – Vol. 1. – P. 773–781.
10. Messenger A.G. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth / A.G. Messenger, J. Rundegren // British Journal of Dermatology. – 2004. – Vol. 8(150). – P. 186–194.
11. Current therapies of female androgenetic alopecia and use of fluridil, a novel topical antiandrogen / [R. Kučerová, M. Bienová, R. Novotný et al.] // Scripta medica. – 2006. – Vol. 1(79). – P. 35–48.
12. Sarwer D.B. Physical appearance and cosmetic medical treatments: physiological and socio-cultural influences / D.B. Sarwer, L. Magee, V. Clark // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2003. – Vol. 2(1). – P. 29–39.
13. Stefanato C.M. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis / C.M. Stefanato // Histopathology. – 2010. – Vol. 56. – P. 24–38.
14. Trüeb R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia / R.M. Trüeb // Experimental Gerontology. – 2002. – Vol. 37. – P. 981–990.
15. Yip L. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know / L. Yip, N. Rufaut, R. Sinclair // Australasian Journal of Dermatology. – 2011. – Vol. 52. – P. 81–88.

References

1. Gladysheva, S. A., & Gladuch, Y. V. (2008) Optimizaciya issledovanij po vyboru osnovy-nositelya myagkikh farmakoterapevticheskikh sredstv dlya profilaktiki alopecii [Optimization of studies on the choice of bases carrier of soft pharmacotherapeutic remedies for the prevention of alopecia]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 6, 70–71. [in Ukrainian].
2. (2001) *Derzhavna farmacopeia Ukrainy [The State Pharmacopeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREH. [in Ukrainian].
3. Kalyuzhnaya, L. D. (2009) Androgeneticheskaya alopeciya [Androgenetic alopecia]. *Estetychna medytsyna*, 3, 54–56. [in Ukrainian].
4. Kremy kosmetichni. Zahalni tekhnichni umovy [Cosmetic creams. General specifications]. (2008) *DSTU 4765:2007. from 1d January 2008*. Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy. [in Ukrainian].
5. Tikhonov, A. I., Boguckaya, E. E., Yarnykh, T. H., et al. (2003) *Praktikum po biofarmacii [Practical work on Biopharmaceutics]*. A. I. Tikhonov (Ed). Kharkov: NFAU : Zolotyie stranicy. [in Ukrainian].
6. Pavkh, O. I., Sokolova, L. V., Kozyr, H. R., & Barna, O. M. (2012) Rozrobka skladu likuvalno-kosmetichnoho zasobu dlia profilaktyky vypadinnia volossia [Development of the therapeutic and cosmetic remedy composition for hair loss prevention]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 3(72), 26–27. [in Ukrainian].
7. Svyatenko, T. V., & Andriutsa, L. A. (2011) Alopeciya: klassifikaciya, etiopatogenez, klinicheskie proyavleniya, sovremennye vozmozhnosti terapii [Alopecia: classification, etiopathogenesis, clinical manifestations, modern treatment decisions]. *Medix. Anti-Aging*, 1(19), 65–69.
8. Chatterjee, S., & Agrawala, S. K. (2003) Saw palmetto (*Serenoa repens*) in androgenic alopecia. *Natural Product Radiance*, 2(6), 302–305.
9. Patil, S. M., Sapkale, G. N., Surwase, U. S., & Bhomble, B. T. (2010) Herbal medicines as an effective therapy in hair loss – A review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1, 773–781.
10. Messenger, A. G., & Rundegren, J. (2004) Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *British Journal of Dermatology*, 8(150), 186–194.
11. Kučerová, R., Bienová, M., Novotný, R., et al. (2006) Current therapies of female androgenetic alopecia and use of fluridil, a novel topical antiandrogen. *Scripta medica*, 1(79), 35–48.
12. Sarwer, D. B., Magee, L., & Clark, V. (2003) Physical appearance and cosmetic medical treatments: physiological and socio-cultural influences. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2(1), 29–39.
13. Stefanato, C. M. (2010) Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*, 56, 24–38. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03439.x.
14. Trüeb, R. M. (2002) Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Experimental Gerontology*, 37, 981–990.
15. Yip, L., Rufaut, N., & Sinclair, R. (2011) Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. *Australasian Journal of Dermatology*, 52, 81–88. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00745.x.

Відомості про автора:

Федоровська М.І., к. фарм. н., доцент каф. організації та економіки фармації і технології ліків, Івано-Франківський національний медичний університет, E-mail: maryanagavkalyuk@yahoo.com.

Надійшла в редакцію 29.04.2014 р.



Разработка полимерных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий (псевдоэрозий) шейки матки

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: полимерная пленка, гентамицина сульфат, эрозия, эксперимент.

Фармакотерапевтическое лечение больных с эрозией шейки матки основывается на выборе патогенетически обоснованного метода лечения. С применением математического планирования эксперимента проведен научно обоснованный выбор фармацевтических факторов – вида носителя и пластификатора – вагинальных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий шейки матки. Отмечено, что оба изучаемых фактора значимо влияют на интенсивность высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок. При этом влияние вида носителя-основы значительно превышает влияние вида пластификатора. Установлено, что оптимальный уровень высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок обеспечивает композиция на основе 0,5% раствора желатина с добавлением в качестве пластификатора 2% глицерина.

Розробка полімерних плівок із гентаміцину сульфатом для терапевтичної корекції ерозій (псевдоерозій) шийки матки

Т. М. Литвиненко

Фармакотерапевтичне лікування хворих із ерозією шийки матки засноване на обранні патогенетично зумовленого методу лікування. Із використанням математичного планування експерименту проведено науково обгрунтований вибір фармацевтичних факторів – виду носія та пластифікатора – вагінальних плівок із гентаміцину сульфатом для терапевтичної корекції ерозій шийки матки. Визначили, що обидва фактори суттєво впливають на інтенсивність вивільнення гентаміцину сульфату з вагінальних плівок. При цьому вплив виду носія-основи істотно перевищує вплив виду пластифікатора. Встановили, що оптимальний рівень вивільнення гентаміцину сульфату з вагінальних плівок забезпечує композиція на основі 0,5% розчину желатину із додаванням як пластифікатора 2% гліцерину.

Ключові слова: полімерна плівка, гентаміцину сульфат, ерозія, експеримент.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The development of polymeric pellicles with gentamicine sulfate for therapeutic correction of cervical erosion (pseudoerosion)

T. N. Litvinenko

Aim. A science-based selection of pharmaceutical factors, such as type of medium and softener, of vaginal pellicles with gentamicin sulfate for therapeutic correction of cervical erosion has been conducted using mathematical experiment planning.

Methods and results. It has been established that both factors make significant influence on intensity of gentamicine sulfate release from vaginal pellicles. Moreover, the influence of base significantly exceeds influence of softener.

Conclusion. It has been determined that composition of 0,5% solution of gelatin with addition of 2% glycerine provides optimal gentamicine sulfate releasing from vaginal pellicles.

Key words: Plasticizers, Gentamicins, Uterine Cervical Erosion, Therapeutic Human Experimentation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Эрозии шейки матки отмечают в 12–15% случаях гинекологических заболеваний [1]. Истинная эрозия (эктопия цилиндрического эпителия) представляет собой стадию патологического процесса с повреждением многочисленного плоского эпителия слизистой оболочки влажной части шейки матки с последующим замещением его цилиндрическим эпителием. После завершения формирования истинной эрозии может наблюдаться процесс развития эрозийных язв и других изменений [3,4].

Эрозии могут возникать в результате воспалительного, посттравматического или дисгормонального нарушения [7]. Нормальная микрофлора половых путей характеризуется наличием лактобацилл, поддерживающих кислую среду и выполняющих защитную функцию по отношению к патогенной флоре. Патогенная флора может быть представлена в виде кокковой флоры, синегнойной палочки, стрептококков, энтерококков, а также

энтеробактериями – представители вида *Proteus* и др. [3].

Фармакотерапевтическое лечение больных с эрозией шейки матки основывается на выборе патогенетически обоснованного метода лечения [1,4].

Этиотропная терапия сводится к применению ванночек и орошений (20% протаргол, квасцы, карболовая кислота, марганцовокислый калий). Ряд исследователей доказывают разрушительное действие этих процедур на шейку матки, а в некоторых случаях они приводят к развитию лейкоплакии [2,6]. Лечение тампонами, пропитанными лекарственными веществами (10% синтомициновая эмульсия, рыбий жир, облепиховое масло, сок каланхоэ, прополис, ваготил, цигерол, галантамин и др.), также не дает желаемого результата [2,4,7].

Среди медикаментозных средств находят применение сульфаниламиды, антибиотики, средства, повышающие регенеративные способности эпителия, кислотообразующие биологические препараты (бифидум- и лактобактерии), солковагин, тиотриазолин [2,6].

Таблица 1

Матрица планирования эксперимента и результаты определения количества (%) растворения гентамицина сульфата из вагинальных пленок

Фактор А (вид полимерного носителя)	Фактор В (вид пластификатора)			
	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄
a ₁	48,11	46,55	46,15	46,82
a ₂	52,82	50,45	49,69	48,11
a ₃	35,18	33,49	31,35	30,80
a ₄	71,81	62,32	58,45	52,72

Примечания: фактор А – вид основы-носителя: a₁ – метилцеллюлоза (5% раствор); a₂ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза (2% раствор); a₃ – биополимер растворимый (2% раствор); a₄ – желатин (0,5% раствор); фактор В – пластификатор: v₁ – глицерин; v₂ – пропиленгликоль; v₃ – полиэтиленгликоль 400; v₄ – твин 80.

В таблице 2 представлены результаты дисперсионного анализа.

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа по выбору оптимального состава пленок с гентамицина сульфатом

Источник изменчивости	Сумма квадратов (SS)	Число степеней свободы (F)	Средний квадрат (MS)	F _{эмп.}	F _{табл.(p=0,05)}
Фактор А	1672,65	3	557,55	52,88	3,9
Фактор В	125,47	3	41,82	5,62	3,9
Ошибка	94,88	9	10,54	-	-
Общая сумма	1893	15	-	-	-

Как следует из полученных данных, на интенсивность высвобождения гентамицина сульфата из пленок существенное влияние оказывают оба изучаемых фактора ($F_{эмп.} > F_{табл.}$). При этом влияние основы-носителя значительно существеннее влияния вида пластификатора. Проведена проверка различия средних значений результатов значимых факторов с помощью множественного рангового критерия Дункана.

По влиянию вида пленкообразующего вещества и пластификатора на степень высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок полученные данные расположили в такой последовательности: a₄ > a₂ > a₁ > a₃; v₁ > v₂ > v₃ > v₄. Таким образом, оптимальное высвобождение гентамицина сульфата из вагинальных пленок обеспечивает композиция 5% желатина с пластификатором глицерином.

Для дальнейших исследований отобран состав вагинальных пленок с гентамицина сульфатом (на одну пленку):

- Гентамицина сульфата 0,08 г
- Желатина 0,5 г
- Глицерина 0,7 г
- Воды очищенной 4 мл.

В настоящее время фармацевтическая технология работает над созданием таких препаратов в гинекологической практике, которые представляли бы собой систему-«депо» с высокой точностью дозирования, обеспечивающей длительное и равномерное высвобождение лекарственных веществ [6,8].

К такой форме относят полимерные пленки, которые нашли широкое применение в лекарственной терапии [6,8].

Достоинства этой лекарственной формы: высокая биологическая доступность, терапевтическая эффективность, портативность, удобство применения и др. [8].

В последние годы появляются новые полимерные пленки с антибактериальными веществами, которые вводят непосредственно в область поражения, обеспечивая поддержание в нем высокой концентрации препарата [5,8]. Однако значительным препятствием на пути современной фармакотерапии является лекарственная устойчивость микроорганизмов. Особенно сложность представляют их частая полирезистентность к традиционно применяемым антибактериальным средствам [4].

Наблюдения последних лет показали, что наиболее перспективными в этом направлении лечения являются аминогликозидные антибиотики, что связано с выраженным действием их на β-лактамазопродуцируемую микрофлору [2,6].

С этой целью в качестве объекта исследования использовали гентамицина сульфат (аминогликозидный антибиотик 2 поколения), обладающий широким спектром антимикробного действия. К нему чувствительны все штаммы стафилококков, 75% штаммов протей, 87% кишечной и 85% синегнойной палочки [2,4]. Препарат почти полностью выводится с мочой, хорошо переносится больными [8].

Цель работы

Разработать оптимальный состав полимерных пленок с гентамицина сульфатом для гинекологической практики, научно обосновать выбор вспомогательных веществ (полимерного носителя и пластификатора), используя современные методы фармацевтических экспериментов.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в соответствии с моделью 2-факторного эксперимента с повторными наблюдениями [5].

Высвобождение гентамицина сульфата из лекарственных пленок проводили в воду, очищенную методом равновесного диализа по Кривчинскому [5].

Количественное содержание гентамицина сульфата в пленках проводили фотоэлектроколориметрическим методом (ГФУ 1 изд.).

Пленочные массы готовили с использованием полимерных основ и пластификаторов, широко используемых в химико-фармацевтической промышленности [8].

Содержание гентамицина сульфата в каждой прописи составило 80 мг. Количество пластификатора в каждой прописи – 2% от массы композиции.

Параметром оптимизации выбрана интенсивность высвобождения гентамицина сульфата из пленок через 45 мин.

Результаты и их обсуждение

Матрица планирования и результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Выводы

1. С применением математического планирования эксперимента проведен научно обоснованный выбор фармацевтических факторов – вида носителя и пластификатора – вагинальных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий (псевдоэрозий) шейки матки.

2. Отмечено, что оба изучаемых фактора значимо влияют на интенсивность высвобождения гентамицина

сульфата из вагинальных пленок. При этом влияние вида носителя-основы значительно превышает влияние вида пластификатора.

3. Установлено, что оптимальный уровень высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок обеспечивает композиция на основе 0,5% раствора желатина с добавлением в качестве пластификатора 2% глицерина.

Список литературы

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем / В.П. Адашкевич. – М. : Мед. книга, 2006. – 425 с.
2. Байрамов Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения препарата клиндамицин в терапии больных с антибактериальным вагинозом / Г.Р. Байрамов, В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2006. – Т.8. – № 5. – С. 6.
3. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А.А. Воробьев. – М. : Медицинское информативное агентство, 2006. – 704 с.
4. Делекторский В.В. Лечение уреоплазменной инфекции урогенитального тракта женщин гентамицином / В.В. Делекторский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 10. – С. 17–22.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.] ; під. ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
6. Навашин С.М. Рациональная антибиотикотерапия / С.М. Навашин, И.П. Фомина. – М. : Медицина, 2000. – 320 с.
7. Назарова Е.К. Микробиоциноз влагалища и его нарушения / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.
8. Современный взгляд на лекарственную форму / [В.А. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Куминиченко и др.] // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24–26.
2. Bajramov, G. R., Prilepskaya, V. N., & Callagova, E. V. (2006) Ocenka e`ffektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata klindamicin v terapii bol'nykh s antibakterial'nym vaginozom [Valuation of efficiency and safety klindamicin in antibacterial vaginosis therapy]. *Ginekologiya*, 8(5), 6. [in Russian].
3. Vorobyov, A. A. (2006) *Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya* [Medical microbiology, virology and immunology]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. [in Russian].
4. Delektorskij, V. V. (1990) Lechenie ureaplazmennoj infekcii urogenital'nogo trakta zhenschin gentamicinom [Treatment of ureaplasma infection of women's urogenital tract by gentamicine]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 10, 17–22. [in Russian].
5. Groshovyj, T. A., Marcenyuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen u farmatsii* [Mathematic planning of experiment at carrying out of scientific research in pharmacy] T. A. Groshovyj (Ed). Ternopil: UkrMedBook. [in Ukrainian].
6. Navashin, S. M., Fomina, I. P. (2000) *Racional'naya antibiotikoterapiya* [Rational antibiotic therapy]. Moscow: Medicine. [in Russian].
7. Nazarova, E. K., Gimmel`farb, E. I., & Sozaeva, L. G. (2003) Mikrobiocinoz vlagalishha i ego narusheniya [Microbiocynosis of vagina and its malfunctions]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2, 25–32. [in Russian].
8. Bagirova, V. A., Demina, N. B., Kuminichenko, N. A., et al. Sovremennyj vzglyad na lekarstvennyu formu [Modern look on dosage form]. *Pharmaciya*, 2, 24–26. [in Russian].

Сведения об авторе:

Литвиненко Т.Н., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: Dom_doctor@bigmir.net.

Надійшла в редакцію 13.02.2014 р.



Л. В. Кукуруза

Про нову субстанцію для виготовлення очних мазей

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: флуренізид, субстанції, очні мазі.

Створення нових очних м'яких лікарських форм із застосуванням ефективної субстанції флуренізиду є актуальним і дозволить розширити ринок лікарських препаратів вітчизняного виробництва. Мета роботи полягала у дослідженні використання субстанцій для виготовлення очних мазей в Україні і визначенні актуальності створення нових м'яких лікарських форм для офтальмології. Встановили, що асортимент м'яких лікарських засобів, котрі дозволені до медичного застосування в Україні у 2013 р., становить 556 пропозицій, із них лише 9 – очні м'які лікарські засоби тільки іноземного виробництва. Це свідчить, що 1% флуренізидова мазь очна є перспективною для впровадження у вітчизняне виробництво.

О новой субстанции для изготовления глазных мазей

Л. В. Кукуруза

Создание новых глазных мягких лекарственных форм с применением эффективной субстанции флуренизид актуально и позволит расширить рынок лекарственных препаратов отечественного производства. Цель работы - исследование использования субстанций для изготовления глазных мазей в Украине и определение актуальности создания новых мягких лекарственных форм для офтальмологии. Установлено, что ассортимент мягких лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Украине в 2013 г., составляет 556 предложений, из них только 9 – глазные мягкие лекарственные средства исключительно иностранного производства. Это свидетельствует, что 1% флуренизидовая мазь глазная является перспективной для внедрения в отечественное производство.

Ключевые слова: флуренизид, субстанции, глазные мазы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

About new substance for eye ointments creation

L. V. Kukuruzza

The creation of new soft medical forms for eyes, using effective substance flurenizyd, is a relevant issue and it will allow to expand the market of domestic medicines.

Aim. The aim of this work was to study the use of substances for the manufacture of eye ointments in Ukraine and to determine the relevance of new soft medicinal forms for ophthalmology.

Methods and results. It was established, that the range of soft medical forms, which are approved for medical use in Ukraine in 2013, is presented by 556 proposals. Eye soft medical forms are represented only by 9 of them.

Conclusion. This suggests that ophthalmological 1%-Flurenizyd ointment is a promising direction for implementation into our country production.

Key words: Flurenizyd, Substance, Eye, Ointments.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

М'які готові лікарські засоби застосовують у різних галузях медицини. В офтальмології мазі призначають для нанесення на очне яблуко або для введення в кон'юнктивальний мішок. Найчастіше використовують одно- і багатокомпонентні м'які лікарські форми протимікробної, протівірусної, протизапальної дії, що мають різну спрямованість фармакологічного ефекту. Очні мазі виготовляють із використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність і запобігають забрудненню та росту мікроорганізмів [1].

Мета роботи

Дослідити використання субстанцій для виготовлення очних мазей в Україні і визначити актуальність створення нових м'яких лікарських форм для офтальмології із застосуванням української субстанції флуренізиду.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили пошук інформації в джерелах наукової

літератури, нормативних документах МОЗ України, каталогах продукції вітчизняних виробників ліків.

Результати та їх обговорення

За даними наукової літератури і Державного реєстру лікарських засобів України, асортимент м'яких лікарських засобів, котрі дозволені до медичного застосування в Україні у 2013 р., становить 556 пропозицій: 340 (61%) іноземного і 216 (39%) вітчизняного виробництва. В асортименті м'яких лікарських засобів мазі – 255 (46%) найменувань, з них лише 9 (3,5%) пропозицій – очні м'які лікарські засоби тільки іноземного виробництва [2,3,5,9].

У таблиці 1 наведені протимікробні офтальмологічні засоби, які виробляють підприємства Російської Федерації, Вірменії, Болгарії та Німеччини. Ці очні мазі містять як основну діючу речовину антибіотики (тетрациклін, еритроміцин, гентаміцин) та офлоксацин із групи фторхінолонів.

Таблиця 1

Мазі очні протимікробної дії

Торгова назва	Виробник, країна	Дозування	Діюча речовина
Флоксал	Німеччина	0,3%	Офлоксацин
Тетрациклін мазь очна 1%	ТОВ «Арпмед», Республіка Вірменія	1%	Тетрациклін
Тетрациклінова мазь	ВАТ «Татхімфарм-препарати», м. Казань, Російська Федерація	1%	Тетрациклін
Гентаміцин	Балканфарма-Разград АТ, Болгарія	0,3%	Гентаміцин
Еритроміцинова мазь	ВАТ «Татхімфарм-препарати», м. Казань, Російська Федерація	10000 ОД/г	Еритроміцин

Комбіновані очні мазі. Мазі містять дексаметазон – синтетичний фторований гідрокортикостероїдний препарат із вираженою протизапальною, протиалергічною та імуносупресивною дією. Дексаметазон у комбінації з антибіотиками групи аміноглікозидів, які мають широкий спектр дії, гентаміцином і тобраміцином виробляють фірми «Арцнайміттель» (Німеччина) і «Алкон-Куврьор» (Бельгія/Швейцарія). Препарати наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Комбіновані очні мазі

Торгова назва	Виробник, країна	Діюча речовина
Дексагентаміцин	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	Дексаметазону 0,3 мг + гентаміцину сульфату 5 мг/1 г мазі
Тобрадекс	Алкон-Куврьор, Бельгія/Швейцарія	Тобраміцину 3,0 мг + дексаметазону 1,0 мг/1 г мазі

Серед противірусних офтальмологічних препаратів в Україні дозволені до медичного застосування дві очні мазі – «Віролекс» (Словенія) і «Зовіракс» (Канада), у яких діючою речовиною є субстанція ацикловіру в концентрації 3% (табл. 3).

Таблиця 3

Противірусні засоби, що застосовуються в офтальмології

Торгова назва	Країна-виробник	Дозування	Діюча речовина
Віролекс	Словенія	30 мг/г (3%)	Ацикловір
Зовіракс	Канада	3%	Ацикловір

Очні мазі протизапальної, протиалергічної та імуносупресивної дії з гідрокортизону ацетатом виробляють фармацевтичні фірми Польщі, Сербії і Німеччини (табл. 4).

За останнє десятиліття багато вітчизняних фармацевтичних фірм розробили й освоїли виробництво препаратів-генериків, що є життєво необхідними і значно знижують залежність України від імпортованих ліків різної фармакологічної активності [17, 22].

Таблиця 4

Очні мазі протизапальної дії (глюкокортикоїди)

Торгова назва	Виробник, країна	Дозування	Діюча речовина
Гідрокортизон	Фармзавод Єльфа А.Т., Польща	5 мг/г	Гідрокортизону ацетат
Гідрокортизон	Галеніка а.д., Сербія	1%	Гідрокортизону ацетат
Гідрокортизон-пос	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина	10 мг/г	Гідрокортизону ацетат
Гідрокортизон-пос	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина	25 мг/г	Гідрокортизону ацетат

Отже, нині актуальними є розробка, стандартизація і застосування високоефективної технології виробництва м'яких лікарських форм для офтальмології [10,11]. Важливим також є пошук ефективних діючих речовин протибактеріальної і противірусної дії. Комплексні наукові розробки нових м'яких лікарських форм на основі флуоренізиду здійснюються на різних кафедрах ЛНМУ імені Данила Галицького [4,7,8,18].

Флуоренізид привертає увагу дослідників широким спектром протимікробної дії у досліджах *in vitro*, що охоплює грампозитивні коки (стафілокок золотистий, стафілокок білий, стафілокок епідермальний), грампозитивні неправильні палички (МБТ $H_{37}R_{v}$, штами, свіжовиділені від хворих на туберкульоз легень, стійкі до етіонаміду, стрептоміцину, канаміцину, ізоніазиду), грамнегативні факультативно-анаеробні палички (клебсієла, протей, синьогнійна і дизентерійна палички, гарднерела, кишкова паличка), інші бактерії (*Chlamydia trachomatis*, штам L_2 , венерична лімфогранульома, мікоплазма, уреоплазма) [15,16].

Доведено противірусну дію флуоренізиду на РНК-вмісні віруси. Флуоренізид перевищує показник противірусної дії еталону порівняння – препарату ремантадину на репродукцію вірусу грипу птахів, не поступається ефективності аміксину, а навіть дещо перевищує його дію щодо вірусу хвороби Ньюкасл [13].

Флуоренізид ефективний у клініці багатьох інфекційних захворювань, серед них особливо небезпечних – хламідіозу і туберкульозу [14].

Перші експериментальні, доклінічні й клінічні дослідження флуоренізиду як мазі очної здійснені на кафедрі офтальмології [6,19,20,23,24]. Ефективність мазі доведено при лікуванні опіків очей і бактерійних кератитів (експериментально-клінічне дослідження). Визначили оптимальну концентрацію флуоренізидової мазі для клінічного застосування. З трьох різних досліджених концентрацій (0,25%, 0,5% і 1%) найкращий клінічний ефект забезпечує 1% флуоренізидова мазь. Встановили, що в комплексній терапії опіків очей і бактерійних кератитів вона зменшує терміни епітелізації та підвищує гостроту зору, виявляє антибактерійний, протизапальний і загоювальний вплив, зменшує кількість ускладнень.

Терміни лікування хворих з опіками очей скорочуються на 7–9 діб і на 4–6 діб – з бактерійними кератитами в порівнянні з традиційним лікуванням [12].

Флуренізид ефективний у випадку травми очей, що є проблемою сучасної офтальмології. У структурі інвалідності по зору травми та їх наслідки посідають одне з перших місць. Унаслідок травми в 70,85% випадків пошкоджується передній відділ ока. Клінічні прояви травми відзначаються поліморфізмом. Найважче перебігають проникні поранення корнеосклеральної локалізації та склери в зоні ціліарного тіла, що потребує надання кваліфікованої медичної допомоги на етапі первинної обробки поранень очей, подальшого лікування і профілактики посттравматичних ускладнень для відновлення зорових функцій. На кафедрі очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України встановлено, що 1% флуренізидова мазь очна прискорює епітелізацію (на 2–3 дні), сприяє швидкій ліквідації посттравматичної запальної реакції (на 4–5 днів), формуванню менш інтенсивного рубця роگیвки у разі експериментальних корнеосклеральних поранень [21].

Результати ґрунтовного вивчення фармакологічних властивостей субстанції флуренізида, широкий спектр її протимікробної і противірусної дії є перспективними для використання в офтальмологічній практиці.

Завершені доклінічні та клінічні дослідження 1% флуренізидової мазі очної показують готовність м'якої лікарської форми до впровадження у виробництво після фармако-технологічного обґрунтування нової фармацевтичної розробки.

Висновки

Сучасний ринок м'яких лікарських засобів для офтальмології представлений препаратами іноземного виробництва.

Актуальним є пошук ефективних діючих субстанцій протибактеріальної і противірусної дії вітчизняного виробництва і розробка на їхній основі очних мазей.

Завершені експериментальні і клінічні дослідження протибактеріальної 1% флуренізидової мазі, котра ефективна також у разі експериментальних корнеосклеральних поранень очей.

1% флуренізидова мазь очна є перспективною для впровадження у вітчизняне виробництво.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск четвертий. – К., 2012.
3. Завалько І.В. Аналіз асортименту офтальмологічних лікарських засобів на ринку України / І.В. Завалько // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 1. – С. 21–26.
4. Інструкція до медичного застосування препарату Флуренізид (Flurenizidum) : наказ Міністерства охорони здоров'я України 16.10.01 р. № 408. Реєстраційне посвідчення № Р.10.01/03849 від 30.10.01 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=20066>.
5. Компендиум. Лекарственные препараты / [под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова]. – К. : МОРИОН, 2012. – 2270 с.
6. Кукуруза Л.В. Про актуальність застосування 1% флуренізидової мазі при інфекційних ураженнях очей / Л.В. Кукуруза, В.Р. Юревич // Матеріали 10-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (травень 2013 р.). – Л., 2013. – С. 70–73.
7. Михалик О.І. Нова очна флуренізидова мазь / О.І. Михалик, Л.В. Петрух, В.Р. Юревич // Тези доп. II Міжн. науково-практ. конф. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» (11–12 жовтня 2007 р.). – Тернопіль, 2007. – С. 46–47.
8. Михалик О.І. Актуальність застосування 1% флуренізидової мазі в офтальмології / [О.І. Михалик, Л.С. Шелепетень, В.Р. Юревич, Л.В. Кукуруза] // Тези доп. XII з'їзду ВУЛТ (Всеукраїнського лікарського товариства), (5–7 вересня 2013 р.). – К., 2013. – С. 195.
9. Наказ МОЗ України «Класифікатор лікарських форм» від 26.06.2002 р. № 235 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/33289>.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСНQ8) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.morion.ua/books/66/>.
11. Настанова 42-3.1:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.morion.ua/books/66/>.
12. Пат. 20624 А, Україна, МКВ А61F 9/00. Очна мазь для лікування опіків і бактерійних запалень роگیвки / Л.І. Петрух; заявник і патентовласник Львівський державний медичний університет. – № 97031046; заявл. 11.03.97; опубл. 27.02.98, – Бюл. № 1.
13. Пат. 81084, Україна, МПК (2006) А61К 31/12, А61К 31/465, А61Р 31/14 (2006.01), А61Р 31/16 (2006.01). Застосування N-(9-флуреніліден)-N'-ізонікотиногідразиду (флуренізида) як антивірусного засобу щодо РНК-геномних вірусів / Л.І. Петрух; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет. – № а 2006 10006; заявл. 18.09.06; опубл. 26.11.07. – Бюл. №19.
14. Петрух Л.І. Флуорени як туберкулостатики. Флуренізид: мікробіологічні, фармакологічні та клінічні аспекти / Л.І. Петрух. – Л., 2008. – 464 с.
15. Біологічна доступність флуренізида / [Л.І. Петрух, О.І. Михалик, О.В. Пронюк, Н.І. Михайлюк] // Тез. доп. IX конгресу СФУЛТ. – Луганськ, 2002. – С. 467–468.
16. О свойствах нового противомикробного препарата флуренизида / [Л.И. Петрух, Ю.Н. Низельский, О.И. Мыхальк, А.В. Пронюк] // Человек и лекарство : тез. докл. IX Российского национального конгресса. – М., 2002. – С. 677.
17. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / [за ред. проф. І.М. Перцева]. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 728 с.
18. Петрух Л.І. Флуренізид від синтезу до лікарського препарату в стандартах лікування туберкульозу і хламідіозу / Л.І. Петрух, О.В. Павленко. – Л. : Наукове товариство ім. Шевченка, 2012. – 418 с.
19. Юревич В.Р. Доклінічні дослідження ранозагоювальної та алергенної дії 1% флуренізидової мазі, призначеної для лікування хімічних опіків очей та бактерійних запалень роگیвки / В.Р. Юревич // Архив клинической и экспертной медицины. – 2000. – Т. 9. – № 2. – С. 251–253.
20. Юревич В.Р. Ефективність флуренізидової мазі у лікуванні опіків очей та бактерійних кератитів (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : спец. 14.01.18 «Очні хвороби» / В.Р. Юревич. – Одеса, 2003. – 18 с.
21. Юревич В.Р. Застосування флуренізида в офтальмології / В.Р. Юревич, Л.В. Кукуруза // Тези доповідей Національного з'їзду Фармакологів України (10–12 жовтня 2011 р.). – К., 2011. – С. 368–369.
22. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. // Edited by J. Swarbrick. – N. Y. ; London : Informa healthcare, 2007. – 1171 p.
23. Yurevych V.R. Preclinical investigations of 1% flurenizid ointment intended for treatment of chemical eye burns / V.R. Yurevych, O.Y. Tunytsya // XIII Congress of the European Society of Ophthalmology. – Istanbul, 2001. – P. 260.
24. Yurevych V.R. Clinical investigations of 1% flurenizid ointment intended for treatment of chemical eye burns / V.R. Yurevych // XIV Congress of the European Society Ophthalmology. – Madrid, 2003. – P. 158.

References

- (2001). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREG [in Ukrainian].
- (2012). *Derzhavnyi formulir likarskykh zasobiv [State Form medicines]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- Zavalko, I. V. (2013). Analiz asortymentu oftalmologichnykh likarskykh zasobiv na rynku Ukrainy [Analysis of the range of ophthalmic medicines in Ukraine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 21–26 [in Ukrainian].
- Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy *Instryktsiia do medychnoho zastosuvannya preparatu Flurenizyd [Instructions for medical use of the drug Flurenizyd (Flurenizidum)]*. 16 zhovtnia 2001 roku № 408 Retrieved from <http://www.mozdocs.kiev.ua/liktiview.php?id=20066> [in Ukrainian].
- Kovalenko, V. N. & Viktorov, A. P. (Eds.) (2012). *Kompendium. Liekarstvennyie preparaty [Compendium. Pharmaceuticals preparations]*. Kyiv: MORION [in Ukrainian].
- Kukuruza, L. V. & Yurevych, V. R. (2013). Pro aktualnist zastosuvannya 1% flurenizydovoi mazi pry infektsiinykh urazhenniakh ochei [The relevance of the application of 1% ophthalmological ointment flurenizyd in infectious eye disease]. *Suchasni problemy epidemiologii, mikrobiologii, higiieny ta tuberkulozu* Proceedings of the 10-q Scientific and Practical Conference, (Vols 10). (pp. 70-73). Lviv [in Ukrainian].
- Mykhalyk, O. I., Petrukh, L. V. & Yurevych, V. R. (2007). Nova ochna flurenizydova maz [New ophthalmological ointment flurenizyd]. *Naukovo-tekhnichnyi progres i optymizatsiia tekhnologichnykh protsesiv stvorennia likarskykh zasobiv*. Abstracts of Papers. (pp. 46–47). Ternopil [in Ukrainian].
- Mykhalyk, O. I., Shelepeten, L. S., Yurevych, V. R. & Petrukh, L. V. (2013). Aktualnist zactocyvannya 1% flurenizydovoi mazi v oftalmologii [The relevance of the use of 1% ointment flurenizyd in ophthalmology]. *Tezy XII zizdu VULT (Vseukrainskoho likarskoho tovarystva)*. Abstracts of Papers. (pp. 195). Kyiv [in Ukrainian].
- Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Klasyfikator likarskykh form vid 26 chervnia 2002 roku, № 235*. Retrieved from <http://www.apteka.ua/article/33289> [in Ukrainian].
- Nastanova ST-H MOZU 42-3.0:2011 (n.d.). Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICHQ8) vid 2011 roku*. Retrieved from <http://www.morion.ua/books/66/> [in Ukrainian].
- Nastanova z yakosti. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka vid 2004 roku*. Retrieved from <http://www.morion.ua/books/66/> [in Ukrainian].
- Petrukh, L. I. (patentee) Pat. 20624 A, MKV A61F 9/00. Ochna maz dlia likuvannya opikiv i bakteriinykh zapalen rohivky [Eye ointment to treatment burns and bacterial inflammation of the cornea]. № 97031046; zaiavl. 11.03.97; opubl. 27.02.98. *Biul.*, 1 [in Ukrainian].
- Petrukh, L. I. (patentee) Pat. 81084, MPK (2006) A61K 31/12, A61K 31/465, A61P 31/14 (2006.01), A61P 31/16 (2006.01). Zastosuvannya N-(9-fluoreniliden)-N'-izonikotynohidrazynu (flurenizydu) yak antyvirusnoho zasobu shchodo RNK- genomnykh virusiv [The use of N-(9-fluoreniliden)-N'-izonikotynohidrazyn (flurenizyd) as antiviral agents on RNA virus genome]. № a 2006 10006; zaiavl. 18.09.06; opubl. 26.11.07. *Biul.*, 19 [in Ukrainian].
- Petrukh, L. I. (2008). *Fluoreny yak tuberkulostatyky. Flurenizyd: mikrobiolohichni, farmakolohichni ta klinichni aspekty [Fluorene as tuberkulostatyks. Flurenizyd: microbiological, pharmacological and clinical aspects]*. Lviv [in Ukrainian].
- Petrukh, L. I., Mykhalyk O. I., Proniuk, O. V., & Mykhayliuk, N. I. (2002). Biolohichna dostupnist flurenizydu [Bioavailability of flurenizyd]. *Tezy dop. IX Kongres SFULT. Abstracts of Papers IX Congress WFUMA*. (p. 467–468). Luhansk.
- Petrukh, L. I., Nizeskyi, Yu. M., Mykhalyk, O. I., & Pronyuk, O. V. (2002). O svoistvakh novoho protivomikrobnogo preparata flurenizida [The properties of a new antimicrobial flurenizid]. *Chelovek i lekarstvo*. Abstracts of Papers. (p. 677). Moscow [in Russian].
- Pertsev, I. M. (Ed.). (2007). *Farmatsevtichni ta medyko-biolohichni aspekty likiv [Pharmaceutical and biomedical aspects of medicine]*. Vinnytsia: Nova knyha [in Ukrainian].
- Petrukh, L. I. & Pavlenko, O. V. (2012). *Flurenizyd vid syntezu do likarskoho preparatu v standartakh likuvannya tuberkulozu i khlamidiozu [Flurenizyd of synthesis to the drug in the standard treatment of tuberculosis and chlamydiosis]*. Lviv: Naukove tovarystvo imeni Shevchenka [in Ukrainian].
- Yurevych, V. R. (2000). Doklinichni doslidzhennia ranozhohoiualnoi ta alerhennoi dii 1% flurenizydovoi mazi, pryznachenoj dlia likuvannya khimichnykh opikiv ochei ta bakteriinykh zapalen rohivky [Preclinical study of wound healing and allergenic action flurenizyd 1% ointment for the treatment of chemical burns of the eyes and bacterial inflammation of the cornea]. *Arkhiv klinicheskoy i eksperimentalnoy medicyny*, 9(2), (pp. 251–253). [in Ukrainian].
- Yurevych, V. R. (2003). *Efektivnist flurenizydovoi mazi u likuvanni opikiv ochei ta bakteriinykh keratytiv (eksperymentalno-klinichne doslidzhennia)* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Efficiency flurenizyd ointment in the treatment of burns of eyes and bacterial keratitis (experimental clinical research)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Odessa [in Ukrainian].
- Yurevych, V. R. & Kukuruza, L. V. (2011). Zastosuvannya flurenizydu v oftalmologii [Application flurenizyd in ophthalmology]. *Tezy dop. Natsionalnoho zizdu Farmakolohiv Ukrainy*. Abstracts of Papers, (pp. 368–369). Kyiv [in Ukrainian].
- Swarbick, J. (Ed). (2007) *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Third Edition. New York. London: Informa healthcare.
- Yurevych, V. R., & Tunytsya, O. Y. (2001) Preclinical investigations of 1% flurenizid ointment intended for treatment of chemical eye burns. *XIII Congress of the European Society of Ophthalmology*. Istanbul.
- Yurevych, V. R. (2003) Clinical investigations of 1% flurenizid ointment intended for treatment of hemical eye burns. *XIV Congress of the European Society Ophthalmology*. (p. 158). Madrid.

Відомості про автора:

Кукураза Л.В., ст. лаборант каф. фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, E-mail: kukuruzalesya@ukr.net.

Надійшла в редакцію 09.01.2014 р.



Л. Ю. Клименко¹, Г. П. Петюнин², С. Н. Трут³, В. П. Мороз¹

Критерии приемлемости линейной зависимости при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения в судебно-токсикологическом анализе

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,
²Харьковская медицинская академия последипломного образования,
³ГП «Укрвакцина» МЗ Украины, г. Киев

Ключевые слова: валидация исследований, УФ-спектрофотометрия, доксиламин.

Статья посвящена разработке подходов к валидации методик количественного определения для судебно-токсикологического анализа и вопросам формирования критериев приемлемости для валидационного параметра «линейность/калибровочная модель». С целью разработки стандартизированной процедуры валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях для судебно-токсикологического анализа сформированы критерии и порядок оценки приемлемости линейности, которые апробированы на примере количественного определения доксиламина в крови. Оценку приемлемости параметров линейной зависимости предложено проводить в 2 этапа – для прямых, полученных с использованием модельных растворов (без матрицы), и калибровочных образцов соответственно.

Критерії прийнятності лінійної залежності при проведенні валидації УФ-спектрофотометричних методик кількісного визначення в судово-токсикологічному аналізі

Л. Ю. Клименко, Г. П. Петюнин, С. М. Трут, В. П. Мороз

Стаття присвячена розробці підходів до валидації методик кількісного визначення для судово-токсикологічного аналізу і питанням формування критеріїв прийнятності для валидаційного параметра «лінійність/калібрувальна модель». З метою розробки стандартизованої процедури валидації УФ-спектрофотометричних методик кількісного визначення аналітів у біологічних рідинах для судово-токсикологічного аналізу сформовано критерії та порядок оцінювання прийнятності лінійності, які апробували на прикладі кількісного визначення доксиламіну у крові. Прийнятність параметрів лінійної залежності запропоновано оцінювати у два етапи – для прямих, що отримані з використанням модельних розчинів (без матриці), і калібрувальних зразків відповідно.

Ключові слова: валидація досліджень, УФ-спектрофотометрія, доксиламін.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Acceptability criteria for linear dependence in validating UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis

L. Yu. Klimenko, G. P. Petyunin, S. M. Trut, V. P. Moroz

Aim. The criteria and order of acceptability estimation of linearity tested by the example of doxylamine quantitative determination in blood have been formed with a view to develop standardized procedure of validation for UV-spectrophotometric methods of analytes quantitative determination in biological fluids used in forensic and toxicological analysis.

Conclusion. It has been suggested to estimate the acceptability of parameters of linear dependence in two stages – for the lines obtained using model solutions (without matrix) and calibration samples respectively.

Key words: Validation Studies, Ultraviolet Spectrophotometry, Doxylamine.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Наличие фундаментальных работ в области валидации аналитических методик для целей фармацевтического анализа заставляет задуматься о разработке стандартизованных процедур валидации методик, использующихся в судебно-токсикологическом анализе.

Статья является продолжением работы авторов [1–5] в области разработки подходов к валидации методик количественного определения для судебно-токсикологического анализа и посвящена вопросам формирования критериев приемлемости для валидационного параметра «линейность/калибровочная модель».

Цель работы

Анализ существующих подходов к оценке приемлемости выбранной для характеристики методики

калибровочной модели в соответствии с требованиями международных руководств [6–9] и, соответственно, формирование собственных критериев для оценки приемлемости линейной зависимости при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения для судебно-токсикологического анализа, а также апробация предложенных подходов на примере УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови.

Материалы и методы исследования

Рабочие растворы: 1000,0 мг доксиламина сукцината вносили в мерную колбу емкостью 250,0 мл, растворяли в воде очищенной и доводили объем раствора этим же растворителем до метки (стандартный раствор 1,

концентрация 4000 мкг/мл). В 7 мерных колб емкостью 100,0 мл вносили из бюретки 32,50; 30,00; 25,00; 20,00; 15,00; 10,00 и 5,00 мл стандартного раствора доксиламина сукцината 1 соответственно и доводили объемы растворов водой очищенной до метки (рабочие растворы 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 соответственно, концентрация – 1300, 1200, 1000, 800, 600, 400 и 200 мкг/мл соответственно).

Модельные растворы: 100,0 мг доксиламина сукцината вносили в мерную колбу емкостью 500,0 мл, растворяли в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной и доводили объем раствора этим же растворителем до метки (стандартный раствор 2, концентрация 200 мкг/мл). В 7 мерных колб емкостью 100,0 мл вносили из бюретки 26,00; 24,00; 20,00; 16,00; 12,00; 8,00 и 4,00 мл стандартного раствора доксиламина сукцината 2 соответственно и доводили объемы растворов 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки (модельные растворы 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 соответственно, концентрация – 52, 48, 40, 32, 24, 16 и 8 мкг/мл соответственно).

Раствор сравнения: 400,0 мг доксиламина сукцината вносили в мерную колбу емкостью 100,0 мл, растворяли в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной и доводили объем раствора этим же растворителем до метки (стандартный раствор 3, концентрация 4000 мкг/мл). В мерную колбу емкостью 100,0 мл вносили из бюретки 18,00 мл стандартного раствора доксиламина сукцината 3 и доводили объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки (стандартный раствор 4, концентрация 720 мкг/мл). В мерную колбу емкостью 50,0 мл вносили 2,00 мл стандартного раствора доксиламина сукцината 4 и доводили объем раствора 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной до метки (раствор сравнения, концентрация – 28,8 мкг/мл).

Калибровочные образцы: 3 серии по 7 образцов (20,00 мл) модельной крови (матрица), полученной от 3 различных источников, в которые введено по 1,00 мл рабочих растворов 1–7 соответственно.

Анализируемые растворы: полученные по валидируемой методике [3] растворы для калибровочных образцов.

Измеряли оптическую плотность анализируемых растворов, модельных растворов и раствора сравнения по 3 раза с выниманием кюветы при длине волны 262 нм на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве компенсационного раствора использовали 0,1 моль/л раствор кислоты хлористоводородной.

Результаты и их обсуждение

Ранее [5] мы проанализировали различные подходы к выбору аналитического диапазона применения и условий проверки линейности при проведении валидации биоаналитических методик, изложенные в международных документах: «Guidance for Industry: Bioanalytical method validation» (U.S. FDA, 2001) [6], «Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology» (SWGTOX, 2012) [7], «Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological

Specimens» (UNODC, 2009) [8] и «Guideline on validation of bioanalytical methods» (EMA, 2011) [9].

Как предлагают названные руководства оценивать полученные калибровочные модели, и в частности линейные зависимости, и на основании каких значений они предлагают принимать решение о пригодности данных моделей для дальнейшего использования валидируемой методики?

Нужно сказать, что ни один из указанных документов не приводит никаких конкретных цифр для параметров, характеризующих линейную зависимость, позволяющих оценить ее приемлемость. Лишь руководство UNODC [8] говорит о желательности того, чтобы коэффициент корреляции r составлял не менее 0,99. При этом сразу же оговаривается, что и методики с коэффициентом корреляции менее 0,99 могут быть пригодны для решения поставленных задач, поэтому одного только коэффициента корреляции недостаточно для доказательства, что существующая линейная зависимость является приемлемой, но дальше этого руководство не идет – конкретные предложения по определению дополнительных параметров линейности отсутствуют.

Руководство FDA [6] предлагает с этой целью рассчитывать так называемые «back-calculated» концентрации образцов, использованных для построения калибровочной модели, и выдвигает к ним такие требования:

- отклонение рассчитанной концентрации от номинальной для стандартного образца, соответствующего нижнему пределу количественного определения (НПКО), не должно превышать 20%;
- отклонения для стандартных образцов, отличных от НПКО, не должны превышать 15%.

При этом как минимум 4 из 6 стандартных образцов должны удовлетворять приведенным критериям, включая НПКО и стандартный образец самой высокой концентрации.

Руководство ЕМА [9] предлагает использовать такой же подход с такими же требованиями к отклонениям рассчитанных концентраций калибровочных образцов от их номинальной концентрации, но уже как минимум 75% стандартных образцов (но не менее 6 концентрационных уровней) должны удовлетворять данному критерию. В случае использования повторов критерию должны удовлетворять как минимум 50% калибровочных образцов. При этом разрешается отбрасывать значения измерений и концентрационные уровни, если они не удовлетворяют данным требованиям, и пересчитывать калибровочную модель заново без отброшенных значений. Если отбрасывается верхний или нижний концентрационный уровень, то исключается и вся последовательность измерений.

Кроме того, данный документ требует указывать параметры полученной калибровочной кривой – угол наклона и отрезок, отсекаемый от оси ординат – для всех приемлемых кривых, полученных в процессе валидации (но не менее трех). Однако в нем не приведены критерии для оценки такой приемлемости.

В руководстве SWGTOX [7] вводится критерий для

принятия решения о переходе от обработки кривой методом наименьших квадратов к методу взвешенных наименьших квадратов либо другой удовлетворительной нелинейной модели, но он весьма размытый – наличие значимой разницы между дисперсиями для самых низких и самых высоких концентрационных уровней. Какую разницу можно считать значимой, в документе не обсуждается. Предлагается также оценивать коэффициент корреляции (требования к его значению отсутствуют), но подчеркивается, что только этого недостаточно. Как вариант рассматривается визуальная оценка линейной модели с использованием графика остатков – случайное распределение остатков вокруг нулевой линии свидетельствует о приемлемости линейной модели.

Отечественные разработки [10, 11] в области валидации методик анализа лекарственных средств предусматривают весьма четкие и однозначные критерии приемлемости линейной зависимости в рамках разработанных стандартизованных процедур валидации.

Поэтому для формирования критериев приемлемости полученных линейных зависимостей при проведении валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения для судебно-токсикологического анализа предлагаем опираться на упомянутые разработки и, в частности, на подходы к валидации методик в варианте метода калибровочного графика, изложенные в [10]. Выбор метода калибровочного графика продиктован преимущественным ориентированием всех изученных международных руководств [6–9] на работу именно этим методом.

В работе [5] предложили такую процедуру подтверждения линейности УФ-спектрофотометрических методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях, применяемых в судебно-токсикологическом анализе:

- применение нормализованных координат (нормализация по раствору сравнения, оптическая плотность которого корректируется на величину recovery);
- диапазон применения – 25–125%, 25–150%, 25–175%; за 100% принимаем среднюю токсическую либо летальную концентрацию аналита в биологической жидкости;
- количество концентрационных уровней – $g = 5, 6$ или 7 (в зависимости от выбранного диапазона применения) с постоянным шагом 25%;
- количество «повторов» – параллельных экспериментов – для каждого концентрационного уровня определяется на основании результатов расчета величины $s_{\text{ном},r}$, оценка приемлемости которой проводится по критерию:

$$s_{\text{ном},r}(\text{sample}) \leq \max s_{\text{ном},r} = 0,707 \cdot \max \Delta_{As} \cdot \sqrt{n} / t(95\%, n-1) \quad (1)$$

- каждый параллельный эксперимент проводят в рамках отдельной последовательности/дня на образцах биологической матрицы, полученной из одного источника;
- расчет параметров линейной зависимости проводится для каждой последовательности (within-run

(within-day) линейность) и по средним значениям параллельных опытов (between-run (between-day) линейность).

Согласно [10], полная неопределенность результатов анализа Δ_{As} для метода калибровочного графика определяется несколькими факторами, среди которых главные:

- неопределенность, связанная с калибровочной прямой, Δ_{cal} ; она вызвана неопределенностью параметров a и b калибровочной прямой $Y_i = b \cdot X_i + a$; характеристикой этой неопределенности является остаточное стандартное отклонение RSD_0 , которому соответствует доверительный интервал

$$\Delta_{cal} = t(95\%, g-2) \cdot RSD_0, \quad (2)$$

- величина которого не должна превышать максимально допустимую неопределенность калибровки $\max \Delta_{cal}$; отсюда можно получить требования к RSD_0 : $RSD_0 \leq \max RSD_0 = \max \Delta_{cal} / t(95\%, g-2)$;
- неопределенность, связанная непосредственно с испытуемым образцом, Δ_{sample} ; она вызвана неопределенностью измерения его оптической плотности и пробоподготовки.

Поэтому полную неопределенность методики можно записать в виде [10, 11]:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{cal}^2 + \Delta_{sample}^2} \leq \max \Delta_{As} = 20\% [8]. \quad (4)$$

В работе [10] для нормирования величин Δ_{cal} и Δ_{sample} предложен подход, основанный на предположении их равенства:

$$\max \Delta_{cal} = \max \Delta_{sample}. \quad (5)$$

Тогда:

$$\max \Delta_{cal} = \max \Delta_{sample} \leq \max \Delta_{As} / \sqrt{2} = 0,707 \cdot \max \Delta_{As}, \quad (6)$$

$$RSD_0 \leq \max RSD_0 = 0,707 \cdot \max \Delta_{As} / t(95\%, g-2), \quad (7)$$

Определив диапазон применения методики, мы можем рассчитать RSD_{range} [11]:

$$RSD_{\text{range}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^g (X_i - \bar{X})^2}{g-1}}, \quad (8)$$

и, подставив полученные значения RSD_{range} и RSD_0 в формулу [11]:

$$R_c = \sqrt{1 - \frac{RSD_0^2}{RSD_{\text{range}}^2}}, \quad (9)$$

получить требования к величине коэффициента корреляции R_c .

Результаты расчетов значений неопределенности анализа испытуемого образца $\max \Delta_{sample}$, остаточного стандартного отклонения $\max RSD_0$ и коэффициента корреляции $\min R_c$ для предложенных вариантов диапазонов применения методики приведены в *таблице 1*.

Данным критериям должны удовлетворять линейные зависимости, полученные и для каждой последовательности (within-run (within-day) линейность), и по средним значениям параллельных опытов (between-run (between-day) линейность).

**Критические значения валидационных характеристик линейности
для предложенных диапазонов применения методики в варианте метода калибровочного графика**

Диапазон, шаг, g	$\max \Delta_{As}$	$\max \Delta_{cal} = \max \Delta_{sample}$	RSD_{range}	$t(95\%, g - 2)$	$\max RSD_0$	$\min R_c$
25–125% ($g = 5$)	20,00%	14,14%	39,53	2,3534	6,01	0,9884
25–150% ($g = 6$)			46,77	2,1318	6,63	0,9899
25–175% ($g = 7$)			54,01	2,0150	7,02	0,9915

Разработку методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях на первом этапе проводят на модельных растворах (без матрицы) – строят линейную зависимость, рассчитывают параметры линейности и т. д. Этот процесс также должен быть каким-то образом регламентирован и должны быть выработаны критерии приемлемости линейной зависимости, полученной с использованием модельных растворов.

Что касается непосредственно процедуры подтверждения линейности по модельным растворам, то она должна быть максимально приближена к таковой для калибровочных образцов с использованием матрицы. Предлагаем такой порядок действий:

- применение нормализованных координат (нормализация по раствору сравнения);
- диапазон применения – 25–125%, 25–150%, 25–175%; за 100% принимаем среднюю токсическую либо летальную концентрацию аналита в биологической жидкости;
- модельные растворы готовят с использованием растворителя, в котором проводят спектрофотометрирование для калибровочных образцов; концентрация аналита в модельных растворах соответствует его концентрации в конечных спектрофотометрируемых растворах для калибровочных образцов при условии нулевых потерь;
- количество концентрационных уровней – $g = 5, 6$ или 7 (в зависимости от выбранного диапазона применения) с постоянным шагом 25%;
- оптическую плотность модельных растворов измеряют в рамках одной последовательности по 3 раза с выниманием кюветы и используют для расчетов средние значения.

Неопределенность, связанная с калибровочной прямой, Δ_{cal} для методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях определяется:

- неопределенностью, связанной с процедурой пробоподготовки калибровочных образцов, $\Delta_{calibrator\ preparation}$;
- неопределенностью, связанной с отклонениями от линейности калибровочной прямой, построенной

по модельным растворам;

- Δ_{cal}^{model} ; характеристика этой неопределенности – остаточное стандартное отклонение RSD_0^{model} , которому соответствует доверительный интервал:

$$\Delta_{cal}^{model} = t(95\%, g - 2) \cdot RSD_0^{model} \quad (10)$$

- его величина не должна превышать максимально допустимую неопределенность калибровки по модельным растворам $\max \Delta_{cal}^{model}$; отсюда можно получить требования к RSD_0^{model} :

$$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model} = \max \Delta_{cal}^{model} / t(95\%, g - 2). \quad (11)$$

Поэтому полную неопределенность, связанную с калибровочной прямой, Δ_{cal} можно записать в виде [11]:

$$\Delta_{cal} = \sqrt{(\Delta_{cal}^{model})^2 + \Delta_{calibrator\ preparation}^2} \leq \max \Delta_{cal} = 14,14\%. \quad (12)$$

Для нормирования величины Δ_{cal}^{model} можно предложить 2 подхода.

Подход 1: неопределенность, связанная с процедурой пробоподготовки калибровочных образцов, равна неопределенности калибровочной прямой, построенной по модельным растворам, т. е.:

$$\max \Delta_{cal}^{model} = \max \Delta_{calibrator\ preparation} \quad (13)$$

Тогда:

$$\max \Delta_{cal}^{model} = \max \Delta_{calibrator\ preparation} \leq \max \Delta_{cal} / \sqrt{2} = 0,707 \cdot \max \Delta_{cal}. \quad (14)$$

$$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model} = 0,707 \cdot \max \Delta_{cal} / t(95\%, g - 2). \quad (15)$$

Подход 2: неопределенность калибровочной прямой, построенной по модельным растворам, незначима по сравнению с общей неопределенностью калибровочной прямой, т. е.:

$$\Delta_{cal}^{model} \leq \max \Delta_{cal}^{model} = 0,32 \cdot \max \Delta_{cal}, \quad (16)$$

$$RSD_0^{model} \leq \max RSD_0^{model} = 0,32 \cdot \max \Delta_{cal} / t(95\%, g - 2). \quad (17)$$

Определив диапазон применения методики, рассчитав RSD_{range} и воспользовавшись формулой (9), можем получить требования к величине коэффициента корреляции R_c^{model} для обоих подходов.

Результаты расчетов значений неопределенности калибровки по модельным растворам $\max \Delta_{cal}^{model}$, остаточного стандартного отклонения $\max RSD_0^{model}$ и коэффициента корреляции $\min R_c^{model}$ для предложенных вариантов диапазонов применения методики и обоих подходов приведены в *таблице 2*.

Таблица 2

**Критические значения валидационных характеристик линейности по модельным растворам
для предложенных диапазонов применения методики в варианте метода калибровочного графика**

Диапазон, шаг, g	$\max \Delta_{cal}$	RSD_{range}	$t(95\%, g - 2)$	Подход 1			Подход 2		
				$\max \Delta_{cal}^{model}$	$\max RSD_0^{model}$	$\min R_c^{model}$	$\max \Delta_{cal}^{model}$	$\max RSD_0^{model}$	$\min R_c^{model}$
25–125% ($g = 5$)	14,14%	39,53	2,3534	10,00%	4,25	0,9942	4,52%	1,92	0,9988
25–150% ($g = 6$)		46,77	2,1318		4,69	0,9950		2,12	0,9990
25–175% ($g = 7$)		54,01	2,0150		4,96	0,9958		2,24	0,9991

Данным критериям должны удовлетворять линейные зависимости, полученные с использованием модельных растворов.

Апробацию предложенных подходов к оценке приемлемости линейных зависимостей, полученных с использованием калибровочных образцов и модельных растворов, проводили на примере УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в кро-

ви [3]; за 100% принимали летальную концентрацию доксиламина в крови [13] – 25 мг/л (что соответствует 36 мг/л доксиламина сукцината).

В *таблицах 3–5* приведены результаты измерения значений оптической плотности калибровочных образцов и модельных растворов. Фактические концентрации доксиламина сукцината в крови и в модельных растворах, а также соответствующие им значения оптической плотности нормализованы предложенным выше способом.

Таблица 3

Результаты измерения оптической плотности модельных растворов доксиламина сукцината

№ модельного раствора	Теоретическая концентрация доксиламина сукцината в модельном растворе		Фактическая концентрация доксиламина сукцината в модельном растворе ($C_{st} = 28,8$ мкг/мл)		Оптическая плотность ($A_{st} = 0,801$)	Найдено в % к стандартной оптической плотности Y_i^{model} , %
	$X_{i,theor}^{model}$, %	$C_{i,theor}^{model}$, мкг/мл	$C_{i,fact}^{model}$, мкг/мл	$X_{i,fact}^{model}$, %		
1	25	7,20	8,00	27,78	0,226	28,21
2	50	14,40	16,00	55,56	0,444	55,43
3	75	21,60	24,00	83,33	0,657	82,02
4	100	28,80	32,00	111,11	0,890	111,11
5	125	36,00	40,00	138,89	1,121	139,95
6	150	43,20	48,00	166,67	1,348	168,29
7	175	50,40	52,00	180,56	1,421	177,40

Таблица 4

Результаты измерения оптической плотности калибровочных образцов для УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови без предварительной ТСХ-очистки

№ образца крови	Теоретическая концентрация доксиламина в крови		Теоретическая концентрация доксиламина сукцината в крови $C_{i,theor}$, мкг/мл	Фактическая концентрация доксиламина сукцината в крови $C_{i,fact}$, мкг/мл ($C_{st} = 36$ мкг/мл)	Фактическая концентрация доксиламина сукцината в крови $X_{i,fact}$, %	Оптические плотности				Найдено в % к стандартной оптической плотности Y_i , % ($A_s = \frac{A_{reference} \cdot R}{100} = 0,532$)			
	$X_{i,theor}$, %	$C_{i,theor}$, мкг/мл				1-й день	2-й день	3-й день	\bar{A}	1-й день	2-й день	3-й день	\bar{Y}
1	25	6,25	9,00	10,00	27,78	0,222	0,195	0,205	0,207	41,73	36,65	38,53	38,91
2	50	12,50	18,00	20,00	55,56	0,368	0,347	0,352	0,356	69,17	65,23	66,17	66,92
3	75	18,75	27,00	30,00	83,33	0,545	0,526	0,537	0,536	102,44	98,87	100,94	100,75
4	100	25,00	36,00	40,00	111,11	0,662	0,644	0,654	0,653	124,44	121,05	122,93	122,74
5	125	31,25	45,00	50,00	138,89	0,795	0,779	0,783	0,786	149,44	146,43	147,18	147,74
6	150	37,50	54,00	60,00	166,67	0,986	0,970	0,979	0,978	185,34	182,33	184,02	183,83
7	175	43,75	63,00	65,00	180,56	1,021	1,008	1,015	1,015	191,92	189,47	190,79	190,79

Таблица 5

Результаты измерения оптической плотности калибровочных образцов для УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови с предварительной ТСХ-очисткой

№ образца крови	Теоретическая концентрация доксиламина в крови		Теоретическая концентрация доксиламина сукцината в крови $C_{i,theor}$, мкг/мл	Фактическая концентрация доксиламина сукцината в крови $C_{i,fact}$, мкг/мл ($C_{st} = 36$ мкг/мл)	Фактическая концентрация доксиламина сукцината в крови $X_{i,fact}$, %	Оптические плотности				Найдено в % к стандартной оптической плотности Y_i , % ($A_s = \frac{A_{reference} \cdot R}{100} = 0,510$)			
	$X_{i,theor}$, %	$C_{i,theor}$, мкг/мл				1-й день	2-й день	3-й день	\bar{A}	1-й день	2-й день	3-й день	\bar{Y}
1	25	6,25	9,00	10,00	27,78	0,159	0,147	0,151	0,152	31,18	28,82	29,61	29,80
2	50	12,50	18,00	20,00	55,56	0,297	0,295	0,287	0,293	58,24	57,84	56,27	57,45
3	75	18,75	27,00	30,00	83,33	0,415	0,420	0,410	0,415	81,37	82,35	80,39	81,37
4	100	25,00	36,00	40,00	111,11	0,583	0,579	0,573	0,578	114,31	113,53	112,35	113,33
5	125	31,25	45,00	50,00	138,89	0,704	0,698	0,695	0,699	138,04	136,86	136,27	137,06
6	150	37,50	54,00	60,00	166,67	0,882	0,874	0,877	0,878	172,94	171,37	171,96	172,16
7	175	43,75	63,00	65,00	180,56	0,937	0,931	0,929	0,933	183,73	182,55	182,16	182,94

Таблица 6

Метрологические характеристики калибровочных прямых $Y = b \cdot X + a$, полученных с использованием модельных растворов доксиламина сукцината

Аналитический диапазон применения методики		Характеристика					
		b^{model}	s_b^{model}	a^{model}	s_a^{model}	RSD_0^{model}	R_c^{model}
$D = 25 - 125\%$ ($g = 5$)		1,005	0,011	-0,407	1,022	0,974	0,9998
Критерий приемлемости	подход 1	-	-	-	-	$\leq 4,25$	$\geq 0,9942$
	подход 2	-	-	-	-	$\leq 1,92$	$\geq 0,9988$
$D = 25 - 150\%$ ($g = 6$)		1,011	0,008	-0,805	0,874	0,939	0,99987
Критерий приемлемости	подход 1	-	-	-	-	$\leq 4,69$	$\geq 0,9950$
	подход 2	-	-	-	-	$\leq 2,12$	$\geq 0,9990$
$D = 25 - 175\%$ ($g = 7$)		0,995	0,012	0,321	1,498	1,724	0,9996
Критерий приемлемости	подход 1	-	-	-	-	$\leq 4,96$	$\geq 0,9958$
	подход 2	-	-	-	-	$\leq 2,24$	$\geq 0,9991$

Таблица 7

Метрологические характеристики калибровочных прямых $Y = b \cdot X + a$ для УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови без предварительной ТСХ-очистки

Аналитический диапазон применения методики		Характеристика					
		b	s_b	a	s_a	RSD_0	R_c
$D = 25-125\%$ ($g = 5$)	1-й день	0,975	0,038	16,234	3,507	3,344	0,9977
	2-й день	0,991	0,040	11,029	3,687	3,515	0,9976
	3-й день	0,987	0,045	12,929	4,161	3,967	0,9969
	среднее	0,985	0,041	13,365	3,769	3,593	0,9974
Критерий приемлемости		-	-	-	-	$\leq 6,01$	$\geq 0,9884$
$D = 25-150\%$ ($g = 6$)	1-й день	1,009	0,032	14,006	3,446	3,702	0,9980
	2-й день	1,023	0,032	9,007	3,439	3,694	0,9981
	3-й день	1,021	0,036	10,713	3,846	4,131	0,9976
	среднее	1,017	0,033	11,242	3,546	3,809	0,9979
Критерий приемлемости		-	-	-	-	$\leq 6,63$	$\geq 0,9899$
$D = 25-175\%$ ($g = 7$)	1-й день	0,993	0,026	15,102	3,146	3,621	0,9983
	2-й день	1,007	0,026	10,084	3,132	3,605	0,9984
	3-й день	1,005	0,028	11,808	3,453	3,974	0,9980
	среднее	1,002	0,026	12,309	3,210	3,694	0,9983
Критерий приемлемости		-	-	-	-	$\leq 7,02$	$\geq 0,9915$

Таблица 8

Метрологические характеристики калибровочных прямых $Y = b \cdot X + a$ для УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови с предварительной ТСХ-очисткой

Аналитический диапазон применения методики		Характеристика					
		b	s_b	a	s_a	RSD_0	R_c
$D = 25-125\%$ ($g = 5$)	1-й день	0,971	0,029	3,688	2,626	2,504	0,9987
	2-й день	0,978	0,023	2,346	2,109	2,011	0,9992
	3-й день	0,970	0,024	2,155	2,205	2,102	0,9991
	среднее	0,973	0,024	2,679	2,204	2,102	0,9991
Критерий приемлемости		-	-	-	-	$\leq 6,01$	$\geq 0,9884$
$D = 25-150\%$ ($g = 6$)	1-й день	1,009	0,029	1,231	3,111	3,342	0,9984
	2-й день	1,009	0,023	0,361	2,507	2,693	0,9989
	3-й день	1,012	0,029	-0,564	3,121	3,352	0,9984
	среднее	1,011	0,027	0,268	2,875	3,089	0,9986
Критерий приемлемости		-	-	-	-	$\leq 6,63$	$\geq 0,9899$
$D = 25 - 175\%$ ($g = 7$)	1-й день	1,010	0,021	1,158	2,598	2,991	0,9989
	2-й день	1,009	0,017	0,361	2,093	2,409	0,9993
	3-й день	1,012	0,021	-0,572	2,605	2,998	0,9989
	среднее	1,011	0,020	0,220	2,401	2,763	0,9990
Критерий приемлемости		-	-	-	-	$\leq 7,02$	$\geq 0,9915$

Полученные величины X_p , % и Y_p , % использованы для построения линейных зависимостей вида $Y = b \cdot X + a$, результаты расчета параметров линейности методом наименьших квадратов [12] представлены в *таблицах 6–8*.

Из приведенных в *таблице 6* данных видно, что требования *таблицы 2* к остаточному стандартному отклонению RSD_0^{model} и коэффициенту корреляции R_c^{model} выполняются для предложенных вариантов диапазонов применения методики в обоих подходах. Требования *таблицы 1* к остаточному стандартному отклонению RSD_0 и коэффициенту корреляции R_c для предложенных вариантов диапазонов применения методики также выполняются, о чем свидетельствуют данные *таблиц 7, 8*.

Выводы

Предлагаем такие критерии и порядок оценки приемлемости линейности УФ-спектрофотометрических методик количественного определения аналитов в биологических жидкостях, применяемых в судебно-токсикологическом анализе:

- оценку приемлемости параметров линейной зависимости проводят в 2 этапа: для прямых, полученных с использованием модельных растворов (без матрицы), и калибровочных образцов соответственно;

- для оценки параметров линейной зависимости, полученной с использованием модельных растворов, предложены два подхода, основанные на предположении равенства неопределенности, связанной с процедурой пробоподготовки калибровочных образцов, и неопределенности калибровочной прямой, построенной по модельным растворам, а также на предположении незначимости неопределенности калибровочной прямой, построенной по модельным растворам. Для обоих подходов предложены критерии приемлемости для остаточного стандартного отклонения RSD_0^{model} и коэффициента корреляции R_c^{model} ;
- для оценки параметров линейной зависимости, полученной с использованием калибровочных образцов, предложено исходить из предположения о равенстве неопределенности калибровки и неопределенности измерения оптической плотности и пробоподготовки испытуемого образца. В рамках данного подхода предложены критерии приемлемости для остаточного стандартного отклонения RSD_0 и коэффициента корреляции R_c . Этим критериям должны удовлетворять параметры within-run (within-day) и between-run (between-day) линейности.

Список литературы

1. Клименко Л.Ю. Анализ подходов к определению специфичности/селективности при проведении валидации аналитических методик в судебно-токсикологическом анализе / Л.Ю. Клименко, Г.П. Петюнин // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Т. 16. – № 1. – С. 47–49.
2. Клименко Л.Ю. Подходы к определению специфичности/селективности при валидации УФ-спектрофотометрических методик количественного определения в судебно-токсикологическом анализе / Л.Ю. Клименко, Г.П. Петюнин, Т.А. Костина // Фармация Казахстана. – 2013. – № 8. – С. 53–56.
3. Модификация и валидация УФ-спектрофотометрической методики количественного определения доксиламина в крови: специфичность /селективность / Л.Ю. Клименко, С.Н. Трут, Г.П. Петюнин, И.М. Иванчук // Украинский журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8. – № 4. – С. 191–199.
4. Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: recovery / [L.Yu. Klimenko, S.M. Trut, G.P. Petyunin, I.M. Ivanchuk] // Фармация Казахстана. – 2013. – № 12. – С. 42–48.
5. Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: linearity and range / [L.Yu. Klimenko, S.M. Trut, G.P. Petyunin, E.Yu. Akhmedov] // Фармацевтический часопис. – 2014. – № 1(30). – С. 41–52.
6. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). – Washington, DC : U.S. Government Printing Office, 2001. – 22 p.
7. Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (draft) / Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). – 2012. – 52 p.
8. Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens / United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. – New York : United Nations, 2009. – 70 p.
9. Guideline on bioanalytical method validation / European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). – London, 2009. – 22 p.

10. Гризодуб А.И. Стандартизованная процедура валидации методик атомно-абсорбционного количественного определения лекарственных средств в варианте калибровочного графика / А.И. Гризодуб, О.Л. Левашова, Г.И. Борщевский // Фармаком. – 2011. – № 4. – С. 5–26.
11. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3 т. / [под ред. чл.-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского]. – Харьков : НТМТ, 2011. – Т. 3. – 520 с.
12. Дерффель К. Статистика в аналитической химии : пер. с нем. / К. Дерффель. – М. : Мир, 1994. – 268 с.
13. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / [Eds A.C. Moffat, M.D. Osselton, B. Widdop]. – 4th ed. – London : The Pharm. Press, 2011. – 2609 p.

References

1. Klimenko, L. Yu., & Petyunin, G. P. (2013) Analiz podkhodov k opredeleniyu specifichnosti/selektivnosti pri provedenii validacii analiticheskikh metodik v sudebno-toksikologicheskom analize [Analysis of approaches to determination of specificity/selectivity when carrying out the validation of analytical methods in forensic and toxicological analysis]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 16(1), 47–49. [in Ukrainian].
2. Klimenko, L. Yu., Petyunin, G. P., & Kostina, T. A. (2013) Podhody k opredeleniyu specifichnosti/selektivnosti pri validacii UF-spektrofotometricheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya v sudebno-toksikologicheskom analize [Approaches to determination of specificity/selectivity when validating UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis]. *Farmaciya Kazakhstana*, 8, 53–56. [in Kazakhstan].
3. Klimenko, L. Yu., Trut, S. M., Petyunin, G. P., & Ivanchuk, I. M. (2013) Modifikaciya i validaciya UF-spektrofotometricheskoy metodiki kolichestvennogo opredeleniya doxylamina v krvi: specifichnost'/selektivnost' [Modification and validation of UV-spectrophotometric method of doxylamine quantitative determination in blood: specificity/selectivity]. *Ukrains'kyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 8(4), 191–199. [in Ukrainian].

4. Klimenko, L. Yu., Trut, S. M., Petyunin, G. P., & Ivanchuk, I. M. (2013) Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: recovery. *Farmaciya Kazakhstana*, 12, 42–48. [in Kazakhstan].
5. Klimenko, L. Yu., Trut, S. M., Petyunin, G. P., & Akhmedov, E. Yu. (2014) Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: linearity and range. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 30(1), 41–52.
6. (2001) *Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
7. (2012) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (draft). Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX).
8. (2009) *Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens*. United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. New York: United Nations.
9. (2009) *Guideline on bioanalytical method validation*. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London.
10. Gryzodub, O. I., Levashova, O. L., & Borshhevskiy, G. I. (2011) Standartizovannaya procedura validacii metodik atomno-absorbtsionnogo kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennykh sredstv v variante kalibrovochnogo grafika [Standardized validation procedure for atomic absorption assays of medicines using calibration line]. *Farmakom*, 4, 5–26. [in Ukrainian].
11. Gryzodub, O. I. (2011) Standartizovannyye procedury validacii metodik kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv [Standardized validation procedures for methods of medicines quality control]. *Analiticheskaya khimiya v sozdanii, standartizacii i kontrole kachestva lekarstvennykh sredstv – Analytical Chemistry in the Development, Standardization and Quality Control of Medications*. Kharkiv: HTMT, 2011, (3), 934–1063. [in Ukrainian].
12. Doerffel, K. (1994) *Statistika v analiticheskoy khimii* [Statistics in analytical chemistry]. Moscow: Mir. [in Russian].
13. Moffat, A. C., Osselson, M. D., & Widdop B. (2011) *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. London: Pharmaceutical Press.

Сведения об авторах:

Клименко Л.Ю., к. фарм. н., доцент, доцент каф. аналитической химии, Национальный фармацевтический университет, E-mail: lynnne2@ukr.net.

Петюнин Г.П., д. фарм. н., профессор, зав. каф. клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации, Харьковская медицинская академия последипломного образования.

Трут С.Н., зам. генерального директора, ГП «Укрвакцина» МЗ Украины.

Мороз В.П., к. фарм. н., доцент каф. аналитической химии, Национальный фармацевтический университет.

Надійшла в редакцію 25.02.2014 р.



С. Л. Загородній^{1,2}, С. О. Васюк¹

Кількісне визначення зопіклону у таблетках «Сонован» методом спектрофотометрії

¹Запорізький державний медичний університет,

²Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр при ГУМВС України в Запорізькій області

Ключові слова:

спектрофотометрія, зопіклон, бромтимоловий синій, кількісне визначення.

Розробили нову спектрофотометричну методику кількісного визначення зопіклону на основі його взаємодії з бромтимоловим синім у середовищі ацетону й вимірюванні абсорбції продукту реакції у видимій ділянці спектра при довжині хвилі 400 нм. Методика, яку пропонуємо, застосована для кількісного визначення зопіклону у лікарській формі – таблетках «Сонован». Визначили основні валідаційні характеристики за Державною фармакопеею України. За експериментальними даними, методика може бути коректно відтворена та придатна для використання в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, а також ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств і криміналістичних лабораторіях.

Количественное определение зопиклона в таблетках «Сонован» методом спектрофотометрии

С. Л. Загородний, С. А. Васюк

Разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения зопиклона по реакции его взаимодействия с бромтимоловым синим в среде ацетона и измерении абсорбции продукта реакции в видимой области спектра при длине волны 400 нм. Предложенная методика применена для количественного определения зопиклона в лекарственной форме – таблетках «Сонован». Определены основные валидационные характеристики по Государственной фармакопее Украины. Согласно экспериментальным данным, методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для использования в лабораториях Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств, а также ОТК химико-фармацевтических предприятий и криминалистических лабораториях.

Ключевые слова: спектрофотометрия, зопиклон, бромтимоловый синий, количественное определение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Quantitative determination of zopiclone tablets «Sonovan» by spectrophotometry

S. L. Zagorodniy, S. O. Vasyuk

Aim. A new spectrophotometric method of assay zopiclone based on its interaction with bromthymol blue in acetone solution and measuring the absorption of the reaction product in the visible spectrum at a wavelength of 400 nm.

Methods and results. The method used to quantify dimedrol in dosage forms - tablets «Sonovan». The basic characteristics validated by the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusion. According to the obtained experimental data, the technique can be correctly reproduced and is suitable for use in pharmaceutical and forensic analytical laboratories.

Key words: Spectrophotometry, Zopiclone, Bromothymol blue, Quantification.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Зопіклон (6-(5-хлор-2-піридиніл)-6,7-дигідро-7-оксо-5Н-пірроло[3,4-*b*]піразин-5-іловий естер 4-метил-1-піперазінкарбонової кислоти) – агоніст бензодіазепінових рецепторів, діє на центральні рецептори макромолекулярного ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) бензодіазепін-хлоріонофорного комплексу і не діє на периферичні бензодіазепінові рецептори. Підвищує чутливість ГАМК-рецепторів до медіатора, що призводить до гальмування міжнейронної передачі в різних відділах центральної нервової системи. Скорочує період засинання, зменшує кількість нічних пробуджень, покращує якість сну, не змінює фазову структуру сну. Зопіклон ефективний при ситуативному безсонні, що пов'язане з психоємційним напруженням, зміною звичного ритму життя (наприклад, при госпіталізації), десинхронізом, у т.ч. при зміні часових поясів, позмінному режимі роботи. Сон настає протягом 20–30 хв після приймання і триває 6–8 год [1].

У фаховій літературі описані різні методи кількісного визначення зопіклону в лікарських формах; найбільш поширеними є хроматографічні методи аналізу, зокрема вискоєфективна рідинна [2–5] і газова хроматографія [6–8]. Деякі вчені рекомендують кількісно визначати зопіклон у всьому діапазоні рН методом полярографії, а низькі концентрації досліджуваної речовини – методом вольтамперометрії при рН=9 [9]. В основі описаного способу кількісного визначення зопіклону – метод капілярного електрофорезу [10].

Незважаючи на безумовні переваги, кожен із цих методів має ряд недоліків. Окремі з них є або недостатньо чутливими, або трудомісткими, або потребують дорогого устаткування.

Мета роботи

Розробка високочутливої, простої у виконанні і валідної спектрофотометричної методики визначення зопіклону в лікарських формах на основі реакції з бромтимоловим синім.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – таблетки «Сонован» 7,5 мг («Pharmascience Inc.», Канада, серія № 7458042).

У роботі використали такі реагенти і розчинники: фармакопейний стандартний зразок зопіклону (ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», серія 1), бромтимоловий синій (Synex Pharma, Китай, партія 20081101), ацетон (Lab-Scan, Ірландія, партія 4164/11).

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, ультразвукова баня ELMASONICE 60 Н.

Загальна методика визначення зопіклону. Аліквотну частину (0,2–0,3 мг) поміщали в мірну колбу на 10,00 мл, додавали 1,00 мл 0,125% розчину бромтимолового синього (БТС) в ацетоні і доводили ацетоном до позначки. Оптичну густину вимірювали щодо компенсаційного розчину, який не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 400 нм. Як розчин порівняння використовували 0,025% розчин стандартного зразка зопіклону в ацетоні.

Визначення зопіклону в таблетках «Сонован». Точну наважку таблеткової маси, еквівалентну 4,5–8,0 мг зопіклону, переносили в мірну колбу на 25,00 мл, доводили ацетоном до позначки і перемішували на ультразвуковій бані при кімнатній температурі протягом 5 хв. Після цього розчин фільтрували, відкидаючи перші порції фільтрату. З наступних порцій фільтрату брали 1,00 мл розчину, переносили в мірну колбу на 10,00 мл й аналізували за загальною методикою. Паралельно проводили реакцію з 1,00 мл 0,025% розчину стандартного зразка зопіклону. Вміст речовини, що діє, розраховували за загальноприйнятою формулою.

Результати та їх обговорення

Аналітичне застосування сульфоталеїнових барвників відоме для кількісного визначення препаратів різних фармакологічних і хімічних груп. Це зумовлено здатністю кислотних форм реагентів утворювати комплекси з переносом заряду з речовинами, що містять у структурі основний атом азоту.

На підготовчому етапі дослідження встановили: зопіклон, що має основний центр у молекулі, утворює забарвлений продукт за реакцією із сульфоталеїновими барвниками.

Виходячи з даних про розчинність зопіклону та сульфоталеїнових барвників, добирали розчинник для цієї реакції. Експериментально встановили: найбільш доцільним є використання як розчинника ацетону, а як реагенту – бромкрезолового зеленого.

Імовірно, в результаті реакції між зопіклоном, що має надлишок електронної густини на атомі азоту, та БТС, який є донором протонів, утворюється комплекс із переносом заряду. Про це свідчить поява нової смуги поглинання при 400 нм, яка відсутня на спектрі реагенту (рис. 1).

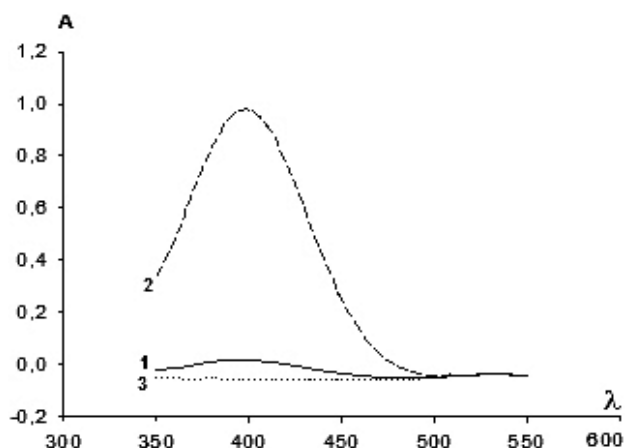


Рис. 1. Спектр поглинання БТС (1), продукту реакції зопіклону із БТС (2), зопіклону (3).

Отже, БТС реагує із зопіклоном в ацетоновому середовищі з утворенням забарвленого продукту жовтого кольору з максимумом світлопоглинання при 400 нм.

Оптимальну кількість реагенту обрали на основі максимального виходу продукту реакції. Температурний і часовий режими у цьому випадку не потребували корекції – реакція перебігає швидко і при кімнатній температурі.

Розраховане значення молярного коефіцієнта $1,82 \times 10^4$ свідчить про високу чутливість реакції.

Для визначення співвідношення стехіометричних коефіцієнтів між зопіклоном і БТС використовували метод молярних відношень (метод «насичення») і метод ізомолярних серій [11].

Зопіклон взаємодіє з БТС у співвідношенні 1:1 (рис. 2, 3).

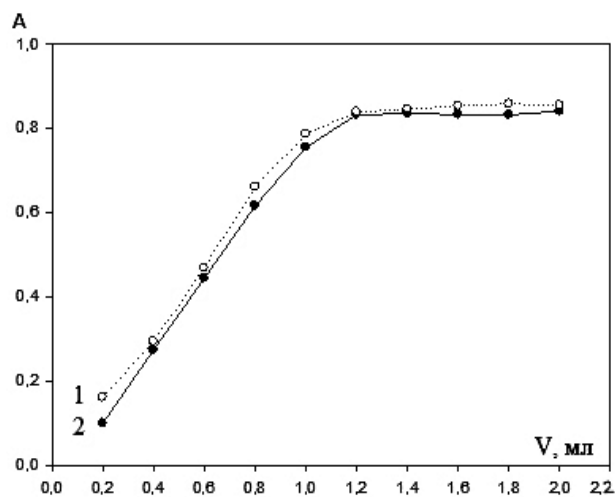


Рис. 2. Криві насичення БТС при постійній концентрації зопіклону (1) і зопіклону при постійній концентрації БТС (2).

Валідація аналітичної методики. За вимогами ДФУ провели процедуру валідації для розробленої методики. Основні валідаційні характеристики (лінійність, прецизійність, правильність і робастність) встановили за стандартизованою процедурою валідації методом стандарту [11].

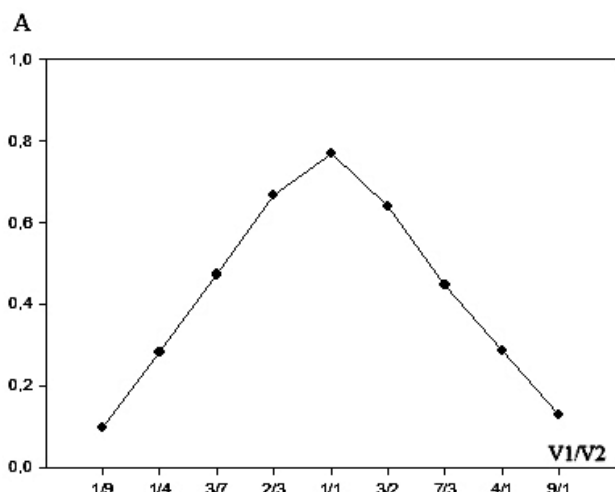


Рис. 3. Залежність величини оптичної густини від складу ізомлярного розчину (V₁ – 0,0005 М розчин БТС, V₂ – 0,0005 М розчин зопіклону).

Лінійна залежність. Лінійність визначали у межах концентрацій, що відповідають 80–120% від номінального вмісту таблеток.

Основні показники лінійної залежності наведено у таблиці 1, з якої видно, що лінійність методики підтверджується в усьому діапазоні концентрацій.

Таблиця 1

Основні параметри лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
$b \pm (s_b)$	0,5031 ± (0,0132)	–	–
$a \pm (s_a)$	-0,0472 ± (0,0334)	$a \leq \Delta a = t(95\%; 3) \cdot S_a = 0,0014$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,835	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%; 3) = 1,360$	відповідає
r	0,9990	$\geq 0,9963$	відповідає

Прецизійність методики визначали для кожної лікарської форми на рівні збіжності. Для цього в кожному випадку проводили 9 паралельних визначень (3 наважки, 3 повтори), а за результатами розраховували валідаційні характеристики (табл. 2). Визначили, що в усіх випадках однієї довірчій інтервал Δ_x не перевищує максимально допустимі невизначеності аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності.

Правильність визначали методом добавок. Для цього до розчину мінімальної наважки лікарських засобів тричі додавали 3 різні порції розчину робочого стандартного зразка зопіклону. Так отримували по 3 розчини трьох

концентрацій зопіклону, що лежать у межах підпорядкування основному закону Бера. Далі вимірювали оптичну густину отриманих розчинів. Результати визначень можна вважати правильними, оскільки систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, тобто справжнє значення величини не виходить за межі встановленого довірчого інтервалу (табл. 3).

Таблиця 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення (n=9, p=0,95)

Вміст	Метрологічні характеристики			
	\bar{X}	S	RSD	$\Delta_{x,r} \leq \Delta_{As}(\%)$
7,5 мг	7,5 мг	$2,69 \cdot 10^{-2}$	0,36	$0,67 < 3,20$

Таблиця 3

Визначення правильності методики із застосуванням методу добавок

Величина	\bar{Z}	RSD	Δ_z	$ \bar{Z} - 100 \leq \Delta_x / \sqrt{n}$
Значення	100,2	1,32	2,45	$0,2 < 0,81$

Робасність методики визначали на стадії розробки. Для цього визначали стабільність аналітичних розчинів у часі та вплив кількості доданих реагентів на результати визначення. Встановили, що забарвлені розчини, які досліджували, стійкі не менше ніж 30 хв, а коливання кількості доданого реагенту в межах $\pm 10\%$ не впливає на величину оптичної густини.

Висновки

1. Вивчили умови фотометричних реакцій сульфопталейнових барвників із зопіклоном, обрали БТС в ацетоновому середовищі як оптимальний реагент для кількісного визначення зопіклону у таблетках «Сонован» і розраховали аналітичні показники чутливості реакції.

2. Запропонували точну, економічну та швидку спектрофотометричну методику кількісного визначення зопіклону у таблетках «Сонован» за реакцією з БТС.

3. Доведено, що розроблена методика кількісного визначення зопіклону в таблетках «Сонован» за такими характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність і робасність є валідною і може використовуватись у фармацевтичних і криміналістичних аналітичних лабораторіях.

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М.Д. Машковский. – М., 2012. – Т. 1. – 32 с.
2. Hsua R. Direct quantitative analysis of benzodiazepines, metabolites, and analogs in diluted human urine by rapid resolution liquid chromatography–tandem mass spectrometry / R. Hsua, Sh.-A. Chanb, Sh.-L. Lina // Journal of Food and Drug Analysis. – 2013. – Vol. 21. – № 4. – P. 376–383.
3. Nielsen M.K.K. Pre-analytical and analytical variation of drug determination in segmented hair using ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry / M.K.K. Nielsen, S.S. Johansen, K. Linnet // Forensic Science International. – 2014. – Vol. 234. – P. 16–21.
4. Rapid and quantitative screening method for 43 benzodiazepines and their metabolites, zolpidem and zopiclone in human plasma

- by liquid chromatography/mass spectrometry with a small particle column / [T. Ishida, K. Kudo, M. Hayashida, N. Ikeda] // J. of Chromatography B. – 2009. – Vol. 877. – № 25. – P. 2652–2657.
5. A fast liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for determining benzodiazepines and analogues in urine. Validation and application to real cases of forensic interest / [A. Salomone, E. Gerace, P. Brizio, M.C. Gennaro, M. Vincenti] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2011. – Vol. 56. – № 3. – P. 582–591.
6. Adamowicz P. Simultaneous screening for and determination of 128 date-rape drugs in urine by gas chromatography–electron ionization–mass spectrometry / P. Adamowicz, M. Kała // Forensic Science International. – 2010. – Vol. 198. – № 1–3. – P. 39–45.

7. Stability tests of zopiclone in whole blood / [G.H. Nilsson, F.C. Kugelberg, R. Kronstrand, J. Ahlner] // *Forensic Science International*. – 2010. – Vol. 200. – № 1–3. – P. 130–135.
 8. Development and validation of an EI–GC–MS method for the determination of benzodiazepine drugs and their metabolites in blood: Applications in clinical and forensic toxicology / [I.I. Papoutsis, S.A. Athanaselis, P.D. Nikolaou, C.M. Pistos, C.A. Spiliopoulou, C.P. Maravelias] // *J. of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. – 2010. – Vol. 52. – № 4. – P. 609–614.
 9. Electrochemical behavior of zopiclone / [J.-C. Viré, H. Zhang, G. Quarin et al.] // *Talanta*. – 1993. – Vol. 40. – № 3. – P. 313–323.
 10. Szökő É. Analysis of biological samples by capillary electrophoresis with laser induced fluorescence detection / É. Szökő, T. Tábi // *J. of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. – 2010. – Vol. 53. – № 5. – P. 1180–1192.
 11. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доп. 2. – 620 с.
- References**
1. Mashkovskij, M. D. (2012) *Lekarstvennie sredstva [The medicaments]*. Moscow : Novaia volna. [in Russian].
 2. Hsua, R., Chanb, S., Lina, S., Lina, T., Chuc, W., Fuh, M. (2013). Direct quantitative analysis of benzodiazepines, metabolites, and analogs in diluted human urine by rapid resolution liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Food and Drug Analysis*, 21(4), 376–383. doi: 10.1016/j.jfda.2013.08.005. ISSN: 1021-9498.
 3. Nielsen, M. K. K., Johansen, S. S., Linnet, K. (2014). Pre-analytical and analytical variation of drug determination in segmented hair using ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Forensic Science International*, 234, 16–21. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.10.029.
 4. Ishida, T., Kudo, K., Hayashida, M., Ikeda, N. (2009). Rapid and quantitative screening method for 43 benzodiazepines and their metabolites, zolpidem and zopiclone in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with a small particle column. *J. of Chromatography B*. 877(25), 2652–2657. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.05.008.
 5. Salomone, A., Gerace, E., Brizio, P., Gennaro, M. C., Vincenti, M. (2011). A fast liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for determining benzodiazepines and analogues in urine. Validation and application to real cases of forensic interest. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56(3), 582–591. doi: 10.1016/j.jpba.2011.06.007. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.02.012.
 6. Adamowicz, P., Kała, M. (2010). Simultaneous screening for and determination of 128 date-rape drugs in urine by gas chromatography–electron ionization–mass spectrometry. *Forensic Science International*, 198(1–3), 39–45. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.02.012.
 7. Nilsson, G. H., Kugelberg, F. C., Kronstrand, R., Ahlner, J. (2010). Stability tests of zopiclone in whole blood. *Forensic Science International*, 200(1–3), 130–135. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.04.001.
 8. Papoutsis, I. I., Athanaselis, S. A., Nikolaou, P. D., Pistos, C. M., Spiliopoulou, C. A., Maravelias, C. P. (2010). Development and validation of an EI–GC–MS method for the determination of benzodiazepine drugs and their metabolites in blood: Applications in clinical and forensic toxicology. *J. of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 52(4), 609–614. doi: 10.1016/j.jpba.2010.01.027.
 9. Viré, J. C., Zhang, H., Quarin, G. (1993). Electrochemical behavior of zopiclone. *Talanta*, 40(3), 313–323.
 10. Szökő, É., Tábi, T. (2010). Analysis of biological samples by capillary electrophoresis with laser induced fluorescence detection. *J. of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 53(5), 1180–1192. doi: 10.1016/j.jpba.2010.07.045.
 11. (2008). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* Kharkov: Naukovo-ekspertnij farmakopeinij centr. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Загородній С.Л., заочний аспірант каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, експерт науково-дослідного експертно-криміналістичного центру при ГУМВС України в Запорізькій області, E-mail: zsvjat@gmail.com.

Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 30.04.2014 р.



Разработка методик качественного и количественного анализа суппозиторий с экстрактом маклюры оранжевой

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,

²Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан.

Ключевые слова: стандартизация, фитостерины, тритерпены, изофлавоноиды, суппозитории.

В последние годы широкое применение в терапии заболеваний предстательной железы нашли препараты растительного происхождения. С целью разработки методик качественного и количественного анализа использовали суппозитории с масляным экстрактом маклюры, полученные методом выливания в поливинилхлоридные формы (основа – твердый жир). Использовали физико-химические методы, рекомендованные государственными фармакопеями Украины и Казахстана. В результате разработаны методики, позволяющие провести качественную и количественную оценку действующих веществ суппозиторий с экстрактом маклюры для дальнейшего изучения препарата в качестве простатопротекторного средства. Для идентификации действующих веществ суппозиторий подобраны условия для проведения тонкослойной хроматографии. Разработаны спектрофотометрические методики количественного определения сумм фитостеринов, тритерпенов и изофлавоноидов.

Розробка методик якісного та кількісного аналізу супозиторіїв з екстрактом маклюри помаранчевої

В. А. Коротков, О. С. Кухтенко, Н. Ю. Бевз, В. О. Грудько, Е. В. Гладух

Останніми роками широкого застосування в терапії захворювань передміхурової залози набули препарати рослинного походження. З метою розробки методик якісного й кількісного аналізу використали супозиторії з олійним екстрактом маклюри оранжевої, що отримали методом виливання у полівинілхлоридні форми (основа – твердий жир). Використовували фізико-хімічні методи, що рекомендовані державними фармакопеями України та Казахстану. У результаті розробили методики, котрі дають можливість здійснити якісне і кількісне оцінювання діючих речовин супозиторіїв з екстрактом маклюри для вивчення надалі цього препарату як простатопротекторного засобу. Для ідентифікації діючих речовин супозиторіїв дібрані умови для проведення тонкошарової хроматографії. Розроблені спектрофотометричні методики кількісного визначення сум фітостеринів, тритерпенів і ізофлавоноїдів.

Ключові слова: стандартизація, фитостерины, тритерпены, изофлавоноиды, супозитории.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The development of quantitative and qualitative analysis methods of suppositories with *Maclura Pomifera* extract

V. A. Korotkov, A. S. Kukhtenko, N. Yu. Bevez, V. A. Grudko, E. V. Gladuh

Aim. In this study the methods that allow to perform qualitative and quantitative assessment of suppositories with *Maclura Pomifera* extract have been developed, in order to study this medication as a prostate protector in future.

Conclusion. Conditions for identification of suppositories by carrying out thin layer chromatography have been selected. Spectrophotometric methods of quantitative assessment of phytosterols, triterpenes and isoflavones amount have been developed.

Key words: Standards, Phytosterols, Triterpenes, Isoflavones, Suppositories.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Хронический простатит и аденома простаты остаются весьма распространенными заболеваниями. Высокая социальная значимость этой проблемы обусловлена тем, что эти патологии отмечают во всех возрастных и этнических группах мужского населения, они негативно влияют на половую, репродуктивную функции и психоэмоциональную сферу и сопровождаются существенным ухудшением качества жизни мужчин [1,2].

В последние годы широкое применение в терапии заболеваний предстательной железы нашли препараты растительного происхождения. Это связано с тем, что благодаря наличию в них различных групп биологически активных веществ (БАВ) обеспечивается всестороннее влияние на несколько звеньев патогенеза заболевания, кроме того, возникает меньшее количество побочных эффектов, чем при использовании синтетических лекарственных средств.

Эффективность фитопрепаратов, полученных из маклюры оранжевой, прежде всего связывают с содержанием в них фитостеринов и тритерпенов. Они обладают многофункциональным механизмом действия: ингибируют простагландины, обеспечивая противовоспалительный эффект, цитотоксически влияют на гиперплазированные клетки предстательной железы, проявляют блокирующее действие на гормональные рецепторы и ряд других механизмов [3,4].

Масляный экстракт плодов маклюры (МЭМ) оранжевой (*Maclurapomifera*, *Moraceae*), который мы получили, – богатый источник тритерпенов и фитостеринов. В предыдущих исследованиях отмечено содержание в нем таких веществ, как лупеол и β -ситостерин, известных своими простатопротекторными свойствами, а также наличие изофлавонов, обладающих противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [5–8].

На основании этого мы разработали фитосуппозитории с экстрактом маклюры, для дальнейшего медицинского применения которых необходимо разработать методики стандартизации.

Цель работы

Разработка методик качественного и количественного анализа суппозиторий с масляным экстрактом маклюры оранжевой.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – суппозитории с масляным экстрактом маклюры, полученные методом выливания в поливинилхлоридные формы. В качестве основы использован твердый жир.

При разработке методик качественного и количественного анализа суппозиторий использовали физико-химические методы, рекомендованные государственными фармакопеями Украины и Казахстана [9,10].

Для идентификации ингредиентов суппозиторий применена хроматография в тонком слое сорбента. Определение проводили на хроматографических пластинах марки «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ 10×15. Содержание в анализируемых суппозиториях веществ флавоноидной структуры дополнительно подтверждали хромогенными реакциями.

Количественное определение действующих веществ проводили спектрофотометрическим методом в ультрафиолетовой и видимой области. Для анализа использовали спектрофотометры марки Thermo Scientific Evolution S60 (США) и Apel PD303S (Япония).

Определение суммы фитостеринов и тритерпенов проводили в пересчете на достоверный образец лупеол («Santa Cruz Biotechnology», США; CAS: 545-47-1). Определение суммы изофлавоноидов проводили в пересчете на достоверный образец осайин («BioBioPhaCo., Ltd.», Китай; CAS:482-53-1). Эти вещества выбрали в связи с их преобладающим содержанием в исследуемом объекте.

Действующие вещества из суппозиторной массы извлекали спиртом. Определение проводили на хроматографической пластине восходящим методом.

5 суппозиторий растворяли в 10 мл спирта при нагревании 50°C, после охлаждения фильтровали. Спиртовое извлечение наносили на пластину, помещали в насыщенную элюентом хроматографическую камеру и хроматографировали восходящим методом. Пластинки детектировали 1% спиртовым раствором ванилина. Затем высушивали в течение 5–7 мин при температуре 105°C.

Результаты и их обсуждение

Ранее мы установили, что масляный экстракт маклюры содержит фитостерины и изофлавоны. Для их идентификации в составе суппозиторий разработали методику идентификации при совместном наличии методом тонкослойной хроматографии. Для этого экспериментально подобрали оптимальную систему растворителей: гексан-этилацетат (9:2).

В спиртовом извлечении из суппозиторной массы отмечают 2 пятна фиолетового цвета с Rf 0,8 и 0,57 на уровне пятен раствора сравнения (лупеол и β-ситостерин) и

2 пятна желтого цвета с Rf 0,45 и 0,21 на уровне пятен раствора сравнения (осайин и помиферин)

Это же спиртовое извлечение давало положительные реакции на изофлавоны с 2% раствором алюминия хлорида при нагревании (желтое окрашивание), с 1% раствором железа хлорида (темно-зеленое окрашивание), с 0,1 М раствором калия гидроксида (зеленое окрашивание).

Для разработки методики количественного определения суммы тритерпенов и фитостеринов в суппозиториях использовали их способность переходить в неполярные растворители из неомыляемой фракции и далее давать окрашенные комплексы при взаимодействии с концентрированной серной кислотой. Оптическую плотность полученного окрашенного раствора определяли на спектрофотометре при длине волны 309 нм (рис. 1).

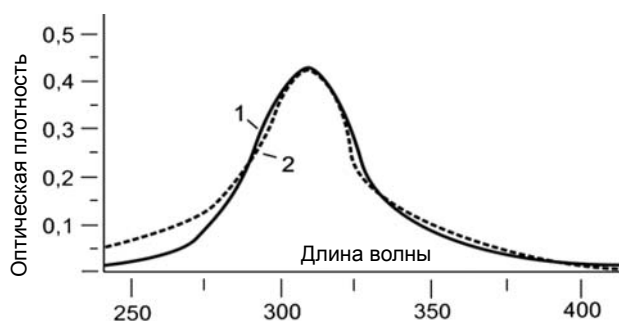


Рис. 1. Спектры поглощения суммы фитостеринов и тритерпенов из суппозиторной массы (1) и лупеола (2) после реакции взаимодействия с серной кислотой.

Методика анализа: около 4 г измельченных суппозиторий (точная навеска) помещаются в колбу вместимостью 150 мл, снабженную обратным холодильником. Прибавляют 50 мл 2 М раствора калия гидроксида спиртового и нагревают на водяной бане в течение 1 ч, часто перемешивая содержимое колбы круговыми движениями. Охлаждают до комнатной температуры и количественно переносят содержимое колбы в делительную воронку, содержащую 100 мл воды и 10 г натрия хлорида. Осторожно взбалтывают с 50 мл гексана в течение 5 минут. Экстракцию гексана проводят еще дважды, используя 50 мл гексана. Гексановые фракции собирают в другой делительной воронке и встряхивают с несколькими порциями воды по 40 мл до отрицательной щелочной реакции. Далее гексановое извлечение упаривают под вакуумом досуха. Сухой остаток растворяют в концентрированной серной кислоте и количественно переносят в мерную колбу на 25 мл. Объем раствора доводят до метки концентрированной серной кислотой (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем до метки концентрированной серной кислотой. Измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 309 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, в качестве компенсационного раствора используя концентрированную серную кислоту.

Содержание суммы тритерпеноидов и фитостеринов (в пересчете на лупеол) в 1 суппозитории рассчитывают (в мг) по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 25 \cdot 25 \cdot m_{st} \cdot b \cdot 1000}{A_{st} \cdot m \cdot 100 \cdot 25} = \frac{A \cdot m_{st} \cdot b \cdot 250}{A_{st} \cdot m}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; b – средняя масса суппозитория, г; m – масса навески препарата, г; A_{st} – оптическая плотность раствора стандартного образца; m_{st} – масса стандартного образца, г.

Приготовление раствора стандартного образца лупеола. 0,01 г (точная навеска) лупеола растворяют в 60 мл спирта этилового при нагревании и после охлаждения доводят до 100 мл (раствор А). 1 мл раствора А переносят в выпарительную чашку и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в концентрированной серной кислоте и количественно переносят в мерную колбу на 25 мл, после чего доводят концентрированной серной кислотой до метки.

Для количественного определения суммы изофлавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии, основанный на избирательном взаимодействии раствора алюминия хлорида с соединениями флавоноидной структуры. В результате образуется раствор насыщенного желтого цвета, что позволяет определить его оптическую плотность в видимой области спектра.

Методика анализа: около 10 г измельченных суппозитория (точная навеска) отвешивают в коническую колбу, прибавляют 20 мл 95% спирта этилового и нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин при перемешивании. Полученный раствор охлаждают, фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу на 50 мл и доводят спиртом этиловым до метки (раствор А).

5 мл раствора А переносят в мерную колбу на 25 мл, добавляют 5 мл 2% раствора алюминия хлорида и нагревают при температуре 80°C в течение 30 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят до метки. Раствор сравнения готовят аналогично, без добавления алюминия хлорида. Измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 419 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения (рис. 2).

Содержание суммы изофлавоноидов (в пересчете на осайин) в 1 суппозитории рассчитывают (в мг) по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 25 \cdot 5 \cdot m_{st} \cdot b \cdot 1000}{A_{st} \cdot m \cdot 100 \cdot 5 \cdot 25} = \frac{A \cdot m_{st} \cdot b \cdot 500}{A_{st} \cdot m}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; b – средняя масса суппозитория, г; m – масса навески препарата, г; A_{st} – оптическая плотность раствора стандартного образца; m_{st} – масса стандартного образца, г.

Список литературы

1. Переверзев А.С. Заболевания предстательной железы [Текст] / А.С. Переверзев, Н.Ф. Сергиенко, Ю.А. Илюхин. – Х. : Наукова думка, 2005. – 260 с.
2. Аль-шукри С.Х. Современные методы лечения хронического простатита (обзор литературы) / С.Х. Аль-шукри, Д.Н. Солихов // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 86–91.

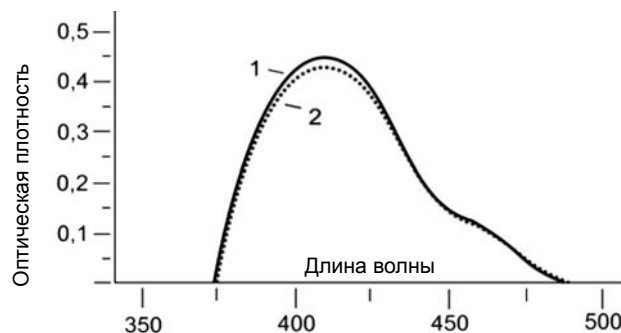


Рис. 2. Спектры поглощения суммы изофлавоноидов в суппозиториях (1) и осайина (2) при взаимодействии с раствором алюминия хлорида.

Приготовление раствора стандартного образца осайина. Около 0,025 г (точная навеска) осайина растворяют в 40 мл спирта этилового при нагревании и после охлаждения доводят до 100 мл (раствор А). 5 мл раствора А переносят в мерную колбу на 25 мл, добавляют 5 мл 2% раствора алюминия хлорида и нагревают вместе с исследуемым образцом при температуре 80°C в течение 30 мин. Далее раствор охлаждают до комнатной температуры и доводят до метки. Раствор сравнения готовят аналогично, без добавления алюминия хлорида.

Статистически обработанные результаты количественных определений приведены в таблице 1.

Таблица 1

Метрологические характеристики количественного определения основных групп БАВ в суппозиториях с экстрактом маклюры $t(95,6) = 2,45$

БАВ	\bar{x}	S	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$
Сумма фитостеринов и тритерпенов	1,5311	0,0458	0,0187	0,0480	1,5311±0,0480	3,13%
Сумма изофлавоноидов	2,4112	0,0539	0,0220	0,0540	2,4112±0,0540	2,24%

Таким образом, разработали методики, позволяющие проводить качественную и количественную оценку суппозитория с экстрактом маклюры. Относительная погрешность не превышала для суммы фитостеринов и тритерпенов $\pm 3,13\%$, для суммы изофлавоноидов – $\pm 2,24\%$.

Выводы

Разработана методика идентификации суппозитория с экстрактом маклюры методом тонкослойной хроматографии.

Разработана методика количественного определения в суппозиториях суммы фитостеринов и тритерпенов в пересчете на лупеол. Ошибка метода не превышает $\pm 3,13\%$.

Разработана методика количественного определения в суппозиториях суммы изофлавоноидов в пересчете на осайин. Ошибка метода не превышает $\pm 2,24\%$.

- масляного экстракту плодів маклюри / В.А. Коротков, О.С. Кухтенко, Е.В. Гладух // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №. 6. – С. 24–29.
6. Saloua F. Chemical composition and profile characteristics of Osage orange (*Maclurapomifera*) / F. Saloua, N.I. Eddine, Z. Hedi // *Industrial crops and products*. – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 1–8.
 7. Gallo M.B.C. Biological activities of lupeol / M.B.C. Gallo, M.J. Sarachine // *Int. J. Biomed. Pharm. Sci.* – 2009. – Vol. 3. – № 1. – P. 44–66.
 8. Tsao R. Antioxidant isoflavones in osage orange, *Maclurapomifera* (Raf.) Schneid / R. Tsao, R. Yang, J.C. Young // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2003. – Vol. 51. – №. 22. – P. 6445–6451.
 9. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Астана. – 1-е изд. – 2008. – 591 с.
 10. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2001. – 531 с.
- References**
1. Pereverzev, A. S., Sergienko, N. F., & Ilyuhin Yu. A. (2005) *Zabolevaniya predstate'noj zhelezy [Diseases of the prostate]*. Kharkiv: Naukova dumka. [in Ukrainian].
 2. Al-Shukri, S. H., & Solihov, D. N. (2009) *Sovremennye metody lecheniya khronicheskogo prostatita (obzor literatury) [Modern methods of treatment of chronic prostatitis]*. *Nephrologiya*, 13(2), 86–91. [in Russian].
 3. Korotkov, V. A. (2013) *Sravnitel'nyj analiz rynka prostatoprotektorov Kazahstana, Rossii i Ukrainy [Comparative Market Analysis prostatoprotektorov Kazakhstan, Russia and Ukraine]*. *Vestnik JuKGFA*, 3(64), 6–10. [in Kazakhstan].
 4. Miroschnikov, V. (2005) *Lekarstvennye rasteniya i preparaty rastitel'nogo proiskhozhdeniya v urologii [Medicinal plants and herbal drugs in urology]*. Moscow: *MEDpress-Inform*. [in Russian].
 5. Korotkov, V. A., Kukhtenko, O. S., Gladuh, Eu. V. (2013) *Vybir optymalnoi tekhnologii otrymannia maslianoho ekstraktu plodiv makliury [Choice Optimal technology for the oil extract of makliury]*. *Farmatsevtichni zhurnal*, 6, 24–29. [in Ukrainian].
 6. Saloua, F., Eddine, N. I., & Hedi, Z. (2009) *Chemical composition and profile characteristics of Osage orange (Maclurapomifera)*. *Industrial crops and products*, 29(1), 1–8. doi: 10.1016/j.indcrop.2008.04.013.
 7. Gallo, M. B. C., & Sarachine, M. J. (2009) *Biological activities of lupeol*. *Int. J. Biomed. Pharm. Sci.*, 3(1), 44–66.
 8. Tsao, R., Yang, R., & Young, J. C. (2003) *Antioxidant isoflavones in osage orange, Maclurapomifera (Raf.) Schneid*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(22), 6445–6451. doi: 10.1021/jf0342369.
 9. (2008) *State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan*. Astana. [in Kazakhstan].
 10. (2001) *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREH. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Коротков В.А., преподаватель каф. фармацевтической химии, Южно-Казахстанская фармацевтическая академия, аспирант каф. промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, E-mail: farmacevt.vk@gmail.com.

Кухтенко А.С., к. фарм. н., доцент каф. промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет.

Бевз Н.Ю., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет.

Грудько В.А., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет.

Гладух Е.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет.

Надійшла в редакцію 22.01.2014 р.



Л. І. Кучеренко¹, О. В. Хромильова¹, З. Б. Моряк¹, Г. І. Ткаченко¹, О. В. Ващенко²

Щодо постадійного контролю виробництва таблеток

¹Запорізький державний медичний університет,

²НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків

Ключові слова: ізоніазид, тіотриазолін, таблетки, хроматографія, туберкульоз.

Нині туберкульоз є найпоширенішим і у багатьох випадках летальним інфекційним захворюванням в Україні. Для запобігання або зменшення побічної дії протитуберкульозних препаратів у комплексній терапії перспективним є застосування антиоксидантів. Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін, обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Мета роботи полягала у розробці методів стандартизації, а саме кількісного визначення вмісту ізоніазиду та тіотриазоліну в таблетковій масі методом високоефективної рідинної хроматографії. Протягом розробки методики опрацювали 5 серій таблеткової маси. Встановили, що всі серії за вмістом діючих речовин відповідають вимогам Державної фармакопеї України. У результаті досліджень із розробки методів аналізу таблеткової маси ізоніазиду та тіотриазоліну розробили чутливий, точний, об'єктивний, надійний, відтворюваний метод високоефективної рідинної хроматографії, котрий планується використовувати при постадійному контролі якості таблеток «Триотіазид».

О постадийном контроле производства таблеток

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Моряк, Г. И. Ткаченко, Е. В. Ващенко

На сегодня туберкулез является наиболее распространенным и во многих случаях летальным инфекционным заболеванием на Украине. Для предупреждения или уменьшения побочного действия противотуберкулезных препаратов перспективным является применение в комплексной терапии антиоксидантов. Для нового комбинированного лекарственного средства, содержащего изониазид и тиотриазолин, выбрали рациональную лекарственную форму – таблетки. Целью нашего исследования является разработка методов стандартизации, а именно количественного определения содержания изониазида и тиотриазолина в таблетированной массе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В ходе разработки методики обработали 5 серий таблеточной массы. Установили, что все серии по содержанию действующих веществ соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Украины. В результате исследований по разработке методов анализа таблеточной массы изониазида с тиотриазолином разработали чувствительный, точный, объективный, надежный, воспроизводимый метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, который планируется использовать в постадийном контроле качества таблеток «Триотиазид».

Ключевые слова: изониазид, тиотриазолин, таблетки, хроматография, туберкулез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Stage control of tablets manufacturing

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylyova, Z. B. Moryak, G. I. Tkachenko, O. V. Vashchenko

Aim. Today in Ukraine tuberculosis is the wide-spread infectious disease causing the death in most cases; about 700 thousand persons are suffering from it. To prevent or lessen side effects of antituberculous medicines antioxidants use in complex therapy is perspective. For the new combination drug containing isoniazide and thiothiazoline tablets, as rational dosage form has been selected. The aim of our investigation is working out of standardization methods, in particular quantitative determination of isoniazid and thiothiazolin content in tablet mass by high-performance liquid chromatography (HPLC). Methods and results. While developing HPLC method we checked five series of tablet mass. According to the analysis results it has been revealed that all series met the requirements of State pharmacopeia of Ukraine for the content of active substances.

Conclusion. In the result of our investigations concerning analysis methods of tablet mass of isoniazid and thiothiazolin sensitive, accurate, objective, valid, reproducible HPLC method has been worked out which will be used in stage control of «Triothiasid» tablets manufacturing.

Key words: Isoniazid, Thiothiazolin, Tablets, Chromatography, Tuberculosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Сьогодні туберкульоз є найбільш поширеним і у багатьох випадках летальним інфекційним захворюванням в Україні. Цю хворобу діагностовано у майже 700 тис. осіб. В Україні епідемія туберкульозу прогресує і набуває широких масштабів, незважаючи на всі заходи, яких вживають для її запобігання. Щогодини туберкульозом заражаються троє жителів нашої країни, щогодини вмирає один хворий, а загалом хворіють близько 1,5% населення [7,10]. Ізоніазид належить до протитуберкульозних препаратів першого ряду і є одним із найефективніших. Хіміотерапія туберкульозу потребує тривалого застосування протитуберкульозних

препаратів, що підвищує ризик виникнення побічних ефектів. Побічна дія протитуберкульозних засобів – одна з основних причин недостатньої ефективності лікування таких хворих. Для запобігання або зменшення побічної дії протитуберкульозних препаратів у комплексній терапії перспективним є застосування антиоксидантів [3,6]. Протягом попередніх досліджень встановлена ефективність поєднання двох лікарських речовин – ізоніазиду і тіотриазоліну – в одній лікарській формі. Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить ізоніазид і тіотриазолін, обрано раціональну лікарську форму – таблетки.

Мета роботи

Розробка методів стандартизації, зокрема кількісного визначення вмісту ізоніазиду та тіотріазоліну в таблетковій масі методом вискоефективної рідинної хроматографії.

Матеріали і методи дослідження

Протягом технологічних досліджень розроблено комбінований таблетковий лікарський засіб, що містить ізоніазид (0,2 г), тіотріазолін (0,05 г) і необхідну кількість допоміжних речовин (0,4 г) [4]. Під час поетапного контролю виробництва таблеток особливу увагу приділяють контролю якості таблеткової маси. Особливо це стосується визначення кількісного вмісту речовин, що діють. У сучасному аналізі готових лікарських форм усе більшу увагу приділяють сучасним фізико-хімічним методам стандартизації: УФ-спектрометрії, вискоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ) тощо [1,2,8,9]. У попередніх наукових дослідженнях ми довели можливість стандартизації штучної суміші речовин, що діють, методом ВЕРХ і встановили оптимальні умови здійснення аналізу, тому нашу увагу привернув саме цей метод [5]. Крім того, спираючись на фармако-технологічні й фізико-хімічні властивості допоміжних речовин, які входять до складу таблеткової маси, припустили і надалі підтвердили, що допоміжні речовини не впливають на результати аналізу.

Результати та їх обговорення

У результаті попередніх досліджень штучної суміші ізоніазиду з тіотріазоліном (4:1) ми розробили методику їхнього визначення в одній наважці методом ВЕРХ. Для цього дібрали оптимальні умови здійснення аналізу: колонка, елюент, швидкість рухомої фази, аналітична довжина хвилі детектора та об'єм проби. Зразок хроматограми наведено на *рис. 1*.

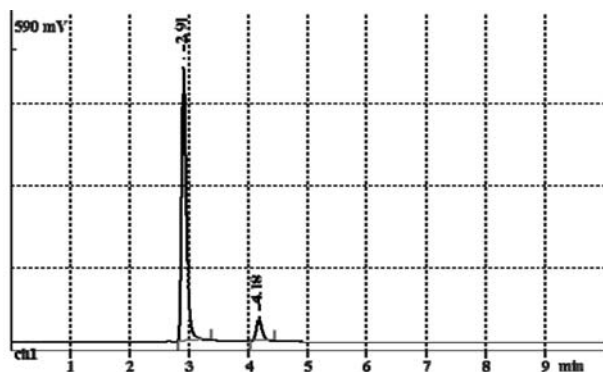


Рис. 1. 0,02 мг/мл тіотріазоліну і 0,08 мг/мл ізоніазиду в елюенті. Елюент – 0,05% розчин CF_3COOH у воді. CN-фаза, 220 нм

Для якісного і кількісного визначення діючих речовин у таблетковій масі (ізоніазиду та тіотріазоліну 4:1) апробували методику ВЕРХ, яку розробили та використовували для стандартизації штучної суміші ізоніазиду та тіотріазоліну.

Визначення діючих речовин у таблетковій масі методом ВЕРХ

Приготування стандартного розчину (розчин порів-

няння). Майже 0,04 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) ізоніазиду фірми SecondPharma і 0,01 г РСЗ тіотріазоліну (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна або СО ГФУ) та 0,03 г допоміжних речовин поміщають у мірну колбу на 25 мл, розчиняють у воді очищеній і нагрівають до 50–60°C, перемішують 10–15 хв, охолоджують до 22±1°C, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Перші 5–10 мл відкидають. 1 мл фільтрату переносять у мірну колбу на 25 мл, доводять до мітки 0,05% водним розчином трифторотцової кислоти (рухома фаза).

Як стандартні зразки використали стандартний зразок ізоніазиду фірми Second Pharma із вмістом ізоніазиду 100% і стандартний зразок тіотріазоліну (ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, Україна або СО ДФУ) із вмістом тіотріазоліну 100%.

Розчини застосовують одразу після приготування.

Зразок хроматограми розчину стандартного зразка ізоніазиду з тіотріазоліном (4:1) наведено на *рис. 2*.

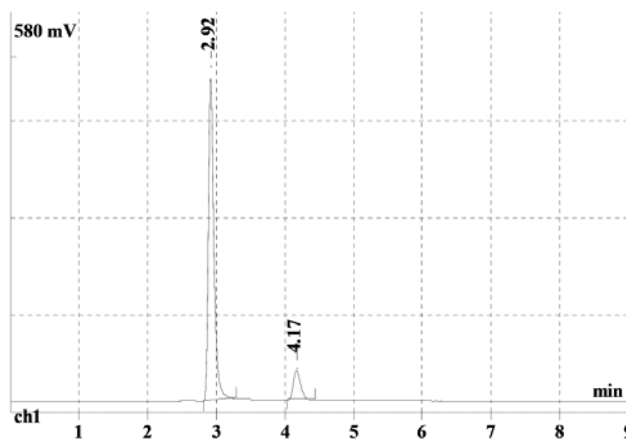


Рис. 2. Хроматограма розчину стандартного зразка.

Методика хроматографічного визначення. Хроматографування здійснюють на рідинному хроматографі з УФ-детектором у таких умовах:

- використовують колонку Prontosil120-5-CN, 250×4,0 мм, діаметр частинок – 5 мкм,
- як елюент використовують 0,05% водний розчин трифторотцової кислоти,
- швидкість рухомої фази – 1 мл/хв,
- температура колонки – 22±1°C,
- детектування проводять при довжині хвилі 220 нм,
- обсяг введеної проби – 20 мкл,
- час утримання піку ізоніазиду – близько 2,9 хв, піку тіотріазоліну – 4,1 хв.

Приготування розчину таблеткової маси ізоніазиду з тіотріазоліном. Близько 0,08 г (точна наважка) таблеткової маси ізоніазиду з тіотріазоліном вносять у мірну колбу на 25 мл, додають 15–20 мл води, нагрівають до 50–60°C, перемішують 10–15 хв, охолоджують до

Результати аналізу зразків таблеткової маси методом ВЕРХ

Серія	Наважка таблеткової маси	Ізоніазид			Тіотріазолін		
		Площа, S, mV*sec		Знайдено, г	Площа, S, mV*sec		Знайдено, г
			середня			середня	
ТМ1	0,08058	3085,027 3025,292 3093,264	3067,861	0,2109	301,839 295,124 304,279	300,414	0,0502
ТМ2	0,08048	3089,303 2991,242 3085,273	3055,273	0,2102	294,145 284,979 292,806	290,643	0,0487
ТМ3	0,08040	3042,520 3033,376	3046,266	0,2098	328,210 322,886 328,905	326,667	0,0547
ТМ4	0,08050	3062,317 3064,069 3080,178	3076,521	0,2117	306,605 304,75 306,016	305,790	0,0512
ТМ5	0,08633	3144,286 3126,721 3105,446	3125,484	0,2005	357,586 351,444 348,254	352,428	0,0550
Розчин порівняння	РСЗ ізоніазиду 0,03954 РСЗ тіотріазоліну 0,01128	2827,136 2866,441 2830,925	2841,501		333,881 335,194 332,701	333,925	

22±1°C, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм. Перші 5–10 мл відкидають. 1 мл фільтрату переносять у мірну колбу на 25 мл, доводять до мітки 0,05% водним розчином трифторотцової кислоти (рухома фаза). Зразок хроматограми досліджуваного розчину таблеткової маси ізоніазиду з тіотріазоліном наведено на рис. 3.

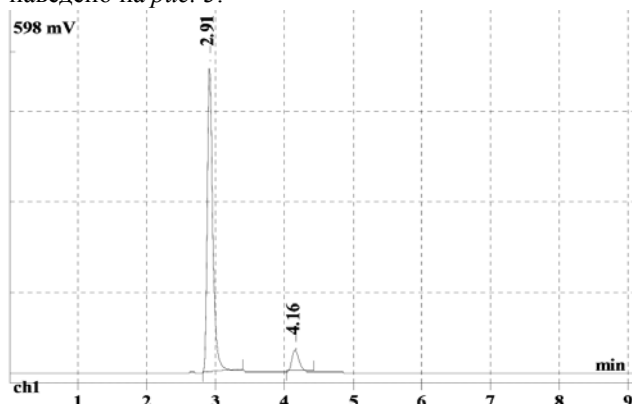


Рис. 3. Хроматограма досліджуваного розчину таблеткової маси.

Хроматографують досліджуваний розчин і розчин порівняння не менше трьох разів і розраховують середню площу досліджуваного розчину і розчину порівняння.

Вміст ізоніазиду та тіотріазоліну в таблетковій масі в перерахунок на одну таблетку розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot m}{m_1 \cdot S_0}$$

де S_1 – середнє значення площі піків ізоніазиду і тіотріазоліну в таблетковій масі;

m_0 – маса наважки стандартного зразка ізоніазиду (тіотріазоліну), г;

m_1 – наважка таблеткової маси;

m – маса однієї таблетки;

S_0 – середнє значення площі піків розчину порівняння для ізоніазиду та тіотріазоліну.

Результати аналізу 5 зразків таблеткової маси методом ВЕРХ наведено в таблиці 1.

Отже, методика визначення таблеткової маси є доволі точною та відтворюваною, що дає підстави запропонувати її до використання при розробці методів стандартизації таблеток «Триотіазид».

Висновки

Протягом досліджень із розробки методів аналізу таблеткової маси ізоніазиду та тіотріазоліну розробили чутливий, точний, об'єктивний, надійний, відтворюваний метод ВЕРХ, який планується використовувати при поетапному контролі якості таблеток «Триотіазид».

Список літератури

1. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4 – триазола / Г.В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–69.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. Ильницкая Л.И. Состояние и современные подходы к улучшению фтизиопульмонологической помощи различным возрастным группам населения в условиях высокой заболеваемости туберкулезом / Л.И. Ильницкая // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 5. – С. 12–14.
4. Кучеренко Л.І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном методом вологої грануляції / Л.І. Кучеренко, О.В. Хромильова // Фармацевтичний часопис : науково-практичний журнал. – 2013. – № 4(29). – С. 83–87.
5. Подбор оптимальных условий анализа смеси изониазида и тиотриазолина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / [Л.И. Кучеренко, О.В. Хромильова, В.В. Ващенко, З.Б. Морьяк] // Современная фармацевтика: потенциал роста в долгосрочной перспективе : материалы Международной научной конференции. – Киров, 2013. – С. 15–21.

6. Тиотриазолин / [И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман]. – Запорожье ; Львов : Наутилус, 2005. – 156 с.
7. Фещенко Ю.І. Контроль за туберкульозом в умовах Адаптованої ДОТС-стратегії : навчальний посібник / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник. – К. : Медицина, 2007. – 480 с.
8. Шатц В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография / В.Д. Шатц. – Рига : Зинатне, 1988. – 390 с.
9. Adamovics J.A. Chromatographic analysis of pharmaceuticals / J.A. Adamovics. – N.Y. : Marsel Dekker, 1997.
10. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. – Geneva, 2002. – 295 p.
4. Kucherenko, L. I., & Khromylyova, O. V. (2013) Vybir dopomizhnykh rehovyn z metoyu otrymannia tabletok izoniazidu z tiotriazolinom metodom volohoi hranuliatsii [The choice of adjuvants with the aim of making of tablets with isoniazid and thiotriazolin by damp granulation method]. *Farmacevtychnyi chasopys*, 4(29), 83–87. [in Ukrainian].
5. Kucherenko, L. I., Khromylyova, O. V., Vashhenko, V. V., & Moryak, Z. B. (2013) Podbor optimal'nykh uslovij analiza smesi izoniazida i tiotriazolina metodom vysoko e'fektivnoj zhidkostnoj khromatografii [Choice of optimal conditions of isoniazid and thiotriazolin mixture analysis by high-performance liquid chromatography method]. *Sovremennaya farmaceutika: potencial rosta v dolgosrochnoj perspektive*, Proceedings of the International Conference. (pp. 15–21). Kirov [in Russian].

References

1. Georgievskij, G. V. (2011) Razrabotka kompleksa fiziko-khimicheskikh metodik, obespechivayushhikh sozdanie i kontrol' kachestva original'nykh otechestvennykh preparatov, proizvodnykh 1,2,4 – triazola [The development of the complex of physicochemical techniques providing creation and quality control of original domestic drugs, derivatives of 1,2,4-triazole]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1(13), 58–69. [in Ukrainian].
2. (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [State Pharmacopeia of Ukraine]. Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
3. Il'nickaya, L. I. (2007) Sostoyanie i sovremennye podkhody k uluchsheniyu ftiziopul'monologicheskoy pomoshhi razlichnym vozrastnym gruppam naseleniya v usloviyakh vysokoj zaboлеваemosti tuberkulezom [The state and modern approaches to the improving of phthisiopulmonological help to different age groups of population in the conditions of high tuberculosis prevalence]. *Problemy tuberkuloza i boleznej legkikh*, 5, 12–14. [in Russian].
6. Mazur, I. A., Voloshyn, N. A., & Chekman, I. S. (2005) *Tiotriazolin* [Thiotriazolin]. Zaporozhye ; Lvov: Nautilus. [in Ukrainian].
7. Feshchenko, Yu. I., & Melnyk, V. M. (2007) *Kontrol za tuberkulozom v umovakh Adaptovanoi DOTS-strategii* [Control of tuberculosis in conditions of adapted DOTS-strategy]. Kyiv. [in Ukrainian].
8. Shatc, V. D. (1998) *Vysokoe'effektivnaya zhidkostnaya khromatografiya* [High-performance liquid chromatography]. Riga: Zinatne. [in Latvian].
9. Adamovics, J. A. (1997) *Chromatographic analysis of pharmaceuticals*. New York: Marsel Dekker.
10. (2002) *Global tuberculosis control: WHO Report 2002*. Geneva.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: farm_chem@bigmir.net.
Хромильова О.В., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Моряк З.Б., к. фарм. н., доцент, каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Ткаченко Г.І., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Ващенко О.В., к. хім. н., мол. науковий співробітник НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Надійшла в редакцію 07.04.2014 р.



С. А. Похмелькина, Г. В. Чернега

Изучение окислительно-восстановительной системы $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$ полярографическим методом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: электродные процессы, энергия активации, удельная скорость реакции, энтропия, температурный коэффициент.

Актуальность темы заключается в возможности определения кинетических и термодинамических параметров окислительно-восстановительной системы на примере $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$ с целью объяснения механизма реакции. Изучено электрохимическое поведение растворов солей сульфата двух- и трехвалентного хрома в кислой среде, анодный и катодный диффузионные токи, определены их потенциалы полуволн относительно электрода сравнения, влияние температуры на удельную скорость реакции, рассчитаны температурные коэффициенты сульфатов в интервале температур от 20 до 60°C, энергия активации и энтропия полярографическим методом. Установлены кинетические и термодинамические характеристики электровосстановления трехвалентного и электроокисления двухвалентного хрома, которые отличаются между собой. Это свидетельствует о различном состоянии ионов двух- и трехвалентного хрома в растворе и разных путях прохождения электродного процесса.

Дослідження окисно-відновної системи $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$ полярографічним методом

С. О. Похмелькіна, Г. В. Чернега

Актуальність теми полягає у можливості використання кінетичних і термодинамічних параметрів окисно-відновної системи на прикладі $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$ з метою пояснення механізму реакції. Вивчили електрохімічну поведінку розчинів солей сульфату дво- і тривалентного хрому в кислому середовищі, анодні й катодні дифузійні токи, визначили їхні потенціали на півхвилі стосовно електрода порівняння, вплив температури на питому швидкість реакції, розрахували температурні коефіцієнти сульфатів в інтервалі температур від 20 до 60°C, енергію активації та ентропію полярографічним методом. Встановили кінетичні й термодинамічні характеристики електровідновлення трьохвалентного хрому й електроокислення двовалентного хрому, які різняться між собою. Це свідчить про різницю стану дво- і тривалентного хрому в розчині і різні шляхи перебігу електродного процесу.

Ключові слова: електродні процеси, енергія активації, питома швидкість реакції, ентропія, температурний коефіцієнт.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The study of $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$ redox system by polarographic method

S. A. Pokhmyolkina, G. V. Chernega

Aim. The relevance of the theme is the ability to determine kinetic and thermodynamic parameters of the redox system on the example of $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$ in order to explain the reaction mechanism.

Methods and results. The electrochemical behavior of the sulfate salt solutions of bivalent and trivalent chromium under acidic conditions, the anode and cathode diffusion currents have been studied, their half-wave potentials relative to the reference electrode and the influence of temperature on the specific reaction rate have been defined, the temperature coefficients in a temperature range from 20 to 60°C, and the activation energy entropy by polarographic method have been calculated. The kinetic and thermodynamic characteristics of trivalent and divalent chromium electroreduction have been determined, it was found out that they differ from each other.

Conclusion. This indicates a different state of ions of bivalent and trivalent chromium in solution and various ways of the electrode processes.

Key words: Oxidation-Reduction, Energy Metabolism, Entropy, Temperature, Physicochemical Phenomena.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Биоэлемент хром по содержанию в организме человека относится к микроэлементам. Несмотря на то, что среднесуточная доза его составляет только 0,05–2,5 мг, хром играет важную роль в функционировании биосистемы. Хром входит в состав металлоферментов, например трансферрина и трипсина, улучшает общий обмен веществ, влияет на углеводородный, нуклеиновый, липидный обмен. Как d-элемент, хром имеет переменные степени окисления [1]. Наименее токсичными являются соединения трехвалентного хрома, наиболее – хроматы и дихроматы, т.е. шестивалентный хром, который считают канцерогеном. Эссенциальность этого элемента обуславливает содержание хрома в крови, что замедляет процесс старения организма человека [2]. Соединения хрома регулируют работу щитовидной железы, обеспечивают

нормальную активность действия инсулина, поддерживают необходимый уровень глюкозы в крови, содержатся в ферментах, которые обеспечивают окислительно-восстановительные реакции в клетках, усиливают процессы регенерации, способствуют выведению из организма токсических элементов. Пиколинат хрома лечит диабет, входит в состав препаратов для похудения [3].

В организме взрослого человека хром в основном концентрируется в почках (0,6 мкг/кг), печени, кишечнике, щитовидной железе, костных тканях.

Как микроэлемент хром изучен недостаточно.

Цель работы

Изучение некоторых физико-химических характеристик окислительно-восстановительной системы $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$.

Материалы и методы исследования

В работе электрохимическое поведение системы $\text{Cr}^{+3}/\text{Cr}^{+2}$ изучали полярографически. Полярограммы интерпретировали с применением теории необратимых полярографических волн и термодинамически необратимых процессов [4].

Полярографический метод анализа вошел в Государственную фармакопею Украины как метод, который дает возможность одновременного проведения качественного и количественного анализа в смесях без предварительного разделения веществ [5].

В этой работе полярографический метод использован для объяснения механизма окислительно-восстановительного процесса и определения таких важных кинетических характеристик, как удельная скорость реакции, энергия активации, изменение энтропии. Моделью была выбрана система $\text{Cr}^{+3}/\text{Cr}^{+2}, \text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3/\text{CrSO}_4$.

Результаты и их обсуждение

Вольт-амперные кривые снимали на полярографе ПЭ-312. Длина шкалы – 274 мм. Диапазон силы тока изменяли в пределах 20–50 μA . Скорость подачи бумаги – 10 мм/с. Плавное возрастание напряжения –1 вольт при размахе полярограммы 10 см. Катодом служила ртутная капля, анодом – внешний насыщенный каломельный электрод. Опыты проводили в герметически закрытой ячейке с наружным кожухом для термостатирования. Кислород воздуха из исходного раствора удаляли в течение 15–20 минут, пропуская очищенный азот из баллона. Для очистки азот пропускали через склянку с раствором сернокислого закисного железа, ватный фильтр и колонку с «активной» медью.

Характеристика капилляра в растворе 0,1 н. H_2SO_4 : масса вытекающей ртути $m=2,39$ мг/с; период образования капли $\tau=1,25$ с.

Сульфат Cr(II) получали растворением электролитического хрома в 150 см³ воды и 46 г 98% сульфатной кислоты. При этом образовывался насыщенный раствор синего цвета, из которого выпадали кристаллы соли.

Растворы солей сульфата двух и трех валентного хрома на фоне 0,1 н. H_2SO_4 дают одну волну. Анодный диффузионный ток сульфата Cr(II) составил 4,67 μA , а потенциал полуволны – $E_{1/2}=-0,44$ В. Катодный диффузионный ток сульфата Cr (III) соответственно – 7,65 μA и $E_{1/2}=-1,01$ В. Несоответствие потенциалов полуволн анодного и катодного процессов свидетельствует о его необратимости. Потенциалы полуволн приведены относительно насыщенного каломельного электрода.

Полярограммы исследовали в температурном интервале 20–60°C через каждые 10°C. Температурные коэффициенты рассчитаны по уравнению:

$$V\% = \frac{i_{dt} - i_{d20}}{i_{d20}} \Delta t,$$

где i_{dt} – диффузионный ток для данной концентрации исследуемого раствора при $t^\circ\text{C}$; i_{d20} – диффузионный ток для той же концентрации при 20°C; Δt – изменение температуры по отношению к 20°C.

Температурные коэффициенты приведены в *таблице*

це 1. Они свидетельствуют о диффузионном характере предельных токов исследуемых солей.

Таблица 1
Температурные коэффициенты (В) сульфатов Cr(II) и Cr(III)

t°C	В, %	
	сульфат Cr(II)	сульфат Cr (III)
20	5,8	2,3
30	4,4	2,1
40	1,4	1,6
50	2,1	1,7
60	1,4	3,9

Необратимость, очевидно, связана с изменением электронной конфигурации хрома, сопровождающей электродный окислительно-восстановительный процесс $d^1d^1d^0d^0(sp^3d^2) + e = d^1d^1d^1d^0(sp^3d)$. Используя теорию необратимых полярографических волн, определили кинетические характеристики окислительно-восстановительного процесса $\text{Cr}^{+3}/\text{Cr}^{+2}$. Удельную скорость реакции находили экстраполяцией прямой, построенной в координатах $\lg K = f(E)$ к равновесному потенциалу E_p . Равновесный потенциал находили по методу Эйринга как потенциал полуволны для обратимой волны, построенной нами по начальным токам необратимых волн, считая, что начало необратимой и обратимой волны практически совпадают [6,7].

Удельная скорость реакции связана с энергией активации выражением:

$$\lg K = \lg(BT/h \cdot \delta) - \Delta F/2,3RT,$$

где B – постоянная Больцмана, T – температура Кельвина, h – постоянная Планка, δ – расстояние между ионами $2 \cdot 10^{-8}$ см, R – универсальная газовая постоянная, ΔF – изменение энергии активации. Подставляя значения постоянных величин в данное уравнение, получим выражение для расчета энергии активации: $\Delta F = 6,86 \cdot 10^3 - 1,35 \cdot 10^3 \lg K$. Результаты расчетов приведены в *таблице 2*.

Важной характеристикой необратимых процессов является изменение энтропии, представляющее собой производную от приращения энтропии во времени $(diS/dt) = \Delta S$. Эту величину можно выразить через силу тока (J) и перенапряжение (η): $\Delta S = (diS/dt) = 1/T \cdot J \eta$.

Изменение энтропии отражает изменение той части энтропии, которая обусловлена необратимыми процессами, протекающими в системе. В полярографии это указывает, что собственно электрохимический процесс затруднен по сравнению с доставкой реагирующего вещества к электроду.

Электровосстановление сульфата хрома (III) на фоне 0,1 н. сульфатной кислоты протекает более медленно, чем электроокисление двухвалентного хрома, о чем свидетельствуют величины удельной скорости реакции и свободной энергии активации (*табл. 2*).

Увеличение температуры должно было бы увеличивать скорость реакции, уменьшать энергию активации. Отметим лишь незначительные изменения кинетиче-

Таблица 2

Влияние температуры на удельную скорость реакции К, энергию активации, изменение энтропии для двух и трехвалентного хрома

t°С	Сульфат хрома (II)			Сульфат хрома (III)		
	K, см·с ⁻¹ ·10 ⁵ кДж	ΔF	ΔS	K, см·сек ⁻¹ ·10 ⁷ кДж	ΔF	ΔS
20	5,0·10 ⁻⁵	12,5	7,2	3,35	15,6	0,87
30	5,0·10 ⁻⁵	13,1	9,80	3,9	16,0	0,99
40	7,9·10 ⁻⁵	13,8	10,15	3,9	16,5	1,02
50	6,3·10 ⁻⁵	13,8	11,40	3,9	17,0	1,35
60	6,3·10 ⁻⁵	15,7	13,13	7,9	17,3	1,44

ских характеристик как для анодного окисления, так и для катодного восстановления солей хрома. Очевидно, ускорению электродного процесса препятствует процесс усложнения разряжающихся ионов. Усложнение зависит от характера аниона, в частности, от его способности связывать центральные ионы комплекса. Сульфат-ион, как двухвалентный, использует две пары электронов для образования координационной связи. Это дает ему возможность образовывать мостики между двумя центральными ионами. Координируясь к двум соседним центральным ионам комплекса, он образует циклы, если октаэдры хрома имеют общее ребро или грань.

Выводы

1. Изучено электрохимическое поведение системы Cr⁺³/Cr⁺². Полярографически установлено, что электроокисление и электровосстановление сульфата хрома (II) и сульфата хрома (III) протекает необратимо.
2. Для необратимых электродных процессов рассчитаны значения удельной скорости реакции, энергии активации, изменения энтропии.
3. Электровосстановление трехвалентного хрома и электроокисление двухвалентного хрома осуществляется с разными термодинамическими характеристиками, что связано с различным состоянием ионов Cr⁺² и Cr⁺³ в растворе.

Список литературы

1. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов / [Ю.А. Ершов, В.А. Попков и др.]. – М.: Высшая школа, 1992. – 560 с.
2. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / [под ред. К.Н. Вермеенко, В.Н. Коваленко]. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
3. Мискиджян С.П. Полярография лекарственных препаратов / С.П. Мискиджян, Л.П. Кравченко. – К.: Вища шк., 1976. – 232 с.
4. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К.: Моріон, 2009. – 67 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – 1-е вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.
6. Kapoor R.C. Principles of Polarography / R.C. Kapoor, B.S. Aggarwal. – N.Y.: Wiley, 1991. – 185 p.
7. Zutshi K. Introduction to Polarography and Allied Techniques / K. Zutshi. – New Delhi: New Age International, 2006. – 284 p.

References

1. Ershov, Yu. A., Popkov, V. A., et al. (1992) *Biofizicheskaya khimiya. Khimiya biogennykh elementov* [Biophysical

Chemistry. Chemistry of nutrients] Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].

2. Vermeenko, K. N. & Kovalenko, V. N. (Eds.) (2000) *Sisternaya e`nzimoterapiya. Teoreticheskie osnovy, opyt klinicheskogo primeneniya* [Systemic enzyme. Theoretical basis of clinical experience]. Kyiv. [in Ukrainian].
3. Miskidzhyan, S. P., & Kravchenyuk, L. P. (1976) *Polyarografiya lekarstvennykh preparatov* [Polarography drugs] Kyiv: Vyshha shkola [in Ukrainian].
4. (2009) *Likarski zasoby. Nalezha klinichna praktyka: nastanova ST-NMOZU 42-7.0:2008*. [Drugs. Good Clinical Practice: guidance ST-N MOH 42-7.0:2008]. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
5. (2001) *Derzhavna farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].
6. Kapoor, R. C., & Aggarwal, B. S. (1991). *Principles of polarography*. New York: Wiley.
7. Zutshi, K. (2006). *Introduction to polarography and allied techniques* (Rev. 2nd ed.). New Delhi: New Age International.

Сведения об авторах:

Похмелькина С.А., к. хим. н., доцент каф. физической и коллоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет. Чернега Г.В., к. хим. н., доцент каф. физической и коллоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 31.03.2014 р.



О. П. Бондарчук

Синтез нових глікозильованих похідних 1,4-хінону

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова:

5-*R*-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон,
глюкозиламін, реакції
нуклеофільного заміщення.

З метою одержання ряду лікоподібних молекул як потенційних інтеркаляторів РНК і ДНК синтезували ряд близьких за структурою та біологічною дією синтетичних сполук, аналогів відомих природних похідних 1,4-хінону. Вивчили нові глікозильовані похідні 1,4-хінону, розробили прості і зручні препаративні методики отримання нових 2-(3)-глюкозиламіно-5-*R*-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінонів на основі реакції нуклеофільного заміщення атома хлору на глюкозиламінінний фрагмент. Встановили їхню будову, визначили фізико-хімічні параметри. Виявили, що введення глюкозиламінінного фрагмента в молекулу 1,4-хінону призводить до зниження токсичності та збільшення водорозчинності синтезованих сполук. Це свідчить про можливість використання більшого діапазону дозування речовин в *in vivo* дослідженнях та про кращу біодоступність синтезованих речовин.

Синтез новых гликозилированных производных 1,4-хинона

О. П. Бондарчук

С целью получения ряда лекарственно сродных молекул как потенциальных интеркаляторов РНК и ДНК синтезирован ряд близких по структуре и биологическому действию синтетических соединений, аналогов известных природных производных 1,4-хинона. Изучены новые гликозилированные производные 1,4-хинона, разработаны простые и удобные препаративные методики получения новых 2-(3)-гликозиламино-5-*R*-3(2)-хлор-1,4-нафтохинонов на основе реакции нуклеофільного замещения атома хлора на глюкозиламинный фрагмент. Установлено их строение, определены физико-химические параметры. Отмечено, что введение глюкозиламинного фрагмента в молекулу 1,4-хинона приводит к снижению токсичности и увеличению водорастворимости синтезированных соединений. Это свидетельствует о возможности использования большего диапазона дозирования веществ в *in vivo* исследованиях и о лучшей биодоступности синтезированных веществ.

Ключевые слова: 5-*R*-2,3-дихлоро-1,4-нафтохинон, глюкозиламин, реакции нуклеофільного замещения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Synthesis of new glycosylated derivatives of 1,4-quinones

O. P. Bondarchuk

Aim. In order to obtain a number of drug-like molecules as potential intercalators of RNA and DNA a series of synthetic compounds of similar structure and biological effects with known analogues of natural 1,4-quinones derivatives have been synthesized.

Methods and results. New glycosylated derivatives of 1,4-quinones have been studied, simple and convenient preparative methods for obtaining new 2-(3)-glycosylamino-5-*R*-3(2)-chloro-1,4-naphthoquinones based on nucleophilic substitution of chlorine atom on glycosylaminic fragment have been developed. The structure of compounds and their physical and chemical parameters have been determined. The introduction of glycosylaminic fragment in 1,4-quinone molecule leads to decrease of toxicity and increase of water solubility of synthesized compounds.

Conclusion. This suggests the possibility of using a larger range of substances dosage in *in vivo* studies and better bioavailability of synthesized compounds.

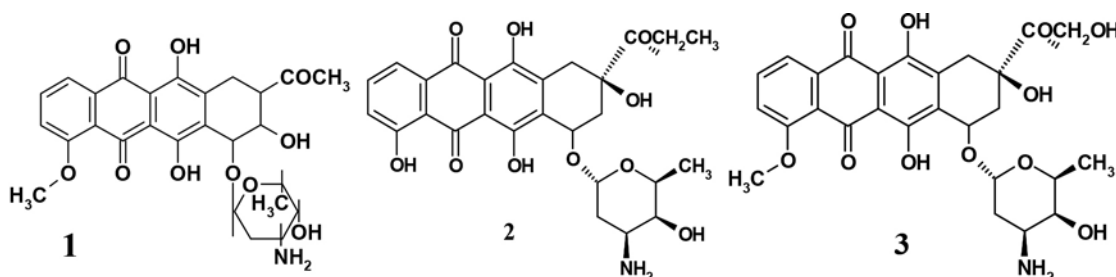
Key words: Naphthoquinones, Glucosylamin, Organic Chemistry Processes.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

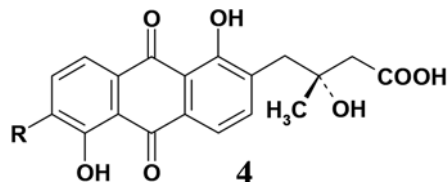
Глікозидні похідні органічних сполук дуже різноманітні, доволі широко поширені у природі, а також представлені в синтетичній фармацевтичній та органічній хімії [1]. Однак відомо, що введення в структуру молекули глікозидного залишку призводить до зниження токсичності сполуки [2] і зумовлює нові біологічні та фізико-хімічні (особливо важливо для

збільшення водорозчинності) властивості.

Одним із відомих і важливих представників глікозидів хіноїдних сполук є рубоміцину гідрохлорид (*Rubomycini hydrochloridum*), або дауноміцин 1 – протипухлинний антибіотичний препарат, що продукується мікроорганізмом *Actinomyces coeruleorubidus* [3] і нині широко використовується в лікувальній практиці.



Рубоміцин 1, як і карміноміцин (*Carminomycin*) 2 та адріаміцин (*Adriamycin*) 3, належить до групи протипухлинних антибіотиків антрациклінового ряду і застосовується в лікувальній практиці. Карміноміцин 2 продукується променевим грибом *Actinomadura carminata* [4]. Адріаміцин 3, котрий виділили із культури променевого гриба *Streptomyces peucetius* var. *caesi*us, володіє сильною протипухлинною активністю [5].



Також виділена низка фрідоміцинів із *Streptomyces parvulus* і вінеоміцинів В₂ зі *Streptomyces matentis* [6] із загальною формулою 4, які також характеризуються протипухлинною активністю.

В основі механізму протипухлинної дії антрациклінових (аклаціноміцинових) антибіотиків – їхня здатність утворювати комплекси із РНК і ДНК. Визначено, що вони проявляють також певну токсичність до людського організму, основним наслідком якої є порушення серцевої діяльності. Для запобігання цього їх останнім часом ліофілізують (захищають поверхню молекули ліпофільним шаром за допомогою речовин на основі фосфоліпідів, аналогічно до ліпідного бішару біологічних мембран). Науковий пошук не показав даних щодо розробки синтетичних підходів для отримання глікозильованих похідних 1,4-хіноїдних сполук.

Мета роботи

Розробка простої препаративної методики отримання нових 2-(3)-глюкозиламіно-5-R-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінонів на основі реакції нуклеофільного заміщення атома хлору на глюкозиламіний фрагмент для одержання подібних за хімічною структурою синтетичних сполук, аналогів відомих природних похідних 1,4-хінонів.

Матеріали і методи дослідження

Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках «Merk Kieselgel-60F254» і «Silifol UV-254». Препаративну хроматографію виконували на силікагелі марки «LS 5/40» (Merck).

ІЧ-спектри зняли на спектрофотометрі «Srescord IR-75». При визначенні температури плавлення сполук поправку на стовпчик ртуті, що виступає, не робили [7]. Елементний аналіз виконали на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Розчинники сушили та очищали методами, що описані у фаховій літературі [8].

2(3)-D-(+)-Глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінон 11–16

Загальна методика. До суспензії суміші 1,14 г (0,005 моль) 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону 5, 0,82 г (0,01 моль) ацетату натрію і каталітичної кількості (0,1 г) дибензо-18-краун-6 в 50 мл ацетонітрилу при кімнатній температурі та інтенсивному перемішуванні протягом

0,5 год поступово прикапували розчин 0,9 г (0,005 моль) глюкозаміну (отриманий безпосередньо перед операцією реакцією глюкозаміну гідрохлориду з гідроксидом калію) в 50 мл 70% етилового спирту. Витримували реакційну суміш при 60°C протягом 4 год. Розчинник відганяли у вакуумі, а залишок кристалізували із 70% етилового спирту. Кристали, що випадали, фільтрували, висушували.

Кристали – це суміш ізомерів а і б (контроль ТШХ), які розчиняли в хлороформ : спирт – 2:1. Розчин, що отримали, пропускали через колонку (висота – 70 см, діаметр – 2,5 см, силікагель – 100/160, елюент хлороформ-спирт = 2:1). Після проходження колонки фракції розчинів ізомерів а і б розділяли, елюент відганяли у вакуумі водоструменевою помпи, твердий залишок сушили при 80°C у вакуумі. Отримали ізомерні сполуки 11–16 а і б відповідно в індивідуальних станах.

2,5-Дигідрокси-3-хлоро-1,4-нафтохінон 12в

Суспензію 0,7 г (0,002 моль) 5-гідрокси-2-D-(+)-глюкозиламіно-3-хлоро-1,4-нафтохінону 12а в 50 мл етилового спирту і 20 мл хлороводневої кислоти (d = 1,18) кип'ятили протягом 2 год. Розчин, що утворився, охолоджували, а кристали оранжевого кольору фільтрували, промивали 3×50 мл водою і кристалізували з тетрахлорометану. Вихід – 0,14 г (84%). Т пл. – 192–193°C.

За методикою, котру навели, глюкозиламінохлоро-нафтохінони 16а, 12б і 16б перетворили на відповідні гідроксипохідні 16в, 12г і 16г відповідно, а їхні фізико-хімічні константи (R_p, ІЧ-спектри, T_{пл}) ідентичні тим, що вже описані [9].

Результати та їх обговорення

Відомо, що наявність глікозидного залишку дає можливість зменшити ефективну дозу лікарського препарату та покращити його водорозчинність. З іншого боку, введення у структуру молекули залишку D-(+)-глюкозиламіну у вигляді катіонного фрагмента призводить до суттєвого зниження токсичності речовин і збільшення їхньої біодоступності і терапевтичної дії.

Ми розробили метод введення в молекулу хінону глікозидного залишку. Для взаємодії використали 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон 5 і його аналоги 6–10. За реакцією, що наведена на схемі 1, синтезовано ряд 2(3)-D-(+)-глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінонів 11–16.

Взаємодію проводили при еквімолярних кількостях реагентів в ацетонітрилі за наявності свіжопрокаленого K₂CO₃ і каталітичних кількостях дибензо-18-краун-6 при 60°C протягом 4 год. Будову і склад отриманих глікозидних похідних 11–16 підтвердили результатами елементного аналізу, ІЧ-спектроскопією, ТШХ. Фізико-хімічні параметри наведені у таблицях 1 і 2.

Треба відзначити, введення замісників у п'яте положення молекули нафтохінонів призводить до утворення двох ізомерів – 2- або 3-заміщених і, залежно від впливу замісника, у різних співвідношеннях.

У випадку 5-гідрокси-6 і 5-аміно-10-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонів отримують переважно 2-N-D-(+)-

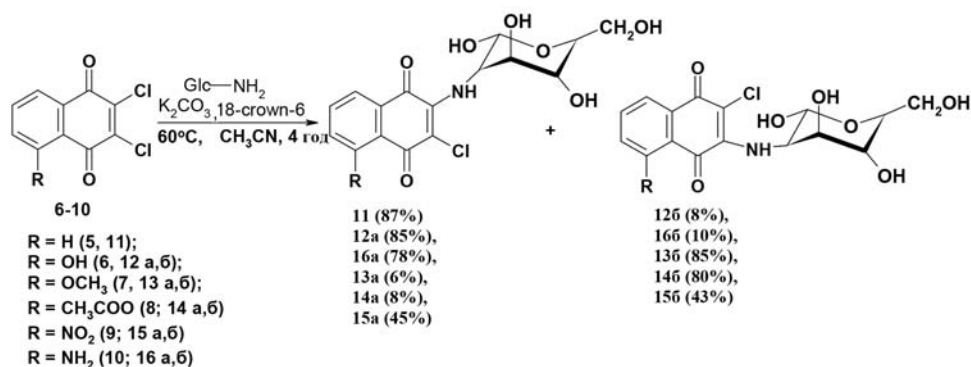


Схема 1

2(3)-N-D-(+)-Глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінони 11–16

Таблиця 1

	Вих, %	T _{пл} , °C	Знайдено, %				Формула	Обчислено, %				R _f
			C	H	N	Cl		C	H	N	Cl	
11	84	115–116	52.36	4.82	-	11.02	C ₁₆ H ₁₆ ClO ₇	54.02	4.53	-	9.97	0.84
12a	85	121–122	50.25	4.30	-	9.52	C ₁₆ H ₁₆ ClO ₈	51.7	4.34	-	9.54	0.80
12б	8	128–129	50.21	4.32	-	9.54	C ₁₆ H ₁₆ ClO ₈	51.7	4.34	-	9.54	0.82
13a	6	118–119	50.30	5.36	-	9.02	C ₁₇ H ₂₁ ClO ₈	52.52	5.44	-	9.12	0.84
13б	85	114–115	50.34	5.38	-	9.00	C ₁₇ H ₂₁ ClO ₈	52.52	5.44	-	9.12	0.86
14a	8	120–122	51.51	4.33	-	9.08	C ₁₈ H ₁₈ ClO ₉	52.25	4.38	-	8.57	0.76
14б	80	110–111	51.54	4.30	-	9.04	C ₁₈ H ₁₈ ClO ₉	52.25	4.38	-	8.57	0.78
15a	45	133–134	60.20	5.09	4.28	10.93	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₄	61.83	5.01	4.35	11.02	0.83
15б	43	137–138	60.18	5.11	4.26	10.90	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₄	61.83	5.01	4.35	11.02	0.81
16a	78	126–127	65.49	5.78	4.78	12.02	C ₁₆ H ₁₇ ClNO ₂	66.09	5.89	4.82	12.19	0.79
16б	10	135–137	65.47	5.76	4.75	12.04	C ₁₆ H ₁₇ ClNO ₂	66.09	5.89	4.82	12.19	0.77

Таблиця 2

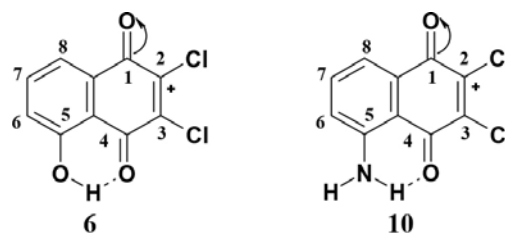
Характеристичні смуги в ІЧ-спектрах 2(3)-D-N-(+)-глюкозиламіно-3(2)-хлоро-5-R-1,4-нафтохінонів 11–16

	ІЧ-спектри, см ⁻¹					
	ν(-OH)	ν(-NH)	ν(C=O, хіноїд)	ν(C=C спряж)	ν(C-N)	ν(C-Cl)
11	3462-3320	3260	1678, 1660	1610, 1580, 1500	1245	605
12a	3452-3340	3264	1680, 1664	1608, 1600, 1560	1220	604
12б	3462-3340	3266	1685, 1665	1610, 1600, 1550	1225	605
13a	3450-3328	3260	1685, 1650	1610, 1600, 1535	1240	608
13б	3456-3326	3272	1680, 1646	1608, 1600, 1540	1242	610
14a	3460-3335	3265	1685, 1680	1610, 1600, 1550	1250	615
14б	3458-3330	3269	1684, 1672	1610, 1600, 1560	1244	612
15a	3450-3320	3270	1680, 1646	1610, 1600, 1560	1236	603
15б	3454-3318	3268	1680, 1646	1610, 1602, 1560	1236	604
16a	3460-3340	3248	1684, 1664	1608, 1590, 1560	1240	610
16б	3460-3350	3240	1680, 1670	1610, 1580, 1570	1250	607

глюкозиламіно-5-R-3-хлоро-1,4-нафтохінони 12a, 16a з 85% і 78% виходом відповідно.

Утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку у молекулі 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону 6 та у 5-аміно-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону 10 визначає перевагу нуклеофільної атаки глюкозиламіном у 2 положенні хіноїдного ядра.

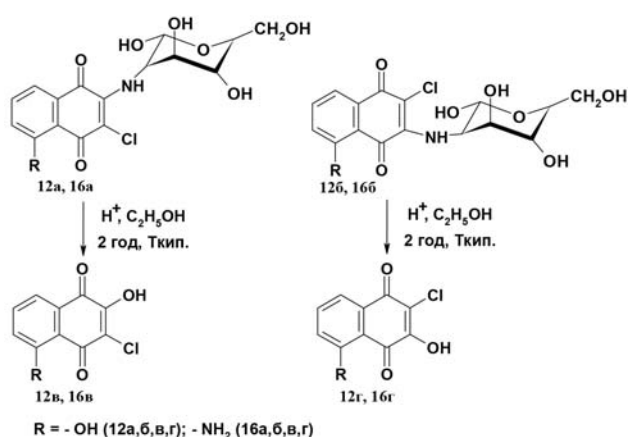
Перерозподіл електронної густини на атом кисню при C⁴-атомі викликає ефект, наслідком якого є збільшення електрофільності C²-атома у порівнянні з C³-атомом. Наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку у нафтохінонах 6, 10 показана і достеменно підтверджена.



Значну перевагу утворення 2-ізомера можна пояснити реалізацією у процесі однієї з резонансних структур.

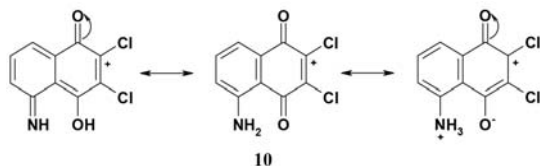
Метилування або ацетилювання в юглоні 6 гідроксильної групи призводить до підвищення реакційної

Схема 2



здатності С³-атома, і тут переважно утворюються продукти 3-заміщення (схема 1).

Однак при введенні нітрогрупи у нафтохінон утворюється суміш двох ізомерів 15а та 15б у співвідношенні приблизно 1:1.



Список літератури

1. Khan S.H. Modern methods in carbohydrate synthesis / S.H. Khan, R.A. O'Neill. – Amsterdam : Harwood Academic Publishers, 1996. – 558 p.
2. Osborn H.M.I. Carbohydrates / H.M.I. Osborn. – London : Academic Press, 2003. – 430 p.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М. : Новая Волна, 2005. – 1200 с.
4. Возможности предупреждения кардиотоксических осложнений при химиотерапии карминомицином / [Б.М. Лобковский, Л.А. Данова, Л.М. Гершанович, В.Б. Кондратьев] // Антибиотики. – 1978. – № 9. – С. 851–853.
5. Дементьева И.П. Комбинированная химиотерапия, включающая адриабластин, при распространенном раке молочной железы / И.П. Дементьева, Я.Н. Асс, М.М. Липович // Вопросы онкологии. – 1981. – № 5. – С. 10–13.
6. Krhon K. Synthesis of rac- and ent-Fridamycin E. / K. Krhon, W. Baltus // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44. – № 1. – P. 49–59.
7. Гинзбург О.Ф. Практикум по органической химии. Синтез и идентификация органических соединений / О.Ф. Гинзбург, А.А. Петров. – М. : Высшая школа, 1989. – 318 с.
8. Эфрос Л.С. Химия и технология промежуточных продуктов / Л.С. Эфрос, М.В. Горелик. – Л. : Химия, 1979. – 544 с.
9. Thomson R.H. Studies in the Juglone. Series II. Hydroxy and hydroxyhalogeno Derivatives / R.H. Thomson // J. Org. Chem. – 1948. – Vol. 13. – P. 870–878.

Відомості про авторів:

Бондарчук О.П., к. фарм. н., асистент каф. організації та економіки фармації і технології ліків, Івано-Франківський національний медичний університет, E-mail: syan07@rambler.ru.

Для групування глікозидних ізомерних продуктів до 2-заміщених 12а, 16а або 3-заміщених 12б, 16б виконали кислотний гідроліз останніх, під час якого утворювались відомі гідроксилвмісні сполуки 12в,г і 16в,г із відповідними фізико-хімічними константами (R_p, ПЧ-спектр, T_{пл}), котрі ідентичні тим, що описали раніше [9].

Кислотний гідроліз глікозидних ізомерних сполук 12а,б, 16а,б перебігає з високим майже кількісним виходом (95–96%) при нагріванні їх спиртової суспензії за наявності хлоридної кислоти до повного розчинення осаду протягом 2–3 годин.

Висновки

Розробили прості і зручні препаративні методики отримання нових 2-(3)-глюкозиламіно-5-R-3(2)-хлоро-1,4-нафтохінонів на основі реакції нуклеофільного заміщення атома хлору на глюкозиламінінний фрагмент.

Встановили, що введення замісників у п'яте положення молекули нафтохінонів призводить до утворення двох ізомерів – 2- або 3-заміщених, у різних співвідношеннях залежно від природи замісника.

Протягом ресинтетичних досліджень підтверджено регіоселективність перебігу реакції 5-R-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонів із глюкозаміном.

References

1. Khan, S. H., O'Neill, R. A. (1996) *Modern methods in carbohydrate synthesis*. Amsterdam, Harwood Academic Publishers.
2. Osborn, H. M. I. (2003) *Carbohydrates*. London, Academic Press.
3. Mashkovskij, M. D. (2005) *Leкарstvennye sredstva*. Moscow: Novaya Volna. [in Russian].
4. Lobkovskij, B. M., Danova, L. A., Gershanovich, L. M., & Kondrat'ev, V. B. (1978) Warning opportunities of cardiotoxic chemotherapy complications by carminomycin. *Antibiotiki*, 9, 851–853. [in Russian].
5. Dement'eva, I. P., Ass, Ya. N., & Lipovich, M. M. (1981) Combination chemotherapy, including adriablastin, in advanced breast cancer. *Voprosy onkologii*, 5, 10–13. [in Russian].
6. Krhon, K., & Baltus, W. (1988) Synthesis of rac- and ent-Fridamycin E. *Tetrahedron*, 44(1), 49–59.
7. Ginzburg, O. F., & Petrov, A. A. (1989) *Praktikum po orhanicheskoj khimii. Sintez i identifikaciia orhanicheskikh soedinenii* [Workshop on organic chemistry. Synthesis and identification of organic compounds]. Moscow: Vysshaya shkola [in Russian].
8. Efros, L. S., & Horelik, M. V. (1979) *Khimiya i tekhnologiya promezhutochnykh produktov* [Chemistry and technology of intermediates]. Leningrad: Khimiia. [in Russian].
9. Thomson, R. H. (1948) Studies in the Juglone. Series II. Hydroxy and hydroxyhalogeno Derivatives. *J. Org. Chem.*, 13, 870–878. 10.1021/jo01164a015.

Надійшла в редакцію 08.05.2014 р.



Синтез наночастинок магнетиту з використанням електрохімічного окислення

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: наночастинки, магнетит, електрохімічне окислення, магнітні рідини.

Наночастинки магнетиту перспективні для використання у фармацевтичній і медичній галузях для цільової доставки ліків, розділення біохімічних продуктів, магнітно-резонансної томографії, імунологічних досліджень тощо. Для отримання магнетиту високої чистоти із покращеними магнітними характеристиками визначено оптимальні умови електрохімічного окислення $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ на PbO_2 -аноді в кислому розчині FeSO_4 і показано, що його швидкість зростає при потенціалах, що вищі ніж 1.3 В. Інтенсифікації анодного процесу сприяє перемішування, яке за рахунок зменшення товщини приелектродного дифузійного шару дає можливість проводити окислення при густині струму 0.7–1.2 А/дм². У результаті електролізу отримали розчин із вмістом Fe^{3+} і Fe^{2+} (2:1), підключенням якого виділили осад Fe_3O_4 . Розміри частинок – 10–15 нм, магнітна сприйнятливість – 1.18. На основі цього магнетиту синтезували експериментальні зразки магнітної рідини (намагніченість насичення – 35 кА/м).

Синтез наночастинок магнетита с использованием электрохимического окисления

Е. Я. Левитин, И. Д. Рой, О. С. Крыский, Т. М. Чан

Наночастицы магнетита перспективны для использования в фармацевтической и медицинской отраслях для целевой доставки лекарств, разделения биохимических продуктов, магнитно-резонансной томографии, иммунологических исследований и т.п. Для получения магнетита высокой чистоты с улучшенными магнитными характеристиками определены оптимальные условия электрохимического окисления $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ на PbO_2 -аноде в кислом растворе FeSO_4 и показано, что его скорость возрастает при потенциалах выше 1.3 В. Интенсификации анодного процесса способствует перемешивание, которое за счет уменьшения толщины приелектродного диффузионного слоя позволяет проводить окисление при плотности тока 0.7–1.2 А/дм². В результате электролиза получен раствор с содержанием Fe^{3+} и Fe^{2+} (2:1), подщелачиванием которого выделен осадок Fe_3O_4 . Размеры частиц – 10–15 нм, магнитная восприимчивость – 1.18. На основе данного магнетита синтезированы экспериментальные образцы магнитной жидкости (намагниченность насыщения – 35 кА/м).

Ключевые слова: наночастицы, магнетит, электрохимическое окисление, магнитные жидкости.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Synthesis of magnetite nanoparticles with using electrochemical oxidation

Ye. Ya. Levitin, I. D. Roy, O. S. Kryskiv, T. M. Chan

Aim. Magnetite nanoparticles are perspective for use in the pharmaceutical and medical industries for targeted drugs delivery, separation of biochemical products, magnetic-resonance tomography and immunological studies.

Methods and results. Optimum conditions for electrochemical oxidation of $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ on PbO_2 -anode have been determined in the acidic solution of FeSO_4 to obtain a high purity magnetite with improved magnetic characteristics. It is shown that its speed increases at potentials higher than 1.3 V. Intensification of the anodic process is promoted by mixing, that thanks to reducing the thickness of the near-electrode diffusion layer allows the oxidation at current density of 0.7–1.2 А/dm².

Conclusion. As a result of electrolysis a Fe^{3+} and Fe^{2+} solution with content 2:1 has been obtained. Fe_3O_4 precipitate has been obtained by adding the base. Particle size is 10–15 nm, the magnetic susceptibility is 1.18. On the basis of magnetite the experimental samples of magnetic fluid has been synthesized (magnetization saturation is 35 kA/m).

Key words: Nanoparticles, Electrochemical Techniques, Magnetism.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Отримання магнітних наноматеріалів і дослідження їхніх властивостей – один із напрямів сучасної науки, котрий активно розвивається [1]. Монодисперсні наночастинки магнетиту привертають увагу дослідників завдяки біосумісності, значним суперпарамагнітним властивостям, низькій токсичності та простому процесу синтезу [2]. є перспективними для використання в біомедичній галузі щодо цільової доставки ліків, розділення клітин і біохімічних продуктів, магнітно-резонансної томографії, імунологічних досліджень тощо [3–5].

Метод отримання відіграє ключову роль у визначенні морфології, розмірів і форми частинок магнетиту. Існує

кілька стратегій їх синтезу: механічні (диспергування), фізичні (застосування високоенергетичних впливів), хімічні (синтез або розкладання) і фізико-хімічні методи [6].

Класичний метод синтезу магнетиту (рідиннофазова хімічна конденсація В.С. Елмора [7] – осадження Fe_3O_4 із розчину солей FeSO_4 та FeCl_3) – простий і дешевий [8]. Отримання дрібнодисперсних наночастинок магнетиту цим методом ускладнюється миттєвими реакціями в суміші, які не дають можливості контролювати процес кристалізації [9] і супроводжуються утворенням побічних сполук, які погіршують магнітні властивості цільового продукту [10].

Для біологічних і медичних цілей необхідні наночастинки магнетиту високої чистоти [11].

Раніше описали метод отримання наночастинок магнетиту розміром від 30 до 100 нм шляхом окислення $\text{Fe}(\text{OH})_2$ слабким окисником у деаерованому азотом водному розчині NaOH при різних температурах [12]. Нанокристали магнетиту із середнім розміром близько 5–6 нм синтезовані шляхом термічного розкладання алкоксидів феруму при температурах понад 320°C [13]. Відзначені методи ускладнені використанням спеціального обладнання або органічних розчинників, які можуть адсорбуватись на поверхні частинок, підвищуючи їхню гідрофобність.

Значного поширення набувають електрохімічні методи отримання наночастинок магнетиту [14,15]. Показано, що у нейтральному і лужному середовищах у прикатодному просторі можуть утворюватись ферумоксиди і/або гідроксиди (FeO , Fe_2O_3 , $\text{Fe}(\text{OH})_2$, $\text{Fe}(\text{OH})_3$), які погіршують якість магнетиту [14].

Кінетика електрохімічних процесів є функцією більшої кількості параметрів, ніж кінетика хімічних реакцій, тому електрохімічні реакції можна тонше і повніше регулювати, отримуючи наночастинки заданого розміру [16]. У кінетиці процесів електрохімічного окислення і відновлення важливу роль відіграє природа електрода [17]. Матеріал електрода повинен відповідати вимогам: бути хімічно й електрохімічно стійким, мати селективну каталітичну активність, тобто забезпечувати достатню швидкість цільової електродної реакції і максимально сповільнювати побічні.

У багатьох промислових процесах доцільне використання діоксидсвинцевих анодів із титановим струмопідводом [18]. Плюмбум діоксид має високу електропровідність металічного характеру. При анодній поляризації він є хімічно- і корозійностійким до $\text{pH} \geq 2$. Титановий струмовідвід має хороші механічні властивості і знижує омичні втрати напруги на аноді.

Мета роботи

Визначити оптимальні умови електрохімічного окислення $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ для отримання магнетиту високої чистоти з покращеними магнітними характеристиками.

Матеріали і методи дослідження

Електрохімічні дослідження виконали у скляній коміріці ЯСЭ-2 з використанням потенціостата ПП-50-1.1 і реєструючого приладу ПДА1. Електрод порівняння – хлорид срібний ЭВЛ1М 3.1, потенціали перераховані за водневою шкалою. Досліджуваний розчин містив 80 г/л $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ і H_2SO_4 (до $\text{pH}1$). pH розчину вимірювали pH -метром « pH-150 ».

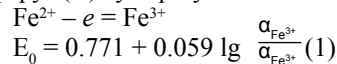
Співвідношення концентрацій $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ у розчині визначали перманганатометрично.

Розміри частинок магнетиту вимірювали на електронному мікроскопі ЭВМ-100Л, збільшення – 2×10^5 .

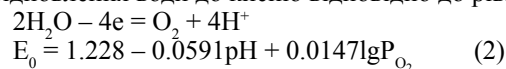
Намагніченість насичення оцінювали згідно з [19] за кривою намагнічування, котра знята для вимірюваного зразка в полі з напруженням 800 кА/м. Криву намагнічування знімали методом уштовхування зразка магнітної рідини, що поміщений у тонкостінну латунну ампулу, в зону постійного магнітного поля. Вимірювали з використанням мікrobeберметра Ф191.

Результати та їх обговорення

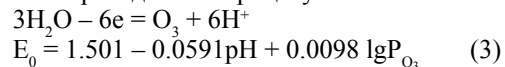
На діоксидсвинцевому аноді в кислому розчині ферум(II) сульфату основним процесом є окислення:



Для вивчення кінетики електрохімічного окислення в цій системі і вибору оптимальних умов проведення електролізу отримали поляризаційні криві – залежності між зміщенням потенціалу електрода і густиною струму, що перебігає через електрод. Аналіз цих кривих (рис. 1, криві 1, 2) показав: швидкість цього процесу зростає при потенціалах, що вищі ніж 1.3 В. Прискорення окислення Fe^{2+} пов'язане із проходженням суміжної реакції відновлення води до кисню відповідно до рівняння:



При потенціалах, що вищі ніж 1.7 В досягаються умови проходження процесу:



який є більш енергоємним, і тому небажаним. Залежність ходу поляризаційної кривої від перемішування (рис. 1, крива 2) свідчить про дифузійний контроль анодного процесу. Отже, для його інтенсифікації необхідно застосувати перемішування, що зменшує товщину приелектродного дифузійного шару і дає змогу проводити окислення при густині струму 0.7–1.2 А/дм². У такому режимі процес окислення Fe^{2+} добре керований і відбувається із достатньою швидкістю (рис. 2, крива 2).

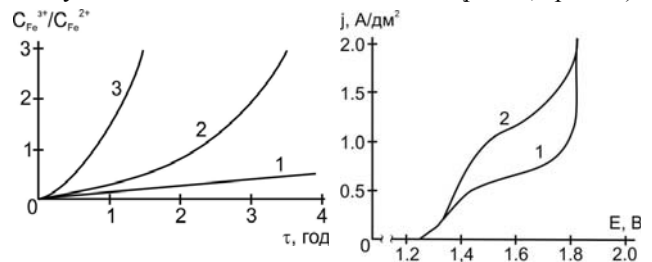


Рис. 1. Анодні поляризаційні криві діоксидсвинцевого електрода у розчині FeSO_4 : 1 – без перемішування; 2 – 3 перемішуванням.

Рис. 2. Залежність співвідношення концентрацій $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ від часу електролізу (τ) при різних густинах струму (j). Густина струму (А/дм²): 1 – 0.25; 2 – 1; 3 – 2.5.

Як катод використовували титановий стрижень. Титан характеризується невисоким перенапруженням виділення водню. За відповідних умов електролізу (висока густина катодного струму, підкислення розчину) втрат заліза за рахунок катодного розрядження Fe^{2+} вдається уникнути, оскільки на катоді відбувається переважно відновлення катіонів гідрогену. Залізо, що виділяється у невеликій кількості в некомпактному дрібнодисперсному стані, знову розчиняється в кислому середовищі.

У результаті електролізу отримали розчин із вмістом Fe^{3+} і Fe^{2+} у молярному співвідношенні 2:1. При його підлужненні утворився осад Fe_3O_4 . Розміри частинок становили 10–15 нм, магнітна сприйнятливості – 1.18.

На основі цього магнетиту синтезовано експериментальні зразки магнітної рідини за методом [20]. Як середовище використано кісточкове масло, поверхнево-активна речовина – кислота олеїнова. Намагніченість насичення магнітної рідини – 35 кА/м.

Висновки

1. Запропонували електрохімічний спосіб окислення $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ з використанням діоксидсвинцевого анода і визначили оптимальні умови електролізу.

2. Магнетит, що отримали запропонованим способом, відрізняється високою чистотою і покращеними магнітними характеристиками. Це дає можливість використовувати його для створення нових магнітокерованих лікарських форм.

Список літератури

1. Баранов Д.А. Магнитные наночастицы: достижения и проблемы химического синтеза / Д.А. Баранов, С.П. Губин // Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии. – 2009. – Т. 1. – № 1–2. – С. 129–147.
2. Chumming J. Electrochemical synthesis of Fe_3O_4 -Pb nanoparticles with core-shell structure and its electrocatalytic reduction toward H_2O_2 / J. Chumming, L. Xiangqin // *J. Solid State Electrochem.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1273–1278.
3. Biomedical nanoparticle carriers with combined thermal and magnetic responses / [T.Y. Liu, S.H. Hu, D.M. Liu et al.] // *Nano Today.* – 2009. – Vol. 4. – P. 52–65.
4. Gelatin-coated magnetic iron oxide nanoparticles as carrier system: Drug loading and in vitro drug release study / [B. Gaihre, M.S. Khil, D.R. Lee, H.Y. Kim] // *Inter. J. Pharm.* – 2009. – Vol. 365. – P. 180–189.
5. Magnetic immobilization and electrochemical detection of leukemia K562 cells / [X. Jia, L. Tan, Y. Zhou et al.] // *Electrochem. Commun.* – 2009. – Vol. 11. – P. 141–144.
6. Lu A.-H. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application / A.-H. Lu, E.L. Salabas, F. Schuth // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1222–1244.
7. Elmore W.C. Ferromagnetic colloid for studying magnetic structures / W.C. Elmore // *Phys. Rev.* – 1938. – Vol. 54. – № 4. – P. 309–310.
8. Murbe J. Synthesis and physical characterization of magnetite nanoparticles for biomedical applications / J. Murbe, A. Rechtenbach, J. Topfer // *Mater. Chem. Phys.* – 2008. – Vol. 110. – P. 426–433.
9. Synthesis of monodispersenocrystals of high crystallinity magnetite through solvothermal process / [J. Wang, M. Yao, G. Xu et al.] // *Mater. Chem. Phys.* – 2009. – Vol. 113. – P. 6–9.
10. Блум Э.Я. Магнитные жидкости / Э.Я. Блум, М.М. Майоров, А.О. Цеберс. – Рига: Зинатне, 1989. – 388 с.
11. One-step synthesis of silica-coated magnetite nanoparticles by electrooxidation of iron in sodium silicate solution / [H. Setyawan, F. Fajaroh, W. Widiyastuti et al.] // *J. Nanopart. Res.* – 2012. – Vol. 14. – P. 807–816.
12. Preparation of size-controlled (30–100 nm) magnetite nanoparticles for biomedical applications / [K. Nishio, M. Ikeda, N. Gokon et al.] // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2007. – Vol. 310. – P. 2408–2410.
13. Roberge P.R. Handbook of Corrosion Engineering / P.R. Roberge. – N.Y.: McGraw-Hill, 2012. – 1085 p.
14. Electro-precipitation of Fe_3O_4 nanoparticles in ethanol / [R.F.C. Marques, C. Garcia, P. Lecante et al.] // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2008. – Vol. 320. – P. 2311–2315.
15. Magnetite nanoparticles: Electrochemical synthesis and characterization / [L. Cabrera, S. Gutierrez, N. Menendes et al.] // *Electrochem. Acta.* – 2008. – Vol. 53. – P. 3436–3441.
16. A versatile and «green» electrochemical method for synthesis of copper and other transition metal oxide and hydroxide nanostructures / [N. Liu, D. Wu, H. Wu et al.] // *Mater. Chem. Phys.* – 2008. – Vol. 107. – P. 511–517.
17. Теоретическая электрохимия / А.Л. Ротинян, К.И. Тихонов, И.А. Шошина, А.М. Тимонов. – М.: Студент, 2013. – 494 с.
18. Горбачов А.К. Технічна електрохімія. Ч. 1. Електрохімічні виробництва хімічних продуктів / А.К. Горбачов. – Х.: Прапор, 2002. – 254 с.
19. Фертман В.Е. Магнитные жидкости / В.Е. Фертман. – Минск: Высшая школа, 1988. – 183 с.
20. Берковский В.М. Магнитные жидкости / В.М. Берковский, В.Ф. Медведев, М.О. Краков. – М.: Химия, 1990. – 239 с.
1. Baranov, D. A., & Gubin, S. P. (2009) *Magnitnye nanochasticy: dostizheniya i problemy khimicheskogo sinteza* [Magnetic nanoparticles: recent advances and difficulties in chemical synthesis] *Radioelektronika. Nanosistemy. Informacionnye tehnologii*, 1(1), 129–147. [in Russian].
2. Chumming, J., & Xiangqin, L. (2009) Electrochemical synthesis of Fe_3O_4 -Pb nanoparticles with core-shell structure and its electrocatalytic reduction toward H_2O_2 . *J. Solid State Electrochem.*, 13, 1273–1278. doi: 10.1007/s10008-008-0667-3.
3. Liu, T. Y., Hu, S. H., Liu, D. M., Chen, S. Y., & Chen, I. W. (2009) Biomedical nanoparticle carriers with combined thermal and magnetic responses. *Nano Today.*, 4, 52–65.
4. Gaihre, B., Khil, M. S., Lee, D. R., & Kim, H. Y. (2009) Gelatin-coated magnetic iron oxide nanoparticles as carrier system: Drug loading and in vitro drug release study. *Inter. J. Pharm.*, 365, 180–189. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.08.020.
5. Jia, X., Tan, L., Zhou, Y., Jiang, X., Xie, Q., Tang, H., & Yao, S. (2009) Magnetic immobilization and electrochemical detection of leukemia K562 cells. *Electrochem. Commun.*, 11, 141–144.
6. Lu, A.-H., Salabas, E. L., & Schuth, F. (2007) Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 1222–1244.
7. Elmore, W. C. (1938) Ferromagnetic colloid for studying magnetic structures. *Phys. Rev.*, 54(4), 309–310. doi: 10.1002/anie.200602866.
8. Murbe, J., Rechtenbach, A., & Topfer, J. (2008) Synthesis and physical characterization of magnetite nanoparticles for biomedical applications. *Mater. Chem. Phys.*, 110, 426–433. doi: 10.1016/j.matchemphys.2008.02.037.
9. Wang, J., Yao, M., Xu, G., Cui, P., & Zhao, J. (2009) Synthesis of monodispersenocrystals of high crystallinity magnetite through solvothermal process. *Mater. Chem. Phys.*, 113, 6–9.
10. Blum, E. Ya., Maiorov, M. M., & Tsebers, A. O. (1989) *Magnitnye zhidkosti* [Magnetic fluids]. Riga: Zinatne. [in Latvian].
11. Setyawan, H., Fajaroh, F., Widiyastuti, W., Winardi, S., Wuled, I., & Nandang, L. (2012) One-step synthesis of silica-coated magnetite nanoparticles by electrooxidation of iron in sodium silicate solution. *J. Nanopart. Res.*, 14, 807–816.
12. Nishio, K., Ikeda, M., Gokon, N., Tsubouchi, S., Narimatsu, H., Mochizuki, Y. et al. (2007) Preparation of size-controlled (30–100 nm) magnetite nanoparticles for biomedical applications. *J. Magn. Magn. Mater.*, 310, 2408–2410.
13. Roberge, P. R. (2012) *Handbook of Corrosion Engineering*. New York: McGraw-Hill.
14. Marques, R. F. C., Garcia, C., Lecante, P., Ribeiro, J. L., Noe, L., Silva, N. J. O., et al. (2008) Electro-precipitation of Fe_3O_4 nanoparticles in ethanol. *J. Magn. Magn. Mater.*, 320, 2311–2315.
15. Cabrera, L., Gutierrez, S., Menendes, N., Morales, M. P., & Herrasti, P. (2008) Magnetite nanoparticles: Electrochemical synthesis and characterization. *Electrochem. Acta.*, 53, 3436–3441.
16. Liu, N., Wu, D., Wu, H., Liu, C., & Luo, F. (2008) A versatile and «green» electrochemical method for synthesis of copper and other transition metal oxide and hydroxide nanostructures. *Mater. Chem. Phys.*, 107, 511–517.
17. Rotinyan, A. L., Tikhonov, K. Y., Shoshina, Y. A., Timonov, A. M. (2013) *Teoreticheskaya e'lektrokhimiya* [Theoretical Electrochemistry]. Moscow: Student. [in Russian].
18. Horbachov, A. K. (2002) *Tekhnichna elektrokimiya. Ch. 1. Elektrokhimichni vyrobnytstva khimichnykh produktiv* [Technical electrochemistry. P. 1. Electrochemical production of chemicals]. Kharkiv: Prapor. [in Ukrainian].
19. Fertman, V. E. (1988) *Magnitnye zhidkosti* [Magnetic fluids]. Minsk. Vysshaya shkola. [in Belarus].
20. Berkovskij, V. M., Medvedev, V. F., & Krakov, M. O. (1990) *Magnitnye zhidkosti* [Magnetic fluids]. Moscow: Khimiya. [in Russian].

Відомості про авторів:

Левітін Є.Я., д. фарм. н., професор, зав. каф. неорганічної хімії, Національний фармацевтичний університет, E-mail: Inorg_Chem@mail.ru.

Рой І.Д., к. техн. н., доцент каф. неорганічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

Кризьків О.С., к. фарм. н., доцент каф. неорганічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

Чан Т.М., асистент каф. неорганічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

Надійшла в редакцію 24.03.2014 р.



Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. III. 8-аміно-1-*n*-хлоробензилтеоброміни

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: теобромін, синтез, ПМР-спектроскопія, протимікробна активність, протигрибкова активність, антиоксидантна активність.

Актуальною і перспективною є проблема розробки нових високоефективних малотоксичних протимікробних та антиоксидантних засобів із мінімальною кількістю побічних ефектів. Мета роботи полягала в розробці простих лабораторних методів синтезу 8-аміно-1-*n*-хлоробензилтеобромінів і вивченні антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук. Будову речовин підтверджено даними елементного аналізу та ПМР-спектроскопії. Розраховали молекулярні (LogP, TPSA, A) та фармакологічні (Pe, Ka, PPB, LogK_a^{HSA}, LogPS, LogPB, Log(PS*fu)) дескриптори для прогнозування властивостей речовин, що отримали, а також показник гострої токсичності. Вивчили антиоксидантну, протимікробну та протигрибкову дії сполук, встановили пріоритети для пошуку біологічно активних сполук.

Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,8-дизамещенных теобромина. III. 8-Амино-1-*n*-хлоробензилтеобромини

Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, А. М. Камышный, Н. Н. Полищук

Актуальной и перспективной является проблема разработки новых высокоэффективных малотоксичных противомикробных и антиоксидантных средств с минимальным количеством побочных эффектов. Цель работы – разработка простых лабораторных методов синтеза 8-амино-1-*n*-хлоробензилтеоброминов и изучение антиоксидантной, противомикробной и противогрибковой активности синтезированных соединений. Строение полученных веществ подтверждено данными элементного анализа и ПМР-спектроскопии. Рассчитали молекулярные (LogP, TPSA, A) и фармакологические (Pe, Ka, PPB, LogK_a^{HSA}, LogPS, LogPB, Log(PS*fu)) дескрипторы для прогнозирования свойств полученных веществ, а также показатель острой токсичности. Изучили антиоксидантную, противомикробную и противогрибковую активности, установили приоритеты для поиска биологически активных соединений.

Ключевые слова: теобромин, синтез, ПМР-спектроскопия, противомикробная активность, противогрибковая активность, антиоксидантная активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted compounds of theobromine. III. 8-Amino-*p*-chlorobenzyltheobromines

D. G. Ivanchenko, M. I. Romanenko, A. M. Kamyshny, N. M. Polishchuk

Aim. Simple laboratory methods for the synthesis of 8-amino-1-*p*-chlorobenzyltheobromines, which are potential biologically active compounds, have been developed.

Methods and results. The structures of synthesized compounds have been proved by elemental analysis and NMR-spectroscopy.

Conclusion. The antioxidant and antimicrobial activities of the obtained compounds have been explored.

Key words: Theobromine, Synthesis, NMR Spectroscopy, Antimicrobial Agents, Antifungal Agents, Antioxidant Effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Тема вільних радикалів і реакційноздатних кисневмісних часток привертає особливу увагу наукового співтовариства і все більше зацікавлює широку громадськість. Їжа, яку споживаємо, і стан довкілля впливають на біологічну продукцію вільних радикалів. Висока реакційна здатність радикалів призводить у фізіологічних умовах до прискорення процесів окислення, що руйнують молекулярну основу клітини, і викликає в результаті численні патологічні стани. Антиоксиданти відіграють важливу роль у регуляції перебігу вільнорадикальних перетворень в організмі, істотно впливаючи на його стан, тому дослідження антиоксидантних властивостей сполук останнім часом набули значного поширення [1–4]. Раніше ми показали перспективність пошуку біологічно активних сполук серед похідних теоброміну з антиоксидантною активністю [5,6].

Належне і неналежне використання протимікробних препаратів у медицині і тваринництві протягом останніх 70 років призвело до зростання кількості і типів мікроорганізмів, котрі стійкі до цих ліків, що призводить до смерті, збільшення страждань та інвалідності. Слід відзначити, що сучасні протимікробні препарати, незважаючи на вибірковість дії, викликають ряд побічних ефектів: алергічні реакції, дисбактеріоз, токсичні явища, ослаблення імунітету, мікози [7–9]. Отже, проблема розробки нових високоефективних малотоксичних протимікробних та антиоксидантних засобів із мінімальною кількістю побічних ефектів є актуальною та перспективною.

Мета роботи

Розробка простих лабораторних методів синтезу 8-аміно-1-*n*-хлоробензилтеобромінів і вивчення антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі ElementarVario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані сполук наведені в *таблицях 1 і 2*.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2-7)

Сполука	T _{плавл.} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	139–140	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₂	77,5
3	183–185	C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O ₂	98,2
4	155–156	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₅ O ₂	34,8
5	121–122	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₅ O ₂	34,8
6	171–172	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₅ O ₂	61,2
7	171–172	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	67,2

Синтез 8-амінозаміщених 1-п-хлоробензилтеоброміну (2, 3). Суміш 0,01 моль 8-бромо-1-п-хлоробензилтеоброміну (1) [5], 0,03 моль піролідину (2) чи піперидину (3), 40 мл целосольву кип'ятять 4 години, випарюють у вакуумі досуха. Сухий залишок обробляють водою, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із водного етанолу.

Синтез 8-аміно-1-п-хлоробензилтеобромінів (4–7). Суміш 0,01 моль вихідної сполуки (1), 0,03 моль відповідного аміну, 40 мл целосольву кип'ятять 4 години, охолоджують, розводять водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, водним пропанолом-2 і перекристалізують із водного етанолу.

Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою комп'ютерних програм ALOGPS та DRAGON. Біологічні властивості синтезованих сполук розраховували за допомогою GUSAR та ACD/Percepta Platform.

Антиоксидантну активність (АОА) вивчали *in vitro* методом неферментного ініціювання вільнорадикального окислення [10,11].

Для первинного скринінгового дослідження новосинтезованих речовин використали еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взяли *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримали з баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр держсанепідслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [12]. Під час досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0,1 мл мікробної завісі (10⁶ КУО/мл).

Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково здійснили контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Дані щодо біологічної дії похідних 8-амінозаміщених 1-п-хлоробензилтеобромінів наведено в *таблиці 3*.

Таблиця 2

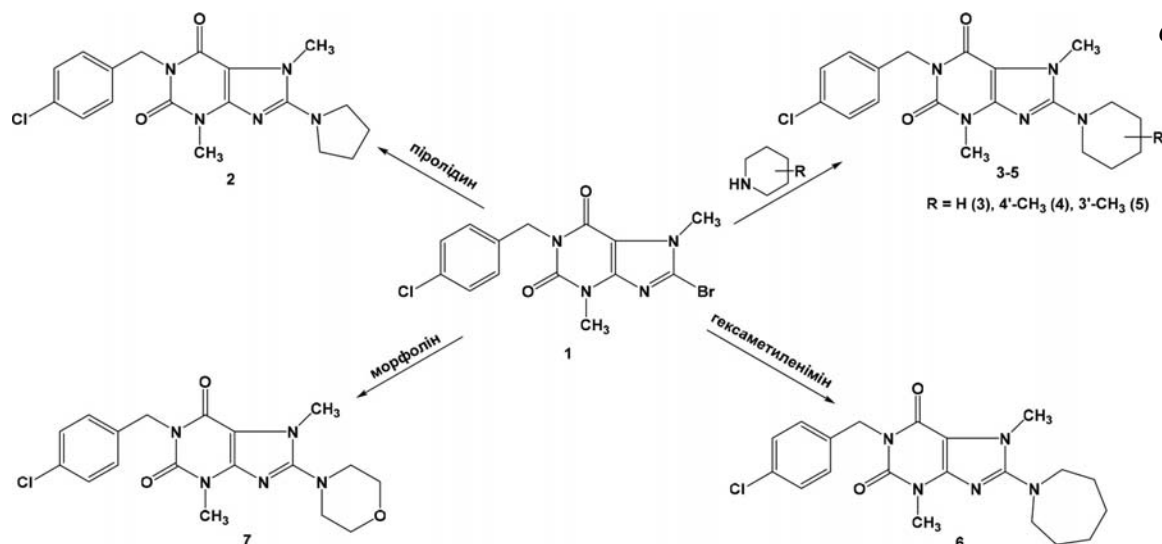
Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-аміно-1-п-хлоробензилтеобромінів

Сполука	δ-шкала, м.ч.					
	CH _{аром} (кв, 4H)	N ¹ CH ₂ (с, 2H)	N ² CH ₃ (с, 3H)	N ³ CH ₃ (с, 3H)	NCH ₂	Інші сигнали
2	7,36–7,28	4,99	3,79	3,35	3,58 (т, 4H)	1,91–1,88 (м, 4H) – (CH ₂) ₂
3	7,36–7,29	5,01	3,65	3,37	3,20 (т, 4H)	1,64–1,58 (м, 6H) – (CH ₂) ₃
4	7,37–7,29	5,01	3,65	3,37	3,35 (м, 2H) 2,80 (м, 2H)	1,65–1,55 (м, 3H) – CH-CH ₂ ; 1,30 (м, 2H) – CH ₂ ; 0,95 (д, 3H) – CH ₃
5	7,36–7,29	5,01	3,65	3,37	3,47 (м, 2H) 2,84 (м, 1H) 2,60 (м, 1H)	1,70 (м, 4H) – (CH ₂) ₂ ; 1,10 (м, 1H) – CH; 0,91 (д, 3H) – CH ₃
6	7,36–7,29	5,00	3,73	3,35	3,54 (т, 4H)	1,77 (т, 4H) – (CH ₂) ₂ ; 1,58 (т, 4H) – CH ₂
7	7,36–7,31	5,01	3,71	3,38	3,74 (т, 4H)	3,24 (т, 4H) – (CH ₂) ₂

Таблиця 3

Антиоксидантна, протимікробна та протигрибкова активність синтезованих сполук

Сполука	АОА, %			МІК, мкг/мл			
	C = 10 ⁻³ моль/л	C = 10 ⁻⁵ моль/л	C = 10 ⁻⁷ моль/л	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
2	13,71	18,78	23,86	200	100	100	50
3	3,55	8,63	18,78	100	100	100	100
4	15,79	21,05	31,58	100	200	100	50
5	-5,26	10,53	15,79	50	100	100	50
6	45,46	45,46	18,18	100	100	100	100
7	13,64	18,18	18,18	200	100	100	100
Ампіцилін	–	–	–	12,5	50	25	–
Ністатин	–	–	–	200	100	100	50
Аскорбінова кислота	65,31	39,13	43,59	–	–	–	–
Тіотріазолін	33,90	22,60	7,63	–	–	–	–



Результати та їх обговорення

Реакцією 8-бромо-1-п-хлоробензилтеоброміну (1) із вторинними гетероциклічними амінами (піролідином, морфоліном, гексаметиленіміном, піперидином і його похідними) в середовищі целосольву отримали ряд не описаних раніше 8-гетерілзаміщених (2–7). (схема 1)

Будову синтезованих сполук однозначно доведено даними ПМР-спектроскопії. За даними, що наведені в таблиці 1, наявність ароматичних протонів реєструється у вигляді кватетів в інтервалі 7,37–7,28 м.ч. відповідної інтенсивності, метиленові протони бензильного залишку в положенні 1 резонують у вигляді інтенсивних синглетів при 5,01–4,99 м.ч. Наявність N⁷- та N³-метильних груп у молекулі ксантину підтверджується сигналами в ділянці 3,79–3,65 м.ч. та 3,38–3,35 м.ч. відповідно у вигляді інтенсивних синглетів. Форма, розташування та інтенсивність сигналів протонів залишків амінів у положенні 8 повністю відповідає їхній будові.

Розрахували властивості синтезованих сполук (табл. 4). За наведеними даними, усі сполуки відповідають вимогам «правил п'яти», тобто індекс Ліпінські [13] для всіх речовин дорівнює 0, а значення полярної поверхні та молекулярної рефракції відповідають критеріям Гхоша [14], що показує доцільність наступних досліджень.

Використання ACD/Percepta Platform дало змогу розрахувати абсорбційні характеристики, проникність через гематоенцефалічний бар'єр і встановити ймовірні транспортні форми крові синтезованих сполук. Так, передбачається, що речовини, які синтезували, стабільні у кислому середовищі (pH<2) та пасивно абсорбуються в тонкому кишечнику (табл. 5). Імовірною транспортною формою крові для всіх цих сполук будуть ліпопротеїни. За даними таблиці 5, для всіх отриманих речовин характерна гарна проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

Розрахували показник гострої токсичності для щурів і мишей за допомогою комп'ютерних програм GUSAR і

Таблиця 4

Значення молекулярних дескрипторів синтезованих сполук (3–7)

Сполука	M, Да	Кількість			LogP	TPSA, Å ²	Молекулярна рефракція, м ³ /моль
		Атомів	Донорів H ⁺	Акцепторів H ⁺			
2	374	46	0	3	3,13±0,55	65,06	100,193
3	388	49	0	3	3,53±0,57	65,06	104,794
4	402	52	0	3	3,85±0,60	65,06	109,343
5	402	52	0	3	3,83±0,61	65,06	109,266
6	402	52	0	3	3,92±0,61	65,06	109,395
7	390	47	0	4	2,30±0,48	74,29	101,727

Таблиця 5

Фармакологічні дескриптори синтезованих сполук

Сполука	Абсорбція		Транспорт білками крові		Проникність через гематоенцефалічний бар'єр		
	Pe, см/с	Ka, мін ⁻¹	PPB, %	LogK _a ^{HSA}	LogPS	LogPB	Log(PS*fu, мозок)
2	7,67·10 ⁻⁴	0,053	90,68	3,59	-1,3	0,22	-2,5
3	7,54·10 ⁻⁴	0,052	92,27	3,62	-1,2	0,29	-2,6
4	7,42·10 ⁻⁴	0,051	92,62	3,70	-1,2	0,40	-2,7
5	7,42·10 ⁻⁴	0,051	92,25	3,62	-1,3	0,23	-2,6
6	7,42·10 ⁻⁴	0,051	91,32	3,80	-1,2	0,50	-2,8
7	7,60·10 ⁻⁴	0,052	90,02	3,52	-1,5	-0,03	-2,5

Гостра токсичність синтезованих сполук *in silico*

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг					
	Пероральне введення		Внутрішньочеревинне введення		Внутрішньовенне введення	
	миші	щури	миші	щури	миші	щури
2	580,0	714,6	290,0	230,4	87,0	142,5
3	530,0	755,4	280,0	251,8	68,0	95,8
4	530,0	788,9	240,0	315,1	59,0	70,2
5	520,0	851,7	240,0	217,4	57,0	72,4
6	490,0	853,5	230,0	280,1	47,0	96,2
7	580,0	959,6	320,0	529,5	98,0	228,1

ACD/Percepta Platform. За цим показником речовини, які синтезували, належать до IV класу токсичності (табл. 6).

Отже, дані засвідчують доцільність подальших досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Серед синтезованих речовин найактивнішим антиоксидантом виявився 8-(гексагідроазепін-1-іл)-1-*n*-хлоробензилтеобромін (6), який активніший за тіотріазолін і поступається за цим показником аскорбіновій кислоті. Слід відзначити, що зменшення циклу в положенні 8 молекули теоброміну призводить до зниження антиоксидантної активності. Порівнюючи показники АОА піролідино(2)-, морфоліно(7)- та піперидинопохідних (3) можна відзначити, що 8-(піперидин-1-іл)-1-*n*-хлоробензилтеобромін (3) у концентрації 10⁻³ моль/л поступається 10,16% 8-(піролідин-1-іл)-1-*n*-хлоробензилтеоброміну (2) та 10,09% 8-морфоліно-1-*n*-хлоробензилтеоброміну (7). У концентрації 10⁻⁷ моль/л антиоксидантна активність сполук 3 і 7 однакова. Введення метильного замісника в положення 4 піперидинового залишку призводить до посилення антиоксидантних властивостей у всіх концентраціях. Зміщення СН₃-групи в положення 3 призводить до різкого зниження показника АОА в концентрації 10⁻³ моль/л, а в концентраціях 10⁻⁵ моль/л та 10⁻⁷ моль/л у порівнянні зі сполукою 3 суттєвих змін активності не відзначили.

Виявили, що серед синтезованих 8-амінозаміщен-

них 1-*n*-хлоробензилтеоброміну перспективні сполуки з антибактеріальною активністю щодо *E. coli*, *S. aureus* та *P. aeruginosa* відсутні. Значну протигрибкову активність до тест-штаму *Candida albicans* виявили 8-(піролідин-1-іл)-1-*n*-хлоробензилтеобромін (2), 8-(4'-метилпіперидин-1-іл)-1-*n*-хлоробензилтеобромін (4), 8-(3'-метилпіперидин-1-іл)-1-*n*-хлоробензилтеобромін (5), активність яких прирівнюється до ністатину. Слід відзначити, що наявність метильної групи у структурі піперидинового залишку підвищує протигрибкову активність, а розташування її в положенні 3 зумовлює підвищення антибактеріальної активності щодо *E. coli* вдвічі.

Для остаточних висновків необхідні додаткові дослідження, робота триває.

Висновки

Розробили доступні лабораторні методи синтезу 8-амінозаміщених 1-*n*-хлоробензилтеоброміну, будову яких довели даними елементного аналізу, ПМП-спектроскопії.

Розрахували молекулярні (LogP, TPSA, A) та фармакологічні (Pe, Ka, PPB, LogK_a^{HSA}, LogPS, LogPB, Log(PS*fu)) дескриптори для прогнозування властивостей речовин, що отримали. Також розрахували показник гострої токсичності.

Вивчили антиоксидантну, протимікробну та протигрибкову дію синтезованих сполук, встановили пріоритети для наступного пошуку біологічно активних сполук.

Список літератури

1. Antioxidant Activity of Some Common Plants / [N.A. Khalaf, A.K. Shakya, A. Al-Othman, Z. El-Agbar, H. Farah] // Turk. J. Biol. – 2008. – Vol. 32. – № 1. – P. 51–55.
2. Niki E. Assessment of Antioxidant Capacity *in vitro* and *in vivo* / E. Niki // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Vol. 49. – № 4. – P. 503–515.
3. Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений / С.Н. Дума, Ю.И. Рагино // Трудный Пациент. – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 28–35.
4. Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats / [A. Kara, S. Akman, S. Ozkanlar, U. Tozoglu et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2013. – Vol. 55. – P. 21–26.
5. Пат. № 21412 Україна, МПК C07D 473/00. 1-*n*-Хлорбензил-8-(піридиніл-3')метиліденгідразинотеобромін, який виявляє антиоксидантну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Р.В. Жмурін, І.Ф. Беленічев, Г.М. Милосердова – № u200610204; заявл. 25.09.06; опубл. 15.03.07. Бюл. № 3.
6. Пат. № 38873 Україна, МПК C07D 473/00. 8-*N*-(фурил-2) метиламіно-1-*n*-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, Н.В. Крісанова – № u200809552; заявл. 21.07.08; опубл. 26.01.09. Бюл. № 2.
7. Pallasch T.J. Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. Medscape Newsletters / T.J. Pallasch // J. N. J. Dent. Assoc. – 2000. – Vol. 71. – № 2. – P. 14–15.
8. Kish M.A. Guide to development of practice guidelines / M.A. Kish // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 851–854.
9. Health care Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee / [O.C. Tablan, L.J. Anderson, R. Besser et al.] // MMWR Recomm. Rep. – 2004. – Vol. 53. – № 3. – P. 1–36.
10. Pat. 5726063 USA, G01N 33/52. Method of colorimetric analysis of malonic dialdehydes and 4-hydroxy-2-enaldehydes as indexes of lipid peroxidation, kits for use in said method and their preparation / D. Gerard-Monnier, I. Erdelmeir, J. Chaudiere, J. Yadan. – appl. №702197, date of patent Mar. 10, 1998.
11. Беленічев І.Ф. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro*: метод. рекомендації / [І.Ф. Беленічев,

- Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, С.І. Коваленко]. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
12. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. реком. / [Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.]. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
 13. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / [Ch.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney] // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – № 46. – P. 3–26.
 14. Ghose A.K. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases / A.K. Ghose, V.N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski // *J. Comb. Chem.* – 1999. – № 1. – P. 55–68.
- References**
1. Khalaf, N. A., Shakya, A. K., Al-Othman, A., El-Agbar, Z., & Farah, H. (2008) Antioxidant Activity of Some Common Plants. *Turk. J. Biol.*, 32(1), 51–55.
 2. Niki, E. (2010) Assessment of Antioxidant Capacity in vitro and in vivo. *Free Radic. Biol. Med.*, 49(4), 503–515. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.016.
 3. Duma, S. N., & Ragino, Yu. I. (2011) The role of antioxidants in the correction psychovegetative, asthenic and cognitive impairment. *Trudnyi Patsient*, 9(4), 28–35.
 4. Kara, A., Akman, S., Ozkanlar, S., Tozoglu, U., Kalkan, Y., Canakci, C. F., Tozoglu, S. (2013) Immune modulatory and antioxidant effects of melatonin in experimental periodontitis in rats. *Free Radic. Biol. Med.*, 55, 21–26.
 5. Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Zhmurin, R. V., Bieliennichev, I. F., & Myloserdova, H. M. (2007) Pat. № 21412 UA, C07D 473/00. 1-p-Chlorbenzyl-8-(piridinyl-3') methylidenhydrazine theobromine, revealing antioxidant activity. № u200610204 ; date of patent Mar. *Biul.*, 15.
 6. Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Samura, B. A., & Krisanova N. V. (2009) Pat. № 38873 UA, C07D 473/00. 8-N-(Furyl-2)methylamino-1-p-chlorobenzyl theobromin, having diuretic, anti-inflammatory and antioxidant action. № u200809552 ; date of patent Jan. *Biul.*, 26.
 7. Pallasch, T. J. (2000) Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. *Medscape Newsletters. J. N. J. Dent. Assoc.*, 71(2), 14–15.
 8. Kish, M. A. (2001) Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.*, 32, 851–854. doi: 10.1086/319366.
 9. Tablan, O. C., Anderson, L. J., Besser, R., Bridges, C., Hajjeh, R. (2004) Health care Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm. Rep.*, 53(3), 1–36.
 10. Gerard-Monnier, D., Erdelmeir, I., Chaudiere, J. (1998) Pat. 5726063 USA, G01N 33/52. Method of colorimetric analysis of malonic dialdehydes and 4-hydroxy-2-enaldehydes as indexes of lipid peroxidation, kits for use in said method and their preparation. *J. Yadan.* – appl. №702197, date of patent Mar. 10.
 11. Bieliennichev, I. F., Hubsykyi, Yu. I., Dunaev, V. V., Kovalenko, S. I. (2002) *Metody otsinky antyoksydantnoi aktyvnosti rechovyn pry initsiuvanni vilno-radykalnykh protsesiv u doslidakh in vitro* [Methods for assessing antioxidant substances in initiating free radical processes in experiments in vitro: method. recommendations]. Kyiv. [in Ukrainian].
 12. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Smirnov, V. V., Biriukova, S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004) *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv* [The study of the specific activity of antimicrobial medicines]. Kyiv. [in Ukrainian].
 13. Lipinski, Ch. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Del. Rev.*, 46, 3–26.
 14. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999) A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J. Comb. Chem.*, 1, 55–68.

Відомості про авторів:

Іванченко Д. Г., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет. Камишний О.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет. Поліщук Н.М., к. мед. н., ст. викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 27.11.2013 р.



С. Д. Тржецинский¹, В. И. Мозуль¹, Г. А. Жернова¹, Н. С. Фурса²

Ранозаживляющая активность мази, содержащей эфирное масло травы тысячелистника пойменного

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина,

²Ярославская государственная медицинская академия, Российская Федерация

Ключевые слова: тысячелистник, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия, ранозаживляющее действие.

Незаменимой лекарственной формой при лечении раневых повреждений остаются мази, интерес к которым в последние годы сильно возрос в связи с тенденцией включения в их состав фитопрепаратов. С целью изучения ранозаживляющей активности мази, содержащей эфирное масло тысячелистника пойменного, использована модель химического ожога, вызванного 20% спиртовым раствором серной кислоты. В результате фармакологических исследований установлено ранозаживляющее действие изучаемой мази, проявляющееся в достоверном увеличении скорости регенерации дефекта кожного покрова. Это свидетельствует о перспективности применения эфирного масла тысячелистника пойменного в виде мази для лечения ожогов.

Ранозагоювальна активність мазі, що містить ефірну олію трави дерев'яного заплавного

С. Д. Тржецинський, В. І. Мозуль, Г. А. Жернова, Н. С. Фурса

Незамінною лікарською формою під час лікування ранових ушкоджень залишаються мазі, інтерес до яких в останні роки сильно зріс у зв'язку із тенденцією включення до їх складу фітопрепаратів. З метою вивчення ранозагоювальної активності мазі, що містить ефірну олію дерев'яного заплавного, використали модель хімічного опіку, який викликаний 20% спиртовим розчином сірчаної кислоти. У результаті фармакологічних досліджень установили ранозагоювальну дію досліджуваної мазі, що проявляється у вірогідному збільшенні швидкості регенерації дефекту шкірного покриву. Це свідчить про перспективність застосування ефірної олії дерев'яного заплавного у вигляді мазі для лікування опіків.

Ключові слова: дерев'яний, ефірна олія, хромато-мас-спектрометрія, ранозагоювальна дія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Wound healing activity of ointment containing essential oils of herb yarrow floodplain

S. D. Trzhetsinsky, V. I. Mozul', G. A. Gernova, N. S. Fursa

Aim. Ointments still are an indispensable dosage form in the treatment of traumatic injuries that is why interest to it in recent years has greatly increased in connection with the new trend of inclusion the herbal remedies into composition.

Methods and results. Chemical burns model, caused by 20% alcohol solution of sulfuric acid was used to study the healing activity of ointments containing essential oil of yarrow floodplain. As a result pharmacological studies have established the healing action of the studied ointments, manifested in a significant increase in the rate of regeneration defects of the skin.

Conclusion. This demonstrates the prospects of application of yarrow floodplain essential oils in the form of ointments for the treatment of burns.

Key words: Achillea, Volatile Oils, Gas Chromatography-mass Spectrometry, Wound Healing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Одной из важных проблем медицины на протяжении многих лет остается поиск эффективных методов лечения инфицированных раневых процессов. Заживление раны – сложный биологический процесс, в комплексной терапии которого актуальным направлением является разработка ранозаживляющих средств, обладающих широким спектром фармакологического действия и оказывающих влияние на различные звенья раневого процесса. Современная медицина предлагает большое количество методов для терапии раневых процессов различной этиологии, преимущественно обусловленных микрофлорой и развитием воспалительной реакции. Разработано и предложено множество антимикробных препаратов, однако явление резистентности у микроорганизмов к используемым лекарственным препаратам, снижение общей и местной иммунологической активности требуют совершенствования уже имеющихся и поиска новых методов лечения и препаратов, способных оказывать комплексное антибактериальное, про-

тивовоспалительное и репаративное воздействие [1,2].

Незаменимой лекарственной формой в лечении раневых повреждений остаются мази, интерес к которым в последние годы сильно возрос в связи с новой тенденцией включения в их состав фитопрепаратов. Они оказывают мягкое действие и малую токсичность на фоне высокой эффективности, а комплекс биологически активных веществ имеет разностороннее и взаимодополняющее действие. Это дает возможность длительного их использования с минимальным количеством побочных явлений [3].

В народной медицине трава тысячелистника широко известна как противовоспалительное, антисептическое и ранозаживляющее средство, на чем основано его использование при лечении кожных заболеваний. Препараты из тысячелистника обыкновенного обладают также кровоостанавливающим, гипотензивным, спазмолитическим, ранозаживляющим, желчегонным действием, усиливают секреторную активность желудка, увеличивают желче-

отделение, повышают диурез. Эфирное масло проявляет антибактериальную и противогрибковую активность [4].

Особое внимание заслуживают представители родов, богатых сесквитерпеновыми соединениями, которые обладают противовоспалительным, противоаллергическим, противосудорожным, гипотензивным, дезинфицирующим действиями. В результате многолетних исследований флоры юга Украины на содержание различных групп биологически активных веществ мы обнаружили перспективный для использования в медицине представитель рода *Achillea* – тысячелистник пойменный (*A. inundata* Kondr.).

Цель работы

Изучение ранозаживляющей активности мази, содержащей 10% эфирного масла тысячелистника пойменного.

Материалы и методы исследования

Объект исследования – эфирное масло травы тысячелистника пойменного. Для получения эфирного масла заготавливали надземную часть растений в Запорожской области и АР Крым в фазу массового цветения. Эфирное масло получали методом гидродистилляции. Анализ эфирных масел проводили на хроматографе Agilent Technology – 6890 с масс-спектрометрическим детектором 5973 N.

Ранозаживляющую активность изучали в экспериментах *in vivo* на 21 белых крысах-самцах линии Wistar в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), согласующихся с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Эксперимент проводили на животных массой 220,0±20,0 г без внешних признаков заболевания, прошедших карантин в виварии Запорожского государственного медицинского университета. Всех животных содержали в одинаковых условиях на стандартном пищевом рационе.

Крысам под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг) мо-

делировали рану, для чего на выбритом участке спины без соблюдения стерильных условий обрабатывали 20% спиртовым раствором серной кислоты участок кожи размером 10×10 мм [5]. В соответствии с поставленной целью и задачами эксперимента животные были разделены на 3 группы по 7 животных: I группа – контрольная, где поврежденный участок кожи ничем не обрабатывали; II – ежедневно обрабатывали рану мазевой основой; III – рану обрабатывали мазью, которая содержала 10% эфирного масла тысячелистника пойменного. Дефект обрабатывали ежедневно один раз в день на протяжении 18 дней.

Для объективной оценки скорости заживления раны (по изменению ее площади) использовали планиметрический метод Л.Н. Поповой [6]. Определив площадь ран у экспериментальных животных в каждой серии, вычисляли среднюю площадь ($M \pm m$), процент уменьшения площади ран от исходного размера (т.е. процент заживления раны) и скорость заживления ран (т.е. процент уменьшения площади за сутки).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов, версии «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для каждой исследуемой величины определяли показатели среднего арифметического (M) и стандартной ошибки репрезентативности среднего арифметического (m). Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. При условии нормального распределения разницу относительных величин оценивали с применением критерия χ^2 -квадрат (χ^2). При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$ [7].

Результаты и их обсуждение

Методом хромато-масс-спектрометрии в эфирном масле травы тысячелистника пойменного обнаружены 62 компонента, из которых идентифицированы 34 (табл. 1).

Таблица 1

Качественный состав и количественное определение компонентов эфирного масла тысячелистника пойменного

№	Компоненты эфирного масла	%	№	Компоненты эфирного масла	%
1.	β-пинен	2,15	19.	α-аморфен	0,79
2.	Сабинен	1,07	20.	Аг-куркумен	0,72
3.	Транс-линалоолоксид	0,15	21.	Гермакрен D	3,11
4.	Транс-сабиненгидрат	0,36	22.	Зингиберен	0,67
5.	Терпинолен	0,25	23.	δ-кадинен	0,82
6.	линалоол	0,73	24.	Миртенилизовалерат	1,02
7.	Цис-линалоолоксид	1,17	25.	Неролидол	2,19
8.	Камфора	2,15	26.	Кариофилленоксид	15,83
9.	Терпинен-4-ол	3,79	27.	Виридифлорол	2,29
10.	Борнеол	3,49	28.	Гумуленоксид	1,61
11.	α-терпинеол	5,42	29.	α-бисаболол	1,25
12.	Пиперитон	2,03	30.	Валереналь	3,58
13.	Лавандулилацетат	0,44	31.	Хамазулен	23,23
14.	Борнилацетат	1,49	32.	Гексагидрофарнезилацетон	1,18
15.	Эвгенол	1,05	33.	Спатуленол.	1,58
16.	Каприновая кислота	3,81	34.	Не идентиф.	0,56
17.	β-кариофиллен	6,03	35.	Пальмитиновая кислота	1,69
18.	Гумулен	1,30			

Они обладают, по данным специализированной литературы, антисептическими, противовоспалительными, регенеративными (монотерпены, сесквитерпены, ароматические соединения), ранозаживляющими (эфирные, кетоны), а также иммуностимулирующими свойствами (спирты, фенолы).

Одной из наиболее серьезных проблем лечения раневых патологий является их инфицирование патогенными бактериями, грибами, что приводит к осложнениям и увеличивает сроки полного выздоровления. Поэтому рациональная терапия раневых поражений включает обязательную антимикробную составляющую. Большинство идентифицированных компонентов эфирного масла тысячелистника пойменного обладают антибактериальным и противогрибковым действием.

Фармакологические исследования ранозаживляющего свойства эфирного масла тысячелистника пойменного показали достоверное увеличение скорости регенерации дефекта кожного покрова, вызванного спиртовым раствором серной кислоты. Из анализа данных по изменению площади раневой поверхности (табл. 2) следует, что исходные экспериментальные раны у всех животных были сопоставимы. С течением времени во всех группах происходило постепенное уменьшение площади ран в сравнении с предыдущим сроком наблюдения.

В ходе исследований обнаружены достоверные отличия по проценту уменьшения площади раневой поверхности между контрольной группой животных и крысами, получавшими лечение в виде 10% мази эфирного масла тысячелистника пойменного. С 3 дня наблюдений этот показатель в опытной группе был на 11,83% выше, чем в группе контроля. На 7, 10 и 14 день разница между группами по проценту уменьшения площади ран составляла 26,7%, 41,1% и 30,29% соответственно. В группе крыс, которым на раневую поверхность наносили только мазе-

вую основу без эфирного масла (II группа), достоверные отличия по данному показателю в сравнении с контролем получены только на 10 и 14 сутки эксперимента (табл. 2) и составляли 11,43% и 14,16% соответственно. Максимальная разница по показателю процента уменьшения поверхности раны между опытной и контрольной группой зафиксирована на 10 день эксперимента, составляя 41,08%. Если сравнивать аналогичный показатель во II группе и контроле, то наибольшие отличия отмечают на 14 сутки наблюдений – 14,16%.

Следует отметить, что кроме заживления раны мазь с эфирным маслом тысячелистника стимулировала восстановление поврежденного волосяного покрова у экспериментальных животных. За 18 дней визуальных наблюдений отмечены существенные отличия по интенсивности роста волос на поврежденном участке кожи у крыс контрольной и опытной групп.

Важно, что в опытной группе отечность ткани, окружающей рану, существенно снизилась уже начиная с 4 дня эксперимента, а в контрольной группе отек и воспаление вокруг раны сохранялись на протяжении 7–8 дней.

В ходе эксперимента заживление ран у контрольных животных отмечали к 18 суткам опыта. Использование мази, содержащей эфирное масло тысячелистника пойменного, способствовало значительному ускорению процессов регенерации. Заживление дефекта при использовании предлагаемого средства отмечали к 12–14 суткам опыта, а при применении мазевой основы – лишь к 15–16 суткам.

При сравнении показателя скорости заживления ран между I и II группами установлено, что пик регенеративных процессов приходится на 11–14 день эксперимента (табл. 3). У крыс III группы интенсивную регенерацию регистрировали уже на 4–7 сутки.

Таблица 2

Динамика изменения площади ран у экспериментальных животных в процессе лечения (n=7; M ± m)

Группа	Показатель	Исходн. площадь	1 сутки	3 сутки	7 сутки	10 сутки	14 сутки	18 сутки	
I	Контрольная	S раны (мм ²)	100,4±1,1	99,4±1,3	92,6±1,3	74,1±1,6	65,9±1,3	32,1±1,4	8,6±1,4
	ПУП (%)	-	1,0±0,4	7,8±0,6	26,2±1,4	34,4±1,3	68,0±1,4	91,4±1,4	
II	Мазевая основа	S раны (мм ²)	100,1±1,7	98,6±1,6	89,9±1,5	71,1±1,7	54,1±1,1	17,8±1,6	-
	ПУП (%)	-	1,6±0,2	10,3±0,8	29,0±0,9	45,8±1,5*	82,2±1,6	100	
III	10% мазь эфирного масла тысячелистника	S раны (мм ²)	99,1±1,44	96,3±1,6	79,7±2,07	46,7 ±1,49	24,3 ±0,81	1,7±0,6	-
	ПУП (%)	-	2,9±0,3	19,7±1,2*	52,9±1,5*	75,5±0,9*	98,3±0,6*	100	

Примечания: ПУП – процент уменьшения площади ран; * – достоверность отличия по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Таблица 3

Динамика заживления ран у экспериментальных животных (n = 7; M ± m)

Группа	Скорость заживления ран (% / сутки)				
	1–3 сутки	4–7 сутки	8–10 сутки	11–14 сутки	15–18 сутки
Контрольная	2,6±0,2	4,6±0,4	2,7±0,3	8,4±0,4	5,9±0,6
Контр.+мазевая основа	3,4±0,2	4,7±0,3	5,6±0,6*	9,1±0,6	4,5±0,4
Контр.+10% мазь с эфирным маслом	6,6±0,4*	8,3±0,4*	7,5±0,4*	5,7±0,2*	0,4±0,1*

Примечания: * – достоверность отличия по сравнению с контрольной группой (p≤0,05).

Выводы

1. В результате фармакологических исследований обнаружено ранозаживляющее действие мази, содержащей эфирное масло тысячелистника пойменного. Оно проявлялось достоверным увеличением скорости регенерации дефекта кожного покрова, вызванного

спиртовым раствором серной кислоты.

2. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения мази, содержащей эфирное масло тысячелистника пойменного, с целью создания эффективного препарата с ранозаживляющей активностью

Список литературы

1. Ранозаживляющая активность геля на основе густого экстракта травы прозанника крапчатого / [В.Н. Бубенчикова, А.Ю. Малютина, Л.С. Новикова и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8. – Ч. 1. – С. 123–127.
2. Бочарова И.Г. К вопросу о разработке лекарственных форм для лечения воспалительных процессов верхнечелюстных пазух и экспериментальном обосновании их применения / И.Г. Бочарова, Н.В. Автина, С.Э. Честникова // Человек и его здоровье. – 2005. – № 3. – С. 11–15.
3. Фармакологические исследования и технология фитогелей для коррекции последствий сахарного диабета / М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Л.П. Ларионов, А.Ю. Петров // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2009. – № 2. – С. 171–173.
4. Селлар В. Энциклопедия эфирных масел / В. Селлар. – М.: Гранд-Фаир, 2005. – 394 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [під ред. О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
6. Иммуобилизованные формы антисептиков для лечения гнойных ран в эксперименте / [А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева и др.] // Человек и его здоровье. – 2011. – № 4. – С. 24–33.
7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А.Н. Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 475 с.

References

1. Bubenchikova, V. N., Malyutina, A. Y., Novikov, L. S., et al. (2013) Ranozazhivlyayushhaya aktivnost' gelya na osnove

- gustogo e`kstrakta travy prozannika krapchatogo [Wound healing activity-based gel thick extract of grass speckled prozannika]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 8(1), 123–127. [in Russian].
2. Bocharova, I. G., Avtina, N. V., & Chestnikova, S.E'. (2005) K voprosu o razrabotke lekarstvennykh form dlya lecheniya vospalitel'nykh processov verkhnechelyustnykh pazukh i e`ksperimental'nom obosnovanii ikh primeneniya [On the development of drugs for the treatment of inflammatory processes of the maxillary sinuses and experimental substantiation of application]. *Chelovek i ego zdorov'e*, 3, 11–15. [in Russian].
3. Ogai, M. A., Stepanova, E. Ph., Larionov, L. P., & Petrov, A. Ju. (2009) Farmakologicheskie issledovaniya i tehnologiya fitogelej dlya korrekcii posledstvij sakharnogo diabeta [Research and Technology of phytogels for correction results diabetes]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya*, 2, 171–173. [in Russian].
4. Sellar, W. (2005). *E`nciklopedia e`firnykh masel [Encyclopedia of essential oils]*. Moscow: Grand-Fair. [in Russian].
5. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001). *Doklinichni doslidzhennya likarskikh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
6. Grigoryan, A., Bezhin, A., Pankrusheva, T. A., et al. (2011) Immobilizirovannye formy antiseptikov dlya lecheniya gnojnykh ran v e`ksperimente [Immobilized form of antiseptics for the treatment of septic wounds in the experiment]. *Chelovek i ego zdorov'e*, 4, 24–33. [in Russian].
7. Gerasimov, A. N. (2007). *Medicinskaya statistika [Medical statistics]*. Moscow: MIA. [in Russian].

Сведения об авторах:

Тржецинский С.Д., д. биол. н., зав. каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет.

Мозуль В.И., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: Mozul-valentina@rambler.ru.

Жерновая Г.А., к. биол. н., ассистент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет.

Фурса Н.С., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармакогнозии и фармацевтической технологии, Ярославская государственная медицинская академия.

Надійшла в редакцію 14.04.2014 р.



Очистка эргостерину з базидіом грузлика димчатого (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.)

¹Інститут біології клітини НАН України, м. Львів,

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: *ергостерин, Clitocybe nebularis, очистка.*

Джерелом отримання вітаміну D₂ у промисловості є ергостерин, тому пошук його дешевих і багатих джерел є актуальним. Серед 22 видів справжніх грибів, які ми дослідили, його вміст виявився найвищим у грузлика димчатого (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.). З метою розробки раціональної методики його отримання здійснили очистку ергостерину з сушених вичавок базидіом двома методами: лужного гідролізу та екстракції сировини метанолом із наступною хроматографією на силікагелі. Встановили, що хроматографічна очистка на колонці силікагелю має переваги над лужним гідролізом сировини, даючи змогу отримати чистий ергостерин в одну стадію з високим виходом (2,54%) і відкриває можливість виділення інших речовин, які містяться в метанольній витяжці.

Очистка эргостерина из базидиом говорушки серой (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.)

В. А. Антонюк

Источником получения витамина D₂ в промышленности является эргостерин, поэтому актуален поиск его дешевых и богатых источников является актуальным. Среди исследованных нами 22 видов настоящих грибов его содержание оказалось самым высоким в говорушке серой (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.). Поэтому с целью разработки рациональной методики его получения осуществлена очистка эргостерина из сушеных выжимок базидиом 2 методами: щелочного гидролиза и экстракции сырья метанолом со следующей хроматографией на силикагеле. Установлено, что хроматографическая очистка на колонке силикагеля имеет преимущества над щелочным гидролизом сырья, позволяя получить чистый эргостерин в одну стадию с высоким выходом (2,54%) и открывает возможность получения других веществ, которые содержатся в метанольной вытяжке.

Ключевые слова: *эргостерин, Clitocybe nebularis, очистка.*

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Ergosterol purification from basidiomes of Clouded Agaric (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.)

V. O. Antonyuk

Aim. Ergosterol is an industrial source of vitamin D₂ obtaining; therefore the search of its cheap and rich sources is an actual issue. Methods and results. Among 22 investigated species of mushrooms the greatest quantity of ergosterol has been detected in Clouded Agaric (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm.). Therefore ergosterol purification from the dried basidiomes marc has been carried out using two methods: 1) alkaline hydrolysis and 2) extractions of raw material by methanol with the following silica gel chromatography.

Conclusion. It has been determined that the chromatography silica gel column purification has advantage over the alkaline hydrolysis of raw material and allows to obtain a purified ergosterol in one stage with a high yield (2,54 %) and also opens possibility to obtain other matters which are contained in the methanol extract.

Key words: *Ergosterol, Clitocybe nebularis, Purification.*

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Ергостерин (ергоста-5,7,22-трієн-3β-ол) є стероїдною сполукою, що характерна для грибів, його не виявляють у рослинних чи тваринних клітинах. Поширення ергостерину обмежується більш високоорганізованими таксонами грибів, у примітивніших таксонах містяться інші стерини. Це превалуючий стерин в аскоміцетах і базидіомицетах [1]. Промисловим джерелом отримання ергостерину є пекарські дріжджі, де його вміст може становити 2% від сухої маси. Ультрафіолетове випромінювання перетворює ергостерин (через ряд проміжних стадій) на вітамін D₂, з яким він є структурно близьким, тому і становить певний інтерес для медицини. Однак у різних видах базидіомікозових грибів його вміст дуже сильно відрізняється. Найчастіше найбільша частина сухої речовини базидіомікозових

грибів (до 50–65%) – моно- та олігосахариди і структурні полісахариди стінок грибів. Вільні цукри становлять близько 11% вуглеводів сухої речовини, вміст маніту може досягати 80% [2].

Протягом дослідження метанольних екстрактів сухих базидіом 22 видів грибів, серед них 21 вид належить до класу базидіальних грибів і 1 був представником сумчастих грибів, ергостерин за даними газорідинної хроматографії-мас-спектрометрії (ГРХ-МС) виявили у 8 видів. Однак найбільший його вміст – у грузлика димчатого (*Clitocybe nebularis* (Fr.) Kumm., родина *Tricholomataceae*) [3]. Отже, цей гриб можна вважати перспективним джерелом ергостерину, але в науковій літературі відсутні дані про отримання ергостерину з цього гриба.

Мета роботи

Розробити раціональну методику отримання ергостерину з базидіом грузлика димчатого та оцінити перспективність цієї сировини для його одержання.

Матеріали і методи дослідження

Базидіоми грибів заготовляли у період їхньої масової появи у другій половині вересня – першій половині жовтня в мішаному лісі Сколівського району Львівської області. Протягом 12 год після збору їх доставляли у лабораторію. Зі свіжих базидіом вичавлювали сік, який використовували для отримання лектину [4], а вичавки поміщали в сушильну шафу при +60°C, де їх протягом 24–48 год висушували і використовували для очистки ергостерину.

Для вибору кращого методу очистки ергостерин одержували двома методами: методом лужної декструкції, який використовується при отриманні ергостерину із пекарських дріжджів [5] та екстракції сировини метанолом з наступною хроматографією на силікагелі.

Для оцінювання трудомісткості та порівняння виходу за першим методом ергостерин отримували як із пекарських дріжджів, так і з висушених плодкових тіл грузлика димчатого.

З цієї метою 400 г пекарських дріжджів висушували в сушильній шафі при +60°C до постійної ваги. Вихід – 105,4 г сухих дріжджів. 100,0 г сухих дріжджів та окремо 100,0 г порошкових висушених вичавок грузлика димчатого поміщали у круглодонну колбу (1,0 л) і заливали при перемішуванні 400 мл 20% розчину гідроксиду натрію. Колбу приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячій водяній бані протягом 6 годин. Суміш охолоджували, переносили у ділильну лійку і збовтували з 200 мл метиленхлориду. Нижній метиленхлоридний шар відділяли і процедуру екстракції повторювали ще двічі. Для обезводнення метиленхлоридний шар фільтрували через безводний сульфат натрію, а розчинник відганяли до невеликого об'єму і висушували у фарфоровій чашці. 2,0 г неочищеного ергостерину розчиняли в 100 мл 96° етанолу при нагріванні його до кипіння. Розчин фільтрували, прозорий етанольний розчин поміщали в холодильник для кристалізації ергостерину. Осад висушували і ще раз перекристалізовували із 25–30 мл суміші 96° етанол – бензол (1:1). Після охолодження суміші кристали промивали водою і висушували.

Іншу методику застосували для отримання ергостерину лише для грузлика димчатого. Для цього 100,0 г подрібнених висушених вичавок грузлика поміщали в апарат Соксклета і протягом 3 годин екстрагували метанолом. Метанольний екстракт ще гарячим фільтрували, метанол відганяли до 80–120 мл і поміщали в морозильну камеру при -18°C на три години. Осад, що при цьому випадав, швидко відфільтровували на лійці Бюхнера, промивали охолодженням до -18°C метанолом і висушували в сушильній шафі при +60°C. Далі очистку ергостерину здійснювали хроматографією на силікагелі L 40/160. 1,0 г осаду (точна наважка) розчиняли в 8,0 мл гексану і наносили на колонку силікагелю (90×15 мм), попередньо промиту гексаном. Колонку промивали послідовно

гексаном; гексан – етилацетат (6:1); гексан-етилацетат-метанолом 4:2:1 (по 100 мл кожного). Збирали фракції по 1,5 мл у попередньо зважені з точністю до третього знака після коми епендорфівські пробірки. Розчинник після хроматографії випаровували, пробірки зважували.

Аналіз ергостерину. Аналіз речовин здійснювали газорідною хроматографією – мас-спектрометриєю (ГРХ – МС), якісною реакцією на стероїдне ядро, ТШХ на силікагелі.

Осад, який отримали виморожуванням метанольного екстракту грузлика димчатого, досліджували за допомогою мас-спектрометра 6С/MS Agilent Technologies 6890 N/5975 В, приєднаного до хроматографічної колонки (модель HP-5МС, довжина – 30 м, діаметр – 0,25 мм, наповнювач: 95% диметилполісилоксан + 5% дифенілполісилоксан; газ-носій – гелій із постійним потоком 1,5 мл/хв). Промивали колонку метанолом.

Газова хроматографія запрограмована на рівень зростання температури на 15°C/хв від 75° до 300°C. Початкову температуру підтримували протягом 1 хв, а кінцеву – протягом 8 хв. Використали мас-селективний детектор із температурою інтерфейсу Т=250°C, іонізацію здійснювали електронним ударом, енергія іонізації – 70 еВ, температура іонного джерела Т=230°C; температура квадруполя Т=150°C.

Стероїдну природу речовин, що отримали, підтверджували за допомогою реакції Лібермана-Бурхарда. З цієї метою 10 мг очищеної речовини розчиняли в 1,0 мл оцтового ангідриду. До розчину обережно, щоб не змішувались рідини, доливали 96% сульфатної кислоти. Протягом 1–3 хв спостерігали за результатом реакції.

Виявлення ергостерину у фракціях, що витікали з колонки, а також контроль за чистотою речовин здійснювали шляхом ТШХ на силікагелі. Хроматографували у системі гексан-етилацетат-метанол 40:6:1. Хроматограму обприскували насиченим розчином хлориду стибію у хлороформі. При наявності ергостерину через 30 хв можна спостерігати фіолетові плями у місці його знаходження [5].

Результати та їх обговорення

Із 100 г сухих пекарських дріжджів шляхом лужного гідролізу сировини з наступною екстракцією метиленхлоридом, кристалізацією з етанолу та суміші бензолу з етанолом отримали 0,71 г білого порошку, нерозчинного у воді, але розчинного в органічних розчинниках. Аналогічні процедури, що виконали з висушеними вичавками грузлика димчатого, дали можливість отримати 0,52 г речовини.

Обидві речовини давали позитивну реакцію Лібермана-Бурхарда на стероїдне ядро. Через хвилину після змішування реактивів на межі двох рідин виникало рожево-фіолетове кільце, а верхній шар забарвлювався у зеленій колір.

ТШХ на силікагелі обох отриманих речовин виявила по одній плямі з однаковим значенням R_f , що через декілька хвилин забарвлювались у фіолетовий колір при обприскуванні хроматограм хлоридом стибію (рис. 1). Це може бути доказом, що ці речовини є ергостерином.

При екстракції 100,0 г вичавок грузлика димчатого метанолом з наступною відгонкою розчинника і кристалізації основної речовини з охолодженого до -18°C

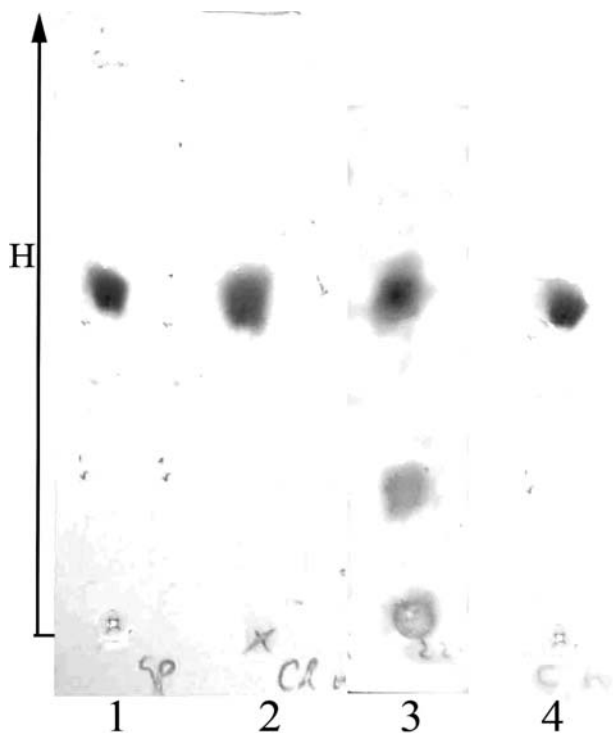


Рис. 1. Тонкошарова хроматограма зразків ергостерину.

Примітки: 1 – із сухих дріжджів; 2 – із грузлика димчатого лужним гідролізом плодових тіл; 3 – виморожений метанольний екстракт перед нанесенням на колонку силікагелю; 4 – після очистки хроматографією на колонці силікагелю.

Таблиця 1

Результати аналізу ГРХ – МС субстанції метанольного екстракту грузлика димчатого, що одержана виморожуванням

Речовина	Вміст у субстанції (у %)	Ступінь достовірності*
Ліноленова кислота	8,9	38 %
Ергоста-5,7,22-трієн-3β-ол (ергостерин)	91,1	96 %

Примітка: ступінь достовірності обчислювали комп'ютерною програмою при порівнянні з відомими мас-спектрами бібліотеки NIST02 (до 174000 речовин).

Список літератури

- Weete J.D. Phylogenetic Distribution of Fungal Sterols / J.D. Weete, M. Abril, M. Blackwell // *PLoS One* – 2010. – Vol. 5. – № 5. – e 10899.
- Wani B.A. Nutritional and medicinal importance of mushrooms / B.A. Wani, R.H. Bodha, A.H. Wani // *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2010. – Vol. 4. – № 24. – P. 2598–2604.
- Аналіз хімічного складу вимороженого метанольного екстракту із плодових тіл справжніх грибів / [Л.В. Панчак, М.В. Цивінська, В.О. Антонюк, Р.С. Стойка] // *Біотехнологія*. – 2011. – Т. 4. – № 5. – С. 90–96.
- Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела / В.О. Антонюк. – Л.: Кварт. – 2005. – 554 с.
- Лазурьевский Г.В. Практические работы по химии природных соединений / Г.В. Лазурьевский, И.А. Терентьева, А.А. Шамшурин. – М.: Высшая школа, 1966. – С. 127–129.

Відомості про автора:

Антонюк В.О., д. фарм. н., с. н. с. відділу проліферації клітин та апоптозу, Інститут біології клітини НАН України, професор каф. фармакогнозії та ботаніки, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, E-mail: antonyuk@meduniv.lviv.ua.

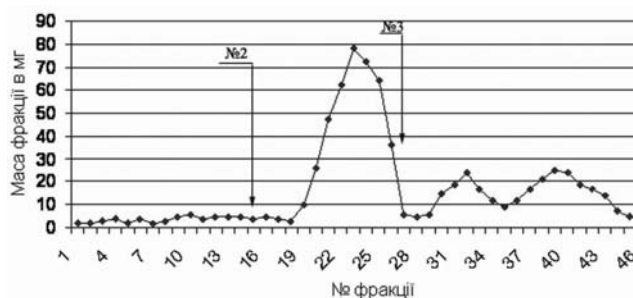


Рис. 2. Розділення вимороженого залишку метанольного екстракту грузлика димчатого на колонці силікагелю.

Примітки: №2 – місце початку промивки колонки системою гексан – етилацетат – метанол 40:6:1; №3 – початок промивки колонки системою гексан – етилацетат – метанол 4:2:1.

метанольного розчину отримали 6,6 г жовто-коричневої субстанції, яка при ТШХ на силікагелі виявляла пляму ергостерину, але ще містила додаткову пляму (рис. 1). Цю субстанцію проаналізували ГРХ – МС (табл. 1).

Очистка на колонці силікагелю дала кращі результати із меншими втратами основної речовини, ніж його кількаретова перекристалізація. Графік очистки ергостерину наведений на рис. 2. За даними ТШХ, ергостерин містився у 19–26 фракції. Ці фракції об'єднували, а розчинник випаровували, зважували й аналізували за допомогою ТШХ на силікагелі (рис. 2).

Висновки

За допомогою газорідинної хроматографії-мас-спектрометрії у базидіомах грузлика димчатого виявили високий вміст ергостерину. Ергостерин при виморожуванні метанольного екстракту випадає в осад у майже чистому стані.

ТШХ отриманого зразка із достовірним зразком ергостерину, який виділили із пекарських дріжджів, підтвердила правильність ідентифікації.

Хроматографічна очистка на колонці силікагелю має переваги над лужним гідролізом сировини і дала можливість отримати чистий ергостерин в одну стадію з вищим виходом (виділили 2,54 г (2,54%) чистого ергостерину; це більше, ніж із кращих сортів дріжджів). Цей метод очистки відкриває можливість також для отримання інших речовин, що містяться в метанольній витяжці.

References

- Weete, J. D., Abril, M., & Blackwell, M. (2010) Phylogenetic Distribution of Fungal Sterols. *PLoS One*, 5(5), e 10899.
- Wani, B. A., Bodha, R. H., Wani, A. H. (2010) Nutritional and medicinal importance of mushrooms. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(24), 2598–2604.
- Panchak, L. V., Tsyvinska, M. V., Antonyuk, V. O., Stoika, R. S. (2011) Analiz khimichnoho skladu vymorozhenoho metanolnoho ekstraktu iz plodovykh til spravzhnich hrybiv [Analysis of chemical composition of substances, obtained at freezing of the methanol extract of fruit bodies of genuine mushrooms]. *Biotechnologiya*, 4(5), 90–96. [in Ukrainian].
- Antonyuk, V. O. *Lektyny ta yikh syrovynni dzherela [The lectins and their resources]*. Lviv: Quart. [in Ukrainian].
- Lazur'yevskij, G. V., Terent'yeva, I. A., Shamshurin, A. A. (1966) *Prakticheskie raboty po khimii prirodnykh soedineniy [Practical works from chemistry of natural compounds]* Moscow: Higher school. [in Russian].

Надійшла в редакцію 27.03.2014 р.



Дослідження гепатопротекторної активності при експериментальному гепатиті під впливом похідних 1,2,4-тріазолу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: фармакологічна дія, скринінг, експерименти на тваринах, токсичний гепатит, похідні 1,2,4-тріазолу.

Пошук нових високоєфективних лікарських засобів є актуальним завданням сучасної науки. Мета роботи полягала у фармакологічному скринінгу серед похідних 1,2,4-тріазолу. Досліди виконали на статевозрілих білих щурах лінії Вістар. Сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀, котру визначали попередньо перед виконанням дослідів. Наведені дані щодо визначення гепатопротекторної дії нових синтезованих сполук при модельованому гострому ураженні печінки. Здійснили порівняння з показниками референтного препарату тіотріазоліну в експерименті. Скринінг показав перспективність цього класу сполук.

Исследование гепатопротекторной активности при экспериментальном гепатите под влиянием производных 1,2,4-триазола

И. М. Белай, Е. О. Михайлюк, В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Поиск новых высокоэффективных лекарственных средств является актуальной задачей современной науки. Целью исследования был фармакологический скрининг среди производных 1,2,4-триазола. опыты выполнены на половозрелых белых крысах линии Вистар. Соединения вводили в дозе 1/10 от LD₅₀, которую определяли предварительно перед проведением опытов. Представлены данные по определению гепатопротекторного действия новых синтезированных соединений при моделированном остром поражении печени. Проведены сравнения с показателями действия референтного препарата тиотриазолина в эксперименте. Скрининг показал перспективность данного класса соединений.

Ключевые слова: фармакологическое действие, скрининг, эксперименты на животных, токсический гепатит, производные 1,2,4-триазола.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The research of hepatoprotective activity in experimental hepatitis influenced by 1,2,4-triazole derivatives

I. M. Bilay, E. O. Mihayluk, V. V. Parchenko, A. G. Kaplaushenko, A. I. Panasenko, E. G. Knysh

Aim. The search of new high-effective drugs is an actual problem of modern science. The purpose of our research was the pharmacological screening of 1,2,4-triazoles derivatives. Experiments have been performed on adult Wistar white rats.

Methods and results. Compounds have been entered in a 1/10 dose of LD₅₀, which have been determined before performing experiments. The article presents hepatoprotective activity of new synthesized compounds in simulated acute liver injury. We present a comparison with reference drugs in the experiment.

Conclusion. Screening has shown that these class of compounds is promising for further research.

Key words: Pharmacological Actions, Drug Screening, Animal Experimental, Toxic Hepatitis, 1,2,4-triazole.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Захворювання печінки посідають одне з провідних місць серед усіх випадків летальності населення. До найтяжчих із них належать гепатити різної етіології та алкогольне ураження печінки, внаслідок яких часто розвивається цироз [2]. Проблема лікування гепатитів полягає в пошуках ефективних препаратів, що впливають на патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу і спрямовані на відновлення функції печінки та, зокрема, збереження цілісності мембран гепатоцитів [3,6].

Велику зацікавленість у цьому аспекті викликають гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу. Сьогодні в медичній практиці вже застосовується препарат, похідний 1,2,4-тріазолу з гепатопротекторною активністю (тіотріазолін).

Мета роботи

Скринінг гепатопротекторних властивостей серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт досліджень обрали 9 нових органічних сполук у ряду заміщених 1,2,4-тріазолу (табл. 1).

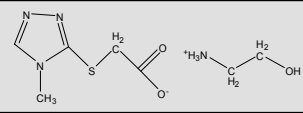
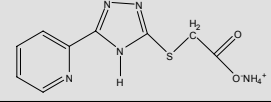
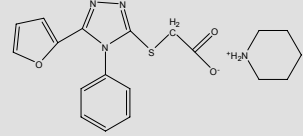
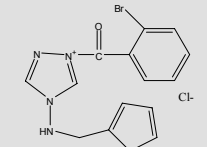
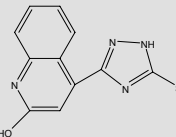
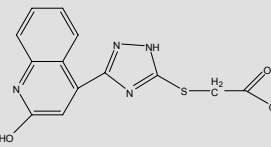
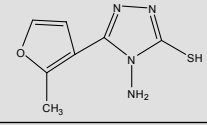
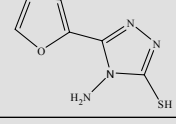
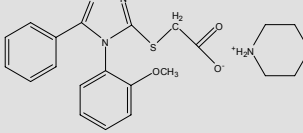
Речовини синтезували в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу виконали під керівництвом д. фарм. н., проф. О.І. Панасенка та д. фарм. н., проф. Є.Г. Книша.

Досліди здійснили на 91 статевозрілих білих щурах лінії Вістар обох статей масою 160–350 г. Щурів отримали з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Тварин утримували на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день-ніч».

Дослідження здійснили з урахуванням «Правил до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій із виведення тварин з експерименту».

Таблиця 1

Структурні формули досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу

Сполука	Формула	LD ₅₀ ± S, мг/кг
2.1		1950±180
2.2		770±122
2.3		1210±260
2.4		1920±41
2.5		1131±136
2.6		1420±170
2.7		1570±270
2.8		1460±45
2.9		962±207

Сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀, яку визначали попередньо перед виконанням дослідів. Вивчення загальної дії та гострої токсичності виконували за експрес-методом В.Б. Прозоровського (2007) на білих щурах лінії Вістар. Сполуки вводили лабораторним тваринам дотримуючись правил асептики й антисептики у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, яку стабілізували твіном-80 із розрахунку 0,2 мл твіну-80 на 50 мг речовини. Спостереження здійснювали через 24 години [4].

Препарат порівняння тіотріазолін вводили внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг за 1 годину до та через 2 години після введення тетрахлорметану.

Експериментальною моделлю гепатиту була загальноприйнята модель, котра описана в методичних розробках за ред. академіка АМН України О.В. Стефанова. Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50% олійний розчин тетрахлорметану у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. З раціону виключили продукти, які містили жири. При цьому речовини вводили за 1 годину до та через 2 години після введення тетрахлорметану. Біохімічні та функціональні показники печінки вивчали через 24 години після останнього введення тетрахлорметану. Як біоматеріал для комплексних досліджень у рамках досягнення порушених у роботі питань використовували сироватку крові [1].

Ефективність сполук, які досліджували, в умовах модельної форми гострого гепатиту визначали за показниками АлАТ, АсАТ та ЛФ [5].

Статистично результати опрацьовували за допомогою програми Statistica 7.0. Вірогідність відмінностей групових середніх оцінювали на основі однофакторного дисперсійного аналізу. Відмінності між групами вважали статистично значущими при P < 0,05.

Результати та їх обговорення

Протягом дослідження вивчали гостру токсичність 9 сполук, похідних 1,2,4-тріазолу. У результаті (табл. 1) встановили, що всі обрані сполуки за величиною LD₅₀ (770–1950 мг/кг) є малотоксичними та належать до IV класу токсичності за класифікацією К.К. Сидорова. Найменш токсичною була сполука 2.1 (LD₅₀ – 1950±180), найбільш – 2.2 (770±122 мг/кг).

Метилування фуранового ядра по 5-му положенню призводить до підвищення токсичності речовини (сполука 2.7). Однак блокування атома азоту по 4-му положенню призводить до зменшення гострої токсичності.

Виявили, що досліджувані сполуки, похідні 1,2,4-тріазолу, неоднозначно проявляли гепатопротекторну дію. Так, введення 50% олійного розчину тетрахлорметану в дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково призводить до гострого ураження печінки. Це проявляється у підвищенні активності АсАТ та АлАТ, що свідчить про гостроту патологічного процесу та пошкодження гепатоцитів. Також в експерименті відзначили суттєве підвищення активності лужної фосфатази у контрольній групі, що свідчить про наявність холестазу, пошкодження гепатоцитів та атрофічні зміни в печінці.

За результатами дослідження, всі сполуки знижували

активність АсАТ (табл. 2). Найкраще рівень АсАТ та АлАТ знижує сполука 2.3 (на 49,56% та 47,61% відповідно). Також треба відзначити сполуки 2.2 і 2.5, що знижують рівень АсАТ на 47,21% та 44,02% відповідно.

Рівень АлАТ найкраще знижувала сполука 2.8 (на 76,71%), вірогідно перевищуючи зниження активності АлАТ тіотріазоліном. Також відзначимо сполуки 2.3 і 2.4, які знижували активність АлАТ на 47,61% і 44,88% відповідно, та сполуки 2.6. і 2.7, які знижували активність АлАТ на 45,07% та 44,14% відповідно. Важливим є факт, що сполука 2.9 підвищувала активність АсАТ на 22,34%, а це свідчить про пошкоджувальну дію гепатоцитів.

Таблиця 2

Вплив похідних 1,2,4-тріазолу на активність маркерних ферментів печінки у щурів при токсичному гепатиті (n=9)

Сполука	АсАТ, ммоль/год•л	Δ, %	АлАТ, ммоль/год•л	Δ, %	ЛФ, ммоль/год•л	Δ, %
Інтактні тварини	1,53±0,07*		1,14±0,13*		8,87±0,78*	
Контрольна патологія	10,45±0,55		11,43±0,44		15,61±1,33	
2.1	8,91±0,21**	-14,81	12,79±0,17**	11,94	15,11±1,18	-3,20
2.2	5,52±0,76*	-47,21	10,89±0,28	-4,73	14,54±0,73	-6,84
2.3	5,27±0,72*	-49,56	5,99±0,66**	-47,61	17,63±3,00	12,92
2.4	7,815±0,82**	-24,73	6,30±0,27**	-44,88	7,86±1,30**	-49,65
2.5	5,85±0,71*	-44,02	12,25±0,33	7,18	15,06±0,69	-3,54
2.6	7,88±0,51**	-24,65	6,28±0,23*	-45,07	15,37±0,56	-1,55
2.7	7,61±0,24**	-27,20	6,38±0,62*	-44,14	19,73±1,04**	26,35
2.8	6,96±0,37**	-33,38	2,66±0,34**	-76,71	11,75±0,76	-24,73
2.9	8,35±0,32**	-20,16	13,98±0,46**	22,34	14,17±1,12	-9,22
Тіотріазолін	5,38±0,12*	-48,58	4,24±0,11*	-62,86	11,81±0,84*	-24,37

Примітка: * – $p \leq 0,05$ щодо контрольної патології; ** – $p \leq 0,05$ щодо тіотріазоліну.

Слід виділити сполуку 2.4, котра найкраще вірогідно щодо тіотріазоліну знижувала активність ЛФ, – на 49,65%. Сполука 2.8 також помірно знижувала активність ЛФ (на 24,73%), а сполуки 2.1, 2.5, 2.6 і 2.9 несуттєво знижували показники ЛФ. Серед сполук, які вивчали, були й такі, що помірно підвищували рівень ЛФ у сироватці крові. Це сполуки 2.3 та 2.7 – на 12,92% та 26,35% відповідно.

Протягом аналізу структура-дія досліджуваних речовин встановили, що приєднання до тріазольного ядра бромбензоїльного радикала по 4-му положенню призводить до різкішого зниження активності маркерних ферментів печінки. Також приєднання по 5-му положенню фуранового ядра призводить до підвищення гепатопротекторної дії передусім зменшення активності АсАТ та АлАТ. Приєднання фенільного радикала у сполуки 2.9

призводить до появи гепатотоксичної дії.

Висновки

Наведені дані скринінгових досліджень гепатопротекторної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальному гепатиті. Встановили, що сполука 2.4 (1-(2-бромбензоїл)-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4Н-1,2,4-тріазол-1 хлорид) найкраще знижувала активність ЛФ (на 49,65%) та значно знижувала активність АсАТ (на 24,73%) та АлАТ (на 44,88%). Суттєво знижувала активність АсАТ сполука 2.3 (піперидин 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат) – на 49,56%. Найкраще знижувала активність АлАТ сполука 2.8 (4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол) – на 76,71%. Слід відзначити, що у сполуки 2.9 (піперидин 2-(4-(2-метоксіфеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат) виявили гепатотоксичну дію.

Список літератури

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
2. Морозов С.Ю. Гепатопротектори в практиці врача-клініциста / С.Ю. Морозов // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 25.
3. Полунина Т.Е. Гепатология для практического врача / Т.Е. Полунина, И.В. Маев, Е.В. Полунина; [под ред. И.В. Маева]. – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.
4. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – № 3–4. – С. 2090–2120.
5. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.
6. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease / [K.L. Donnelly, C.I. Smith, S.J. Schwarzenberg et al.] // J Clin Invest. – 2005. – 115(5). – 1343–51.

References

1. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhenia likarskikh zakhodiv [Preclinic investigation medicines]*. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
2. Morozov, S. Yu. (2009) *Gepatoprotektory v praktike vrachaklinicista [Hepatoprotectors in practice work of clinic doctor]*. *Russkij medicinskij zhurnal*, 11(1), 25. [in Russian].
3. Polunina, T. E., Maev, I. V., & Polunina, E. V. (2009) *Hepatologiya dlya prakticheskogo vracha [Hepatology for practice doctor]*. Moscow: Avtorskaya academiya. [in Russian].
4. Prozorovskii, V. B. (2007) *Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovanij [Statistic processing of data of pharmacological investigations]*. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 7(3-4), 2090–2120. [in Russian].
5. Tkach, S. M. (2009) [Effectiveness and safety hepatoprotectors terms of evidence-based medicine]. *Zdorov'e Ukrainy*, 6, 7–10. [in Ukrainian].
6. Donnelly, K. L., Smith, C. I., Schwarzenberg, S. J., et al. (2005) Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*, 115(5), 1343–1351.

Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: belay_im@mail.ru.

Михайлюк Є.О., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії й УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.
Парченко В.В., д. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Каплашенко А.Г., д. фарм. н., доцент зав. каф. фізичної та колоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління й економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 29.05.2014 р.



Circulating osteonectin as a prognostic biological marker in patients with ischemic chronic heart failure

Zaporozhye State Medical University

Key words: *Osteonectin, Chronic Disease, Heart Failure, Prognosis, Survival, Hospitalization.*

Aim. To evaluate the prognostic value of circulating osteonectin for cumulative survival in patients with ischemic chronic heart failure (CHF).

Methods. A total of 154 patients with ischemic symptomatic moderate-to-severe CHF were enrolled in the study. Observation period was up to 3 years. ELISA methods for measurements of circulating level of osteonectin were used. Concentrations of osteonectin for cumulative survival cases due to advanced CHF were tested. Additionally, all-cause mortality, and CHF-related death were examined.

Conclusion. Increased circulating osteonectin associates with increased 3-year CHF-related death, and risk for hospitalization due to CHF.

Циркулюючий остеоонектин як прогностичний біологічний маркер у пацієнтів з ішемічною серцевою недостатністю

О. О. Кремзер

З метою оцінювання прогностичного значення циркулюючого остеоонектину щодо кумулятивної виживаності пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу обстежили 154 пацієнтів із симптомами від помірної до важкої хронічної серцевої недостатності. Період спостереження становив до 3 років. Для вимірювання рівня циркулюючого остеоонектину використовували методи імуноферментного аналізу. Досліджували вплив концентрацій остеоонектину на загальну виживаність пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, смертність від усіх причин. Виявили, що збільшення концентрацій циркулюючого остеоонектину в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю пов'язане зі збільшенням госпіталізацій і ризику трирічної смертності.

Ключові слова: *остеоонектин, хронічні захворювання, серцева недостатність, прогноз, виживання, госпіталізація.*

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Циркулирующий остеоонектин как прогностический биологический маркер у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А. А. Кремзер

С целью оценки прогностического значения циркулирующего остеоонектина относительно выживания пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза обследовали 154 пациента с симптомами от умеренной до тяжелой хронической сердечной недостаточности. Период наблюдения составил 3 года. Для измерения уровня циркулирующего остеоонектина использовали методы иммуноферментного анализа. Исследовали влияние концентраций остеоонектина на общую выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью, смертность от всех причин. Установили, что увеличение концентраций циркулирующего остеоонектина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью связано с увеличением частоты госпитализаций и риска трехлетней смертности.

Ключевые слова: *остеоонектин, хронические заболевания, сердечная недостаточность, прогноз, выживаемость, госпитализация.*

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Secreted acidic and rich in cysteine (SPARC) proteins play a pivotal key role in post-synthetic procollagen processing in heart failure myocardium and regulate cell adhesion, growth factor activity and cell cycle [4]. It has been found that SPARC family member osteonectin (OSN) causes myocardial hypertrophy, increased fibrillar collagen content, stimulates cell signaling, adhesion, survival, proliferation, and migration in several cell types [9]. OSN increases collagen deposition in response to myocardial infarction or in some types of cardiac hypertrophy can impair heart function [8]. Recent animal studies have been revealed that increased circulating OSN associates with higher incidence of mortality following myocardial infarction (MI), due to increased rates of rupture and newly heart failure over the first 14 days after MI that associate with left ventricular dysfunction and increased mortality [9, 10]. However, the

roles of OSN in the ischemic chronic heart failure have not been defined.

The objective of this study was to evaluate the prognostic value of circulating OSN for survival in patients with ischemic chronic heart failure.

Methods

The study evolved 154 patients (86 males) aged 48 to 62 years with ischemic symptomatic moderate-to-severe CHF. All the patients have given their written informed consent for participation in the study. Observation period was up to 3 years. We analyzed cumulative survival related to CHF, and additionally all-cause mortality was examined.

Multispiral computed tomography angiography and/or angiographic study have been carried out to verify the ischemic nature of the disease in patients. Multispiral computed tomography/angiography has been carried out

for all the patients prior to their inclusion in the study. Transthoracic ultrasonic echocardiography was performed according to a conventional procedure on ACUSON scanner, SIEMENS, Germany, in B-mode regimen and tissue Calculation of glomerular filtration rate (GFR) was carried out using MDRD-6 formula [7].

Circulating OSN level was determined by (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria). NT-pro-BNP concentration was measured by ELISA method using kits by R&D Systems (USA). Concentrations of total cholesterol (TC) and cholesterol of high-density lipoproteins (HDLP) were measured by fermentation method. Concentration of cholesterol of low-density lipoproteins (LDL-C) was calculated according to the Friedewald formula (1972).

Statistical analysis of the results obtained was carried out in SPSS system for Windows, Version 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The data were presented as mean (M) and error of mean ($\pm m$) or 95% confidence interval (CI); median (Me) and interquartile range. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were calculated for all the independent predictors of survival of the patients. A calculated difference of $P < 0.05$ was considered significant.

Results

During a median follow-up of 2.18 years, 21 participants died and CHF-related death was defined in 18 patients. Additionally, 106 subjects were hospitalized repetitively due to advance CHF (17 cases in died cohort and 89 cases in survival cohort). *Table 1* shows a general characteristic

Table 1

General characteristic of patients participating in the study

Variables	Died subjects (n=21)	Survived subjects (n=133)
Age, years	57.20 \pm 6.70	59.50 \pm 7.30
Males, n (%)	12 (57.1%)	67 (50.3%)
Arterial hypertension, n (%)	12 (57.1%)	61 (45.9%)
Hyperlipidemia, n (%)	9 (42.8%)	52 (39.1%)
T2DM, n (%)	8 (38.1%)	45 (33.8%)
Adherence to smoking, n (%)	7 (33.3%)	24 (29.3%)
II Class NYHA	6 (28.6%)	35 (26.3%)
III Class NYHA	9 (42.8%)	65 (48.9%)
IV Class NYHA	6 (28.6%)	33 (24.8%)
BMI, kg/m ²	23.7 (95% CI=22.5–27.3)	24.2 (95% CI=22.0–27.9)
GFR, mL/min/1.73 m ²	82.1 (95% CI=69.9–93.1)	85.2 (95% CI=70.3–112.5)
HbA1c, %	6.3 (95% CI=4.4–9.0)	7.0 (95% CI=4.3–9.2)
Fasting blood glucose, mmol/L	4.80 (95% CI=3.6–8.5)	5.40 (95% CI=3.4–9.1)
Creatinine, μ mol/L	70.5 (95% CI=59.6–88.3)	74.9 (95% CI=65.1–90.3)
Total cholesterol, mmol/L	5.3 (95% CI=4.6–6.0)	5.0 (95% CI=4.2–5.8)
LDL-C, mmol/L	3.60 (95% CI = 3.20–4.18)	3.02 (95% CI=2.80–3.90)
HDL-C, mmol/L	0.94 (95% CI = 0.92–1.06)	0.88 (95% CI = 0.82–0.97)
NT-pro-BNP, pg /mL	1533.6 (95% CI 644.5 – 2560.6)	1031.2 (95% CI 704.8 – 1560.7)*
Systolic BP, mm Hg	129 \pm 4	135 \pm 5
Diastolic BP, mm Hg	77 \pm 5	78 \pm 5
Heart rate, beats per 1 min.	76 \pm 6	68 \pm 3
LVEF, %	42.80 \pm 0.76	55.40 \pm 0.80*
E/Am, U	16.6 \pm 0.94	16.5 \pm 1.20
E/Em, U	16.6 \pm 1.00	16.6 \pm 0.84
One-vessel lesion of CA, n (%)	5 (23.8%)	24 (18.0%)
Two-vessel lesion of CA, n (%)	8 (38.1%)	54 (40.1%)
Three- and multi-vessel lesion of CA, n (%)	8 (38.1%)	55 (41.4%)
ACEI / ARAs, n (%)	21 (100%)	133 (100%)
Acetylsalicylic acid, n (%)	19 (90.5%)	121 (91.0%)
Other antiaggregants, n (%)	2 (9.5%)	12 (9.0%)
Statins, n (%)	14 (66.7%)	80 (60.2%)
Metformin, n (%)	8 (38.1%)	45 (33.8%)
Diuretics, n (%)	18 (85.7%)	121 (91.0%)
Mineralcorticoid receptors antagonists, n(%)	9 (42.9%)	70 (52.6%)

Note: * – statistically differences between parameters in the two groups ($P < 0.05$); CI – confidence interval; CAD – coronary artery disease, T2DM – type two diabetes mellitus, GFR - Glomerular filtration rate, HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C - Low-density lipoprotein cholesterol, CA – coronary arteries, BP – blood pressure, BMI – Body mass index, NYHA – New York Heart Association, BNP – brain natriuretic peptide, LVEF – Left ventricular ejection fraction, U – unit, Em – early diastolic myocardial velocity, Am – late diastolic myocardial velocity, E – peak velocity of early diastolic left ventricular filling, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARAs – angiotensin-2 receptors antagonists.

of the patients included in the study. As one can see from *table 1*, no substantial age and gender differences were found among persons who died and survived, as well as differences in body mass index (BMI), glomerular filtration rate (GFR), HbA1c, fasting blood glucose level, blood creatinine level, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), numerous of coronary vessels damaged. No difference was found between the two cohorts in systemic office blood pressure (BP) and heart rate (HR). Documented incidence of type 2 diabetes mellitus in patients of the two cohorts was 38.1% and 33.8% ($P=0.06$). Note that there was not a statistically significant change in E/Am and E/Em between the two cohorts, while decrease in the left ventricular ejection fraction value was quite anticipated in the setting in died patients. At the same time, the level of circulating NT-pro-BNP was statistically significantly higher in died patients than in survived persons. When analyzing details of pharmacotherapy, no substantial differences were found between the two cohorts with regard to administration of the majority of drugs.

Medians of circulating levels of OSN in survived and died patient cohort were 670.96 ng/mL (95% confidence interval [CI] = 636.53-705.35 ng/mL) and 907.84 ng/mL (95% CI = 878.02-937.60 ng/mL) ($P<0.001$). The data suggested that OSN plasma levels were directly related to NT-pro-BNP ($r = 0.648$, $P = 0.001$), NYHA functional class of CHF ($r = 0.492$, $P = 0.006$), T2DM ($r = 0.40$, $P = 0.006$), gender ($r = 0.375$, $P < 0.001$ for male), multi-vessel lesion of coronary arteries ($r = 0.362$, $P = 0.001$), E/Am ($r = 0.368$, $P = 0.001$), E/Em ($r = 0.364$, $P = 0.001$), TC ($r = 0.35$, $P = 0.001$), age ($r = 0.278$, $P = 0.001$), smoking ($r = 0.275$, $P = 0.001$) and inversely to LVEF ($r = -0.566$, $P = 0.001$). No significant association between the levels of circulating OSN with creatinine plasma level, fasting plasma glucose, HbA1c, mean systolic and diastolic BP, premature CAD in family anamnesis, and medications for both cohorts of the patients was found.

The optimum cut-off point for OSN is determined by the relative importance of the sensitivity and specificity of the test. ROC (Receive Operation Characteristic) analysis has been shown that cut-off point of OSN concentration for cumulative survival function was 845.15 ng/mL. Area under curve was 0.918 (Std. error = 0.022; 95% CI = 0.876-0.961), sensitivity and specificity were 79.2% and 84.4% respectively. Using ROC analysis results we have been

performed an assay in relationship between cumulative survivals in two patient cohorts depending on circulating OSN levels. It has been found a significantly divergence of Kaplan-Meier survival curves in patients with high (>845.15 ng/mL) and low (<845.15 ng/mL) concentrations of OSN (*Figure 1*). The curves divergence of events accumulation reached a statistical significance in 26 weeks of observation period ($P<0.001$).

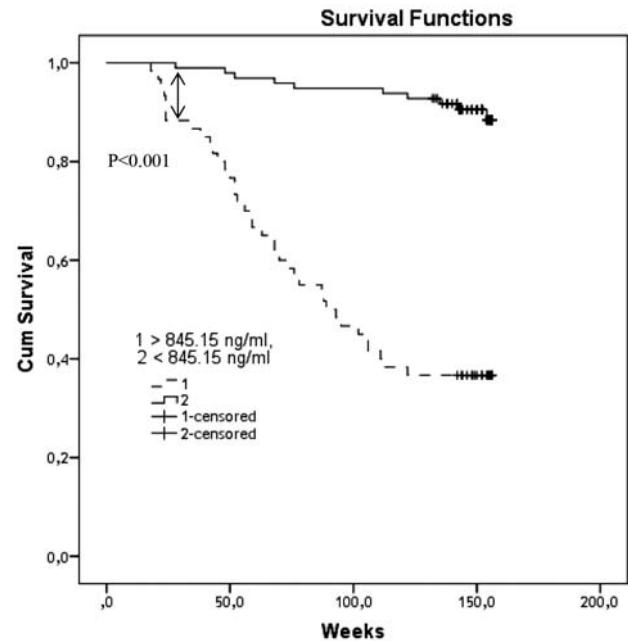


Figure 1. Results of Kaplan-Meier survival analysis: The cumulative survival in two groups patients with low (<845.15 ng/mL) and high (>845.15 ng/mL) circulating OSN.

Multivariate logistic regression was used to assess whether any combination of assays was able to better discriminate between survival and died patients. In the logistic regression analysis, the main factors independently related with cumulative mortality and CHF-related rehospitalisations were OSN, NT-pro-BNP, LVEF, T2DM, and three- and multi-vessel lesion. Circulating OSN independently predicted all-cause mortality (OR = 1.23; 95% CI = 1.10–1.36; $P < 0.001$), CHF-related death (OR = 1.46; 95% CI 1.22–1.80; $P < 0.001$), and also CHF-related rehospitalisation (OR = 1.92; 95% CI = 1.77–2.45; $P < 0.001$) within 3 years of observation period (*table 2*). Using a stepwise model selection method

Table 2

Independent variables related to 3-years all-cause mortality, CHF-related death, and CHF-related rehospitalisation, obtained by Logistic Regression Analysis

Variables	All-cause mortality			CHF-related death			CHF-related rehospitalisation		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
OSN	1.23	1.10–1.36	0.006	1.46	1.22–1.80	0.004	1.92	1.77–2.45	0.001
NT-pro-BNP	1.09	1.02–1.16	0.002	1.42	1.22–1.73	0.006	1.44	1.28–1.67	0.002
LVEF	1.06	1.01–1.12	0.001	1.15	1.12–1.18	0.014	1.22	1.07–1.45	0.016
T2DM	1.05	1.01–1.11	0.001	1.03	0.93–1.10	0.32	1.04	0.97–1.06	0.42
Three- and multi-vessel lesion of coronary arteries	1.02	0.88–1.09	0.56	1.01	0.92–1.07	0.27	1.14	1.03–1.26	0.012

Note: OR – odds ratio, CI – confidence interval; LVEF – left ventricular ejection fraction; BNP – brain natriuretic peptide; T2DM – type two diabetes mellitus.

for multivariable prediction model we have been investigated the summary effect of any combinations of OSN, NT-pro-BNP, LVEF on all-cause mortality, CHF-related death, and CHF-related re-hospitalisations. We found that OSN (Model 1) and combination of OSN with NT-pro-BNP (Model 2) remained statistically significant predictors for all-cause mortality (B-coefficient = 1.14, $p = 0.001$, and B-coefficient = 1.14, $p = 0.001$ respectively), CHF-related death (B-coefficient = 2.24, $p = 0.003$, and B-coefficient = 2.76, $p = 0.008$ respectively), and CHF-related re-hospitalisations (B-coefficient = 2.06, $p = 0.003$, and B-coefficient = 2.11, $p = 0.004$ respectively), whereas combination of OSN with both NT-pro-BNP and LVEF (Model 3) did not (B-coefficient = 0.014, $p = 0.543$, and B-coefficient = 0.016, $p = 0.528$, and B-coefficient = 0.012, $p = 0.448$ respectively). Using the ROC analysis we provided selection of possibly the most optimal predictive model based on OSN alone, NT-pro-BNP alone and its combination. As one can see, substantial difference between areas under curves, that are suitable for OSN alone, NT-pro-BNP alone and its combination were found ($P < 0.001$ for all cases). However, sensitivity and specificity for OSN alone and OSN + NT-pro-BNP were similar (79.2% and 84.4% respectively for OSN, 79.3% and 85.1% respectively for OSN + NT-pro-BNP), whether for NT-pro-BNP alone was significantly low (74.9% and 76.1% respectively for NT-pro-BNP). Thus, reliability of the estimated models was high enough.

Discussion

SPARC in the serum of patients with CHF predominantly reflected a positive pro-inflammatory response and alterations in protein metabolism that leads to biomechanical stress [1,8]. This results in excess degradation and disruption of the cardiac extracellular matrix (ECM) network structure or accumulation of ECM proteins and formation of fibrotic lesions. Because myocardial fibrosis is also a well-known

cause of diastolic dysfunction and CHF, remodeling of ECM is considered as a key aspect of myocardial response to biomechanical stress and advanced heart failure [6]. Recent studies have been suggested that SPARC, such as OSN, osteopontin and osteoprotegerin, presumably can play an important role in not only CHF, but in atherogenesis also [3,5]. Additionally, we currently lack data on the utility or discriminatory ability of OSN in determining the mortality from CHF. It is predisposed that increased OSN concentration would be powerful indicator of not only CHF-related events, but all-cause mortality. It was found that circulating SPARC member OSN level was really increased in CHF patient with poor short-term prognosis. Indeed, OSN concentration closely independently predicted all-cause mortality, CHF-related death, and CHF-related rehospitalisations. It has also determined that predictive value of circulating OSN was superior when compared with NT-pro-BNP, while combination of both biological markers was able to better prognostic discriminate between survival and died patients with CHF. Taken into consideration that a significant divergence of Kaplan-Meier survival curves in patients with high and low concentrations of OSN in 26 weeks of observation period was found. There exists data about age-related increasing of OSN [5], but no substantial age and gender differences of OSN among persons who died and survived was found. Because weak association of the echocardiographic score with NYHA class was previously determined, it has advocated screening all CHF patients with circulating OSN added to conventional prognostic model tools, such as NT-pro-BNP and LVEF, and probably also to assist with the optimum timing of other drugs interventions to be improving prognosis. In fact, long term prospective studies are required to provide robust evidence of the prognostic role of combination OSN and NT-pro-BNP in the associated mortality from CHF.

References

- Berezin, A. E., & Samura T. A. (2013) Prognostic value of biological markers in myocardial infarction patients. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 21(2), 142–150. doi: 10.1177/0218492312449341.
- Bluemke, D. A., Achenbach, S., Budoff, M., et al. (2008) Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 118, 586–606.
- Gabbasov, Z. A., Agapov, A. A., Saburova, O. S., et al. (2007) Circulating stromal osteonectin-positive progenitor cells and stenotic coronary atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol.*, 85(3–4), 295–300. doi: 10.1139/y07-001.
- Harris, B. S., Zhang, Y., Card, L., et al. (2011) SPARC regulates collagen interaction with cardiac fibroblast cell surfaces. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 2011, 301(3), H841-7.
- Horn, M. A., Graham, H. K., Richards, M. A., et al. (2012) Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged. *J Mol Cell Cardiol.*, 53(1), 82–90.
- Kandalam, V., Basu, R., Moore, L. et al. (2011) Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress. *Circulation*, 124(19), 2094–105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030338.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H. et al. (2009) for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.*, 150(9), 604–12.
- Lindsey, M. L., Mann, D. L., Entman, M. L., & Spinale, F. G. (2003) Extracellular matrix remodeling following myocardial injury. *Ann Med*, 35, 316–326.
- McCurdy, S., Baicu, C. F., Heymans, S., & Bradshaw, A. D. (2010) Cardiac extracellular matrix remodeling: fibrillar collagens and Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC). *J Mol Cell Cardiol.*, 48(3), 544–549. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.06.018.
- McCurdy, S. M., Dai, Q., Zhang, J., et al. (2011) SPARC mediates early extracellular matrix remodeling following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 301(2), H497-505. doi: 10.1152/ajpheart.01070.2010.

Information about author:

Kremzer Alexander, PhD, assistant professor, department of clinical pharmacology, pharmacy, pharmacotherapy and cosmetology Zaporozhye State Medical University, E-mail: kremzer@gmail.com.

Надійшла в редакцію 14.05.2014 р.



Вивчення впливу морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на профілактику стресових станів

¹Запорізький державний медичний університет,

²Полтавська державна аграрна академія,

³Луганський національний аграрний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазолі, продуктивність, збереженість, стрес фізіологічний, профілактика.

Проблема стресу стала однією з актуальних у сучасній теоретичній і практичній ветеринарії. З метою дослідження впливу морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на продуктивність тварин, їх збереженість і профілактику стресових станів у поросят при відлученні і формуванні груп на дорощування протягом 2012 р. здійснили дослідження на тваринах (7 груп – 219 голів) в агрофірмах Полтавської області. Встановили, що ін'єкції 1% водного розчину сполуки, яку досліджували, сприяють підвищенню середньодобового приросту живої маси поросят. Це свідчить, що застосування 1% водного розчину морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату забезпечує найвищу збереженість поголів'я і зниження показників захворюваності.

Изучение влияния морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата на профилактику стрессовых состояний

И. В. Бушуева, Б. П. Киричко, Е. Г. Книш, А. И. Панасенко, В. И. Издепский

Проблема стресса стала одной из актуальных в современной теоретической и практической ветеринарии. С целью исследования влияния морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата на продуктивность животных, их сохранность и профилактику стрессовых состояний у поросят при отъеме и формировании групп на доращивание в течение 2012 г. провели исследование на животных (7 групп – 219 голов) в агрофирмах Полтавской области. Установлено, что инъекции 1% водного раствора исследуемого соединения способствуют повышению среднесуточного прироста живой массы поросят. Это свидетельствует, что применение 1% водного раствора исследованного вещества обеспечивает высокую сохранность поголовья и снижение показателей заболеваемости.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, производительность, сохранность, стресс физиологический, профилактика.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The study of morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate effect on prevention of stressful conditions

I. V. Bushueva, B. P. Kirichko, E. G. Knish, O. I. Panasenko, V. I. Izdepskiy

Aim. The problem of stress has become one of the topical problems in modern theoretical and practical veterinary medicine. To study the influence of morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetate on the productivity of animals, their preservation and prevention of stressful conditions piglets at weaning and forming groups for rearing. Studies have been carried out in agribusiness Poltava region during 2012.

Methods and results. To conduct the study on animals only 7 groups has been formed, represented by 219 animals. It has been found that injection of 1% aqueous solution of the test compound contributes to the increase of average daily weight gain of pigs.

Conclusion. This indicates that the application of 1% aqueous solution of the investigated substance ensures high safety of livestock and the reduce of morbidity.

Key words: : Triazoles, Productivity, Physiological Stress, Prophylaxis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Однією з найважливіших проблем агропромислового комплексу України є реалізація Національної програми зі збільшення виробництва харчів. Практика багатьох країн свідчить про перспективність вирішення цього завдання шляхом інтенсивного розвитку галузі свинарства як найбільш технологічної. Так, в останні роки частка свинини в загальному виробництві м'яса виросла в усьому світі до 40% та більше і в багатьох країнах посідає перше місце.

Питання про збереження молодняка свиней – одне із найскладніших і найменш вирішених у свинарстві. Основні проблеми високої летальності свиней – незбалансоване годування порослих свиноматок, недостатній контроль за рівнем і повноцінністю годівлі поросят, по-

рушення техніки годування і зоогігієнічних вимог під час вирощування молодняка свиней. Нині в період від народження до відлучення поросят визначають високий відхід, причому більша частина потомства гине в перші три дні життя. Сьогодні здійснюють інтенсивну роботу з підвищення продуктивності, збереження поголів'я і поліпшення стресостійкості тварин. Наприклад, програма «Біосекьюріті – поголів'я під захистом» фірми Байер для свинарства є програмою практичних дій, що спрямовані на захист поголів'я свиней від впливу стресових факторів, зниження ризику виникнення паразитарних, вірусних та інфекційних захворювань або мінімізації їх поширення для вирощування здорових тварин та отримання якісної продукції. Ветеринарний добробут

свинарських господарств залежить від якості ветеринарно-санітарної підготовки комплексів. Незважаючи на унікальний спектр спеціально розроблених для використання у тваринництві інсектицидів, родентицидів, дезінфектантів і хіміотерапевтичних препаратів, що пропонується виробникам продукції свинарства, ця галузь потребує ветеринарних лікарських засобів, які діють на продуктивність, збереженість поголів'я тварин, а також для профілактики стресових станів [4,5].

Нині відомо, що морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат є досить активною в біологічному аспекті речовиною. Впровадження і надалі цієї біологічно активної сполуки в медичну і ветеринарну практику потребує додаткових поглиблених досліджень.

Мета роботи

Дослідження впливу морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на продуктивність тварин, їх збереженість і профілактику стресових станів у поросят при відлученні і формуванні груп на дорощування

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснювали в агрофірмах Полтавської області. Об'єктом став морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат. Для визначення дії цієї сполуки обрали такі чинники: продуктивність тварин та їх збереженість, збереженість новонароджених поросят, профілактика стресових станів у поросят при відлученні та формуванні груп на дорощування.

Для дослідження на організмі тварин сформували 7 груп поросят.

Для визначення підвищення продуктивності та збереженості сформували 2 групи щойно народжених поросят (8 голів – дослідна, 9 голів – контрольна). У дослідній групі поросят при народженні ін'єктували 1% водний розчин сполуки, яку аналізували, в дозі 1,0–1,5 мл на одну тварину. Ін'єкції повторювали двічі з інтервалом 72 години. Контрольні тварини були інтактними. При народженні всіх поросят зважували, за дослідними встановлювали клінічний моніторинг. Через місяць після початку експерименту тварин повторно зважували.

Для реалізації мети з дослідження дії морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на збереженість поросят, які щойно народились, сформували 3 групи тварин: дві дослідні й одну контрольну (76, 71 і 72 голови відповідно). Першій і другій дослідним групам поросят на 1 і 7 день після народження ін'єктували 1% водний розчин сполуки у дозі 1,0–1,5 мг/кг. Контрольна група була інтактною і слугувала для порівняння. За тваринами з моменту відлучення встановлювали клінічний догляд.

Для визначення дії морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на профілактику стресових станів у поросят відразу після відлучення сформували 2 групи тварин: дослідну і контрольну (по 5 голів). Дослідним поросят з інтервалом 72 години робили ін'єкції 1% водний розчину морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату протягом 10 днів. Контрольна

група була інтактною. До початку експерименту та через 10 днів тварин дослідної та контрольної груп зважували, встановили постійний клінічний нагляд.

Результати та їх обговорення

Проблема стресу стала однією з актуальних у сучасній теоретичній і практичній ветеринарії. Негативні наслідки стресу відчутні: на частку функціональних не заразних захворювань припадає майже 96% загальних втрат у сучасних тваринницьких комплексах. Враховуючи втрати, які має свинарство у зв'язку зі стресами, підвищення стійкості свиней до них – проблема першочергової важливості. У тварин стреси можуть бути викликані різноманітними факторами: фізичними, хімічними, кормовими, травматичними, транспортними, технологічними, біологічними, експериментальними тощо. Наприклад, постійні шуми силою 60–90 дБ є ме-жовими для свиней. Перевищення цієї норми призводить до виникнення стресів із зниженням продуктивності. Багаторічний досвід роботи комплексів різних країн також свідчить про зниження показників заплідненості свиноматок і погіршення виживаності зародків у спекотну пору року. Влітку в порівнянні з зимовим періодом ембріональна смертність на ранніх стадіях поросності підвищується на 15–20%. Серед різноманіття стресових факторів, що впливають на тварин, слід особливо виділити так званий транспортний стрес. У процесі транспортування у тварин розвивається гострий стрес, що виявляється втратою ваги на 6–10% і більше, а також зниженням резистентності. Причиною розвитку стресу часто є відбирання поросят у ранньому віці з подальшою їх загибеллю (до 30% від загального числа молодняка) [2].

На підставі акта виробничого випробування впливу морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на продуктивність тварин та їх збереженість вивчили дію цієї речовини з метою виявлення підвищення продуктивності поросят та збереження. У результаті дослідження, що здійснили протягом місяця, встановили підвищення середньої маси дослідних тварин з 1,49±0,11 кг до 7,6±0,5 кг. Середньодобовий приріст становив 204 г. У контрольній групі жива маса поросят зростає з 1,44±0,08 кг до 6,02±0,57 кг. Приріст живої маси – 152 г на добу. Крім того, за період спостереження загибель тварин не зафіксували.

На підставі акта виробничого випробування дії морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на продуктивність тварин та їх збереженість здійснили дослідження на організмі тварин із визначення відсотка збереження поголів'я. У результаті встановили, що протягом періоду спостережень у першій групі із 76 поросят загинули 7 (9,2%), у другій групі (71 тварина) – 9 (12,7%), із 72 поросят, що сформували контрольну групу, загинули 12 тварин (16,7%).

На підставі акта виробничого випробування дії морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для профілактики стресових станів у поросят при від-

лученні і формуванні груп на дорощування вивчили дію цієї речовини щодо профілактики стресових станів, підвищення продуктивності, запобігання захворюваності і летальності. У результаті виявили, що середня жива маса тварин дослідної групи до початку експерименту становила $9,04 \pm 0,43$ кг, через 10 днів – $11,12 \pm 0,45$ кг. Середньодобовий приріст – 208 г. Середня жива маса поросят контрольної групи за період експерименту зросла з $8,44 \pm 0,64$ кг до $9,80 \pm 0,60$ кг. Середньодобовий приріст становив 136 г. Результати клінічних спостережень показали відсутність захворюваності і летальності у дослідних тварин [1,3].

Щоб бути конкурентноспроможними, сучасний виробник повинен постійно запроваджувати нововведення і знаходити нові методи для підвищення збереженості поголів'я тварин і зниження шкідливих наслідків стресів. Аналіз даних дає змогу бачити економічні переваги від застосування морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для збереження і підвищення продуктивності та профілактики стресів.

Висновки

Доведено ефективність дії морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату на продуктивність тварин, збереженість, і застосування при профілактиці стресових станів поросят при відлученні й формуванні груп на дорощування.

Ін'єкції 1% водного розчину морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату при народженні поросят у дозі 1,0–1,5 мл на одну голову тричі з інтервалом 72 години сприяють зниженню відсотка захворюваності та підвищенню середньодобового приросту на 52 г, що становить 25,5% від приросту живої маси контрольної групи поросят.

Застосування 1% водного розчину речовини, яку досліджували, забезпечує найвищу збереженість поголів'я – 90,8%.

Ефективність застосування морфолінію 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату для профілактики стресу в поросят у період відлучення і формування груп на дорощування показав приріст живої маси на 72 г (34,6%) та зниження показників захворюваності.

Список літератури

1. Киричко Б.П. Перспективи використання сучасних похідних 1,2,4-тріазолу у ветеринарній практиці / Б.П. Киричко, Р.В. Передера, Г.В. Слюсар // Матеріали наук.-практ. конф. з утримання, годівлі та лікування диких тварин (25–26 квітня 2008 р.). – К., 2008. – С. 115–117.
2. Козьменко В. Адаптація поросят-отъемышей / В. Козьменко, Е. Павличенко, Н. Наливайская // Животноводство России. – 2007. – № 6. – С. 27.
3. Патент України на винахід №87184 Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатної кислоти, що виявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активність / [Є.Г. Книш, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, О.Г. Каплаушенко, Ю.В. Маковик, С.М. Куліш, А.С. Гоцуля, В.Й. Іздепський, Б.П. Киричко, О.Г. Мисик]; заявник і патентовласник Панасенко О.І.; заявл. 02.08.2007; опубл. 25.06.2009. Бюл.№ 12.
4. Селионова М.И. Влияние хитозан-меланинового комплекса из подмора пчел на резистентность и развитие поросят / М.И. Селионова, Н.В. Погарская, М.И. Коваленко // Свиноводство. – 2009. – № 3. – С. 28–30.
5. Сергеева Н.Н. Новые способы уменьшения стресса / Н.Н. Сергеева, А.И. Дедкова // Животноводство России. – 2009. – № 1. – С. 27–28.

Відомості про авторів:

Бушуєва І.В., к. фарм. н., доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: valery999@ukr.net.

Киричко Б.П., д. вет. н., професор, зав. каф. хірургії та акушерства, Полтавська державна аграрна академія.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Іздепський В.Й., д. вет. н., професор, зав. каф. хірургії і хвороб дрібних тварин, Луганський національний аграрний університет.

References

1. Kyrychko, B. P., Peredera, R. V. & Sliusar, H. V. (2008) Perspektyvy vykorystannia suchasnykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu u veterynarnii praktytsi [Perspectives of modern derivatives of 1,2,4-triazole in veterinary practice]. *Proceedings of Scientific-practical. conf. of housing, feeding and treatment of wild animals* (pp. 115–117). Kyiv [in Ukrainian].
2. Koz' menko, V., Pavlichenko, Ye. & Nalivajskaya, N. (2007) Adaptaciya porosyat-ot` emyshei [Adaptation weaned piglets]. *Zhivotnovodstvo Rosii*, 6, 27 [in Russian].
3. Panasenko, O. I. (patentee) (2009) Patent Ukrainy na vynakgid №87184 Pokhisni 1,2,4-tryazol-3-iltio-atsetatnoi kysloty, shcho vyavliaiut antyoksydantnu, gepatoprotektrornu ta imunostymuliuiuchu aktyvnist [Patent of Ukraine for invention № 87184 Pohidni 1,2,4-tryazod-3-acetic acid iltio that exhibit antioxidant, hepatoprotective and immunostimulatory activity]. *Biuletен*, 12.
4. Selionova, M. I., Poharskaya, N. V. & Kovalenko, M. I. (2009) Vliyanie khitozan-melaninovogo kompleksa iz podmora pchel na rezistentnost' i razvitie porosyat [Effect of chitosan-melanin complex of Podmore bees for resistance and the development of piglets]. *Svinovodstvo*, 3, 28–30 [in Russian].
5. Sergeeva, N. N. & Dedkova, A. I. (2009) Novye sposoby umen'sheniya stressa [New ways to reduce stress]. *Zhivotnovodstvo Rosii*, 1, 27–28 [in Russian].

Надійшла в редакцію 01.04.2014 р.



П'ятирічна виживаність хворих із різними компонентами метаболічного синдрому після перенесеного Q-інфаркту міокарда

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інфаркт міокарда, метаболічний синдром, виживаність.

Метаболічний синдром призводить до вірогідного підвищення рівня ранньої госпітальної смертності після інфаркту міокарда. З метою вивчення впливу метаболічного синдрому на віддалений прогноз здійснили спостереження за 317 хворими протягом п'яти років після перенесеного Q-інфаркту міокарда. Встановили збільшення кардіоваскулярної смертності у 2,2 раза впродовж п'яти років після Q-інфаркту міокарда у хворих із метаболічним синдромом. Частота виникнення кардіоваскулярної смерті та комбінованої кінцевої точки «смерть / нефатальний ІМ / госпіталізація з приводу НС / коронарні втручання» найбільша у групах хворих із багатокомпонентним метаболічним синдромом, що свідчить про синергічний вплив його складових на віддалений прогноз пацієнтів.

Пятилетняя выживаемость больных с различными компонентами метаболического синдрома после перенесенного Q-инфаркта миокарда

Н. С. Михайловская

Метаболический синдром способствует достоверному повышению уровня ранней госпитальной смертности после перенесенного инфаркта миокарда. С целью изучения влияния метаболического синдрома на отдаленный прогноз наблюдали 317 больных в течение пяти лет после перенесенного Q-инфаркта миокарда. Установили увеличение кардиоваскулярной смертности в 2,2 раза в течение пяти лет после Q-инфаркта миокарда у больных с метаболическим синдромом. Частота возникновения кардиоваскулярной смерти и комбинированной конечной точки «смерть / нефатальный ИМ / госпитализация по поводу НС / коронарные вмешательства» больше в группах больных с многокомпонентным метаболическим синдромом, что свидетельствует о синергичном влиянии его составляющих на отдаленный прогноз пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, метаболический синдром, выживаемость.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The five-year survival of patients with various components of metabolic syndrome after Q-myocardial infarction

N. S. Mikhaylovska

Aim. Metabolic syndrome contributes to significant increase of early hospital mortality after myocardial infarction.

Methods and results. To study the influence of metabolic syndrome on the long-term prognosis 317 patients after suffering a Q-myocardial infarction were observed for five years. Cardiovascular mortality increase by 2.2 times within five years after Q-myocardial infarction has been established.

Conclusion. The incidence of cardiovascular death and the combined endpoint «death / nonfatal MI / hospitalization for UA / coronary intervention» is bigger in groups of patients with multicomponent metabolic syndrome, that indicates the synergistic effect of its components on the long-term prognosis.

Key words: Myocardial Infarction, Metabolic Syndrome X, Survival.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та її ускладнення протягом останніх років є однією з найважливіших причин втрати працездатності та смертності в розвинених країнах. За даними В.М. Коваленка та співавт. [1], частота ІХС у структурі смертності в Україні становить близько 60%, що дає підстави вважати розвиток і дестабілізацію цього захворювання провідною проблемою в кардіології. Щорічно в Україні реєструють майже 50 000 нових випадків інфаркту міокарда [2].

Основними факторами ризику інфаркту міокарда є ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, що об'єднані у поняття метаболічного синдрому (МС) [3]. За останні роки досягнуто значних успіхів у вивченні патофізіології МС та його несприятливого впливу на розвиток атеросклерозу, ІХС та ІМ з позицій основної нині концепції «сумарного ризику» [2–5].

За даними клінічних досліджень, наявність метаболічно-

го синдрому сприяє вірогідному підвищенню рівня ранньої госпітальної смертності та погіршує віддалений прогноз і виживаність хворих після інфаркту міокарда [5,6]. Велику небезпеку становить сумація різних компонентів МС, оскільки вони мають синергічний вплив і формують патогенетичне коло, котре зумовлює майбутні фатальні та нефатальні серцево-судинні події [2]. Нині вплив компонентів метаболічного синдрому на виживаність хворих після перенесеного інфаркту міокарда не вивчений.

Мета роботи

Дослідити виживаність хворих із різними компонентами метаболічного синдрому протягом п'яти років після Q-інфаркту міокарда.

Пацієнти і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 317 хворих на Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ). Вік пацієнтів – від 40 до 85 років (середній – 62,5±0,9 року). Серед обстежених 153 чо-

ловіки – 48,26%, 164 жінки – 51,74%: 256 хворих із метаболічним синдромом (середній вік – 64,55±0,49 року; 143 чоловіки – 55,86%, 113 жінок – 44,14%) і 61 пацієнт без метаболічного синдрому (група зіставлення) (середній вік – 62,96±1,30 року, 40 чоловіків – 65,57%, 21 жінка – 34,43%).

Діагноз гострий Q-ІМ встановлювали за клінічними, електрокардіографічними та біохімічними (ензимологічними) критеріями відповідно до рекомендацій ВООЗ і Європейського товариства кардіологів (2003) [7,8]. Метаболічний синдром діагностували за критеріями Міжнародної федерації з діабету (2005) за принципом «1 основний + 2 додаткових критерії» [3].

Наявність і ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) (ВООЗ, 1997). Надмірну масу тіла визначали при ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м², ожиріння – при ІМТ понад 30 кг/м²: 1 ступінь – 30,00–34,99 кг/м², 2 ступінь – 35,00–39,99 кг/м², 3 ступінь – > 40 кг/м² [10]. Центральний (андроїдний) тип ожиріння визначали за окружністю талії з урахуванням специфіки для різних етнічних груп (для чоловіків-європейців – ≥ 94 см; для жінок-європейок – ≥ 80 см) [3].

Цукровий діабет 2 типу діагностували відповідно до критеріїв ВООЗ (1999), якщо рівень глікемії у плазмі крові натще перевищував 7,0 ммоль/л чи 11,1 ммоль/л при випадковому обстеженні протягом доби, що неодноразово відзначали і в інші дні обстеження [9]. Крім того, враховували анамнестичні дані хворих про наявність діабету, відомості амбулаторної картки (консультація ендокринолога). Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали на основі виразності клінічних ознак цукрового діабету, визначення показників глікемії, добової глюкозурії та глікозильованого гемоглобіну.

Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали за рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003) за відсутності у пацієнтів даних про симптоматичний характер підвищення артеріального тиску.

Згідно з метою хворих із метаболічним синдромом поділили на групи:

- 1 група – 95 пацієнтів з абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, порушеннями вуглеводного обміну та дисліпопротеїнемією (чотирикомпонентний метаболічний синдром); середній вік – 64,28±1,03 року, 56 (58,95%) чоловіків, 39 (41,01%) жінок;
- 2 група – 74 хворих з абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, дисліпопротеїнемією та без порушення вуглеводного обміну; середній вік – 64,41±1,03 року, 46 (62,16%) чоловіків, 28 (37,84%) жінок;
- 3 група – 87 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, дисліпопротеїнемією та без ожиріння (ІМТ – 25–30 кг/м²); середній вік – 64,98±0,93 року, 48 (55,17%) чоловіків, 39 (44,83%) жінок.

Хворі отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006р. «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)».

Після виписки зі стаціонару за хворими здійснювали

амбулаторний нагляд протягом 5 років від часу залучення в дослідження. Аналізували кінцеву точку – смерть, комбіновану кінцеву точку – «смерть / нефатальний ІМ / госпіталізація з приводу НС / коронарні втручання». При досягненні кінцевої точки дослідження хворих виключали зі спостереження.

Результати опрацювали методом варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Ins, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Для аналізу функції виживаності використовували метод множинних оцінок Каплана – Мейєра. Для оцінювання вірогідності між групами використовували непараметричний критерій Вілкоксона – Гехана, F-критерій Кокса, критерій Кокса – Мантела.

Результати та їх обговорення

Виживаність у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом (n=256), та пацієнтів без метаболічного синдрому (n=61) наведена на *рис. 1*.

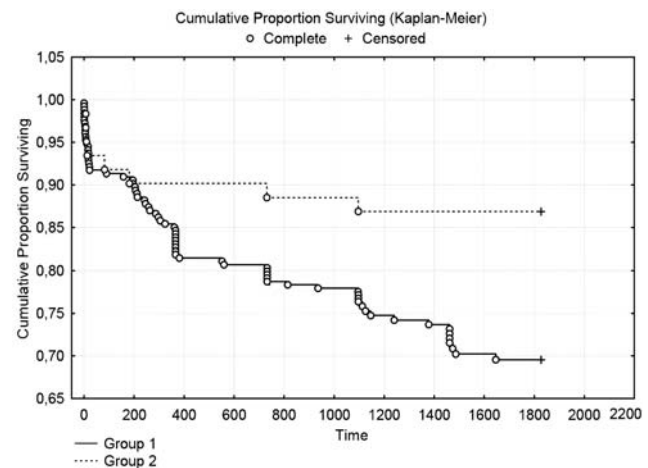


Рис. 1. Функція виживаності Каплана – Мейєра у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда, з метаболічним синдромом (Group 1, n=256) та без метаболічного синдрому (Group 2, n=61).

Через 5 років померли 73 (28,52%) хворих, які перенесли Q-ІМ на тлі МС, та 8 (13,11%) пацієнтів із Q-ІМ без МС. Виявили відмінність між групами за показником виживаності (Gehan's Wilcoxon Test – p<0,05; Cox's F-Test – p<0,05; Log-Rank Test – p<0,01, Cox-Mantel Test – p<0,05) протягом 5 років. Як видно з графіка, статистично значуща відмінність починає проявлятися після піврічного періоду і досягає максимуму після 4 років спостереження. Дані МС, що отримали, збігаються із думкою дослідників, які довели: наявність метаболічного синдрому асоціюється з вищими показниками госпітальної летальності та загальної смертності після ІМ в наступні 1–5 років [10].

Розвиток коронарних подій (комбінована кінцева точка «смерть / нефатальний ІМ / госпіталізація з приводу НС / коронарні втручання») через п'ять років спостерігали у 119 (46,48%) хворих на Q-ІМ з МС та у 12 (19,67%) із Q-ІМ без МС. Виявили статистично значущу відмінність у розвитку комбінованої кінцевої точки між хворими на Q-ІМ із МС та без МС (Gehan's Wilcoxon Test – p<0,01; Cox's F-Test – p<0,01; Log-Rank Test – p<0,001, Cox-Mantel Test – p<0,001). Результати наведені у вигляді кривих Каплана – Мейєра (*рис. 2*).

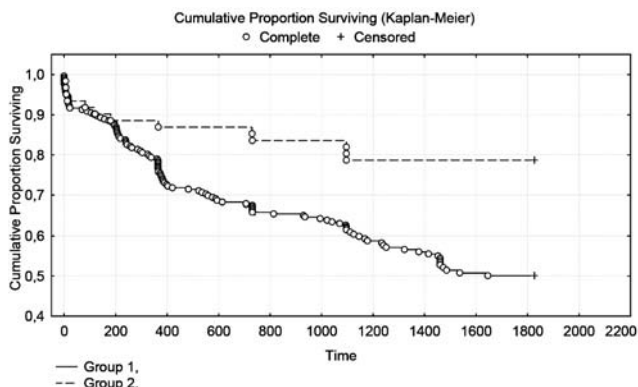


Рис. 2. Розвиток комбінованої кінцевої точки «смерть / нефатальний ІМ / госпіталізація з приводу НС / коронарні втручання» у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда, з метаболічним синдромом (Group 1, n=256) та у пацієнтів без метаболічного синдрому (Group 2, n=61).

Проаналізували виживаність хворих залежно від компонентів метаболічного синдрому. Дані про кількість осіб, які померли, залежно від наявності метаболічного синдрому та його різних складових за п'ятирічний період спостереження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Абсолютна та відносна кількість хворих, які померли за п'ятирічний період спостереження

	Хворі на Q-ІМ без МС (n=61)	Хворі на Q-ІМ з МС (n=256)		
		1 група (n=95)	2 група (n=74)	3 група (n=87)
Померлі	8(13,11%)	31(32,63%)	15(20,27%)	27(31,03%)
Живі	53(86,88%)	64(67,37%)	59(79,73%)	60(68,96%)

Виявили статистично значущу різницю між групами порівняння за показником виживаності (табл. 2).

Таблиця 2

Вірогідність різниці виживаності між групами хворих за критерієм Кокса – Мантела (Cox-Mantel Test)

Групи порівняння	T стат.	p
Без МС проти 1 групи МС	-2,77	<0,01
Без МС проти 2 групи МС	-1,08	>0,05
Без МС проти 3 групи МС	-2,48	<0,05
1 група МС проти 2 групи МС	-1,98	<0,05
1 група МС проти 3 групи МС	-0,11	>0,05
2 група МС проти 3 групи МС	1,78	>0,05

На рис. 3 наведена функція виживаності Каплана – Мейера у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда, залежно від компонентів метаболічного синдрому.

Смертність протягом п'яти років після інфаркту міокарда за критерієм Кокса – Мантела вірогідно переважала у хворих із багатокомпонентним метаболічним синдромом 1 групи (p<0,01), а також у хворих із метаболічним синдромом 3 групи і цукровим діабетом (p<0,05) у порівнянні з хворими без метаболічного синдрому. Визначили вірогідну відмінність за розвитком комбінованої кінцевої точки «смерть / нефатальний ІМ / госпіталізація з приводу НС / коронарні втручання» між хворими на ІМ із МС 1–3 груп та без МС (табл. 3).

Результати наведені у вигляді кривих Каплана – Мейера (рис. 4).

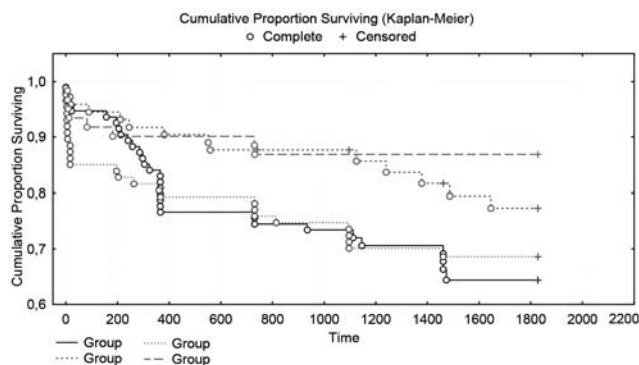


Рис. 3. Функція виживаності Каплана – Мейера у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда, залежно від компонентів метаболічного синдрому.

Примітка: Group 1 – 1 група хворих із МС (ОЖ+ДЛП+ЦД+АГ) (n=256), Group 2 – 2 група хворих із МС (ОЖ+ДЛП+АГ) (n=95), Group 3 – 3 група хворих із МС (ЦД+ДЛП+АГ) (n=74), Group 4 – хворі без МС (n=87).

Таблиця 3

Вірогідність різниці за комбінованою кінцевою точкою між групами хворих (Cox-Mantel Test)

Групи порівняння	T стат.	p
Без МС проти 1 групи МС	-3,88	<0,001
Без МС проти 2 групи МС	-2,09	<0,05
Без МС проти 3 групи МС	-3,21	<0,01
1 група МС проти 2 групи МС	-2,25	<0,05
1 група МС проти 3 групи МС	-0,45	>0,05
2 група МС проти 3 групи МС	1,66	<0,05

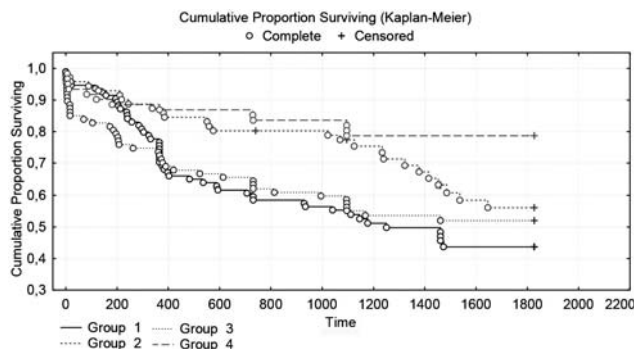


Рис. 4. Розвиток комбінованої кінцевої точки «смерть / нефатальний ІМ / госпіталізація з приводу НС / коронарні втручання» у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда, залежно від компонентів метаболічного синдрому.

Примітка: Group 1 – 1 група хворих із МС (ОЖ+ДЛП+ЦД+АГ) (n=256), Group 2 – 2 група хворих із МС (ОЖ+ДЛП+АГ) (n=95), Group 3 – 3 група хворих із МС (ЦД+ДЛП+АГ) (n=74), Group 4 – хворі без МС (n=87).

Встановили значний вплив багатокомпонентного метаболічного синдрому та наявності цукрового діабету на перебіг захворювання: виживаність хворих і розвиток комбінованої кінцевої точки після інфаркту міокарда протягом п'яти років спостереження. За результатами дослідження В.А. Скибичика та співавт. [11] (2004), цукровий діабет вірогідно погіршує перебіг інфаркту міокарда: частіше розвивається гостра лівошлуночкова недостатність, розриви міокарда, раніше прогресує застійна серцева недостатність, за даними ЕКГ процеси еволюції розвиваються повільніше, ніж у хворих без ЦД. За даними інших дослідників, цукровий діабет і гіперглікемія є суттєвою причиною збільшення ризику розвитку повторного ін-

фаркту міокарда: повторні інфаркти міокарда протягом п'ятирічного періоду рееструють у 55% хворих на ЦД, тоді як у осіб без цієї патології – у 22% [12,13].

Отже, метаболічний синдром призводить до погіршення перебігу інфаркту міокарда, що супроводжується частішим розвитком ускладнень, високою летальністю в ранні та віддалені терміни спостереження. Прогностичне значення компонентів метаболічного синдрому у хворих на інфаркт міокарда має суттєві відмінності, становлячи великий важливий науковий і практичний інтерес.

Висновки

1. Наявність супутнього метаболічного синдрому негативно впливає на віддалений прогноз й асоціюється зі збільшенням кардіоваскулярної смертності протягом

5 років після Q-інфаркту міокарда у 2,2 раза.

2. Частота виникнення кардіоваскулярної смерті та комбінованої кінцевої точки «смерть /нефатальний ІМ/ госпіталізація з приводу НС / коронарні втручання» протягом 5 років після Q-інфаркту міокарда найбільша у групах хворих із багатоконпонентним метаболічним синдромом і цукровим діабетом.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження додаткових компонентів метаболічного синдрому, їх взаємозв'язку з особливостями перебігу інфаркту, процесами післяінфарктного ремоделювання та впливу на прогноз дають можливість обґрунтувати комплексну патогенетичну терапію цього захворювання.

Список літератури

1. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу : аналітико-статистичний посібник / [за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького]. – К. : Медінформ, 2009. – 146 с.
2. Нетяженко В.З. Пацієнт високого кардіоваскулярного ризику: як покращити прогноз / В.З. Нетяженко // *Внутрішня медицина*. – 2008. – № 5–6. – С. 145–167.
3. Мітченко О.І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / О.І. Мітченко // *Український медичний часопис*. – 2007. – № 2(58). – III/IV. – С. 4–13.
4. Ташук В.К. Гострий коронарний синдром: предиктори несприятливих подій / В.К. Ташук, Т.О. Ілашук // *Практична ангіологія*. – 2009. – № 6/2. – С. 7–11.
5. Телкова И.Л. Гиперинсулинемия и ее вклад в клиническое течение и исходы инфаркта миокарда. Данные 5-летнего проспективного наблюдения / И.Л. Телкова, А.Т. Тепляков, Р.С. Карпов // *Терапевтический архив*. – 2002. – № 9. – С. 20–25.
6. Hyperinsulinaemia as long-term predictor of death and ischaemic heart disease in nondiabetic men / [P. Nilsson, J.A. Nilsson, B. Hedblad et al.] // *J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 253. – P. 136–145.
7. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с острым ИМ с элевацией сегмента ST (2008) // *Практична ангіологія*. – 2009. – № 2(21). – С. 11–21.
8. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України по лікуванню гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевациєю сегмента ST. – К., 2009. – 50 с.
9. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes / [D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52 – P. 17–30.
10. Скибчик В.А. Инфаркт миокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу: статеві особливості предикторів виникнення, клінічного перебігу та причин смерті / В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2004. – № 1(6). – С. 45–51.
11. Скибчик В.А. Особливості перебігу інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет II типу в залежності від статі та віку / В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук // *Український медичний часопис*. – 2004. – № 2(40). – С. 115–118.
12. Кишко М.М. Деякі особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу / М.М. Кишко, М.М. Росул // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія. Медицина*. – 2007. – Вип. 25. – С. 76–79.
13. Painless myocardial infarction in diabetics / [H. Yoshino, K. Matsuoka, F. Nishimura et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 141. – suppl. – P. 547–554.

References

1. Kovalenko, V. M., Komatskyi, V. M. (Eds.) (2009) *Medyko-sotsialni aspekty khvorob systemy krovoobihu* [Medical and social aspects of cardiovascular diseases]. Kyiv: Medinform. [in Ukrainian].

2. Netiazhenko, V. Z. (2008) Patsient vysokoho kardiovaskularnoho ryzyku: yak pokrachshyty prohoz [Patient with high cardiovascular risk: how to improve prognosis]. *Vnutrishnia medytsyna*, 5–6, 145–167.
3. Mitchenko, O. I. (2007) Vis imeni Robochoi hrupy z metanolicnogo syndrome, preddiabetu i sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan Ukrainskoi assotsiatsii endokrynolohiv [On behalf of the Working Group of the metabolic syndrome, prediabetes and Cardiovascular Disease of Ukrainian Heart Association and Ukrainian Association of Endocrinologists]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(58), 4–13.
4. Tashchuk, V. K., & Ilyashchuk, T. O. (2009) Hostryi koronarnyi sybdom: predykatory nespriyatlyvykh podii [Acute coronary syndrome: predictors of adverse events]. *Praktychna anhiolohiia*, 6(2), 7–11. [in Ukrainian].
5. Telkova, I. L., Teplyakov, A. T., & Karpov, R. S. (2002) Giperinsulinemiya i ee vklad v klinicheskoe techenie i ishody infarkta miokarda. Danyne 5-letnego prospektivnogo nablyudeniya [Hyperinsulinemia and its contribution to the clinical course and outcome of myocardial infarction. Data of 5-year prospective study]. *Terapevticheskii arkhiv*, 9, 20–25. [in Russian].
6. Nilsson, P., Nilsson, J. A., & Hedblad, B. (2003) Hyperinsulinaemia as long-term predictor of death and ischaemic heart disease in nondiabetic men. *J. Intern. Med.*, 254, 136–145.
7. (2009) Management of the European Society of Cardiology (ESC) for the management of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Praktychna anhiolohiia*, 2(21), 11–21. [in Ukrainian].
8. (2009) *Metodychni rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy po likuvanni hostroho infarktu miokarda u patsientiv z elevatsiiey sehmenta ST* [Guidelines of the Association of Cardiologists of Ukraine for the treatment of acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation]. Kyiv. [in Ukrainian].
9. Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B., et al. (2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetologia*, 52, 17–30.
10. Skybchyk, V. A., & Solomenchuk, T. M. (2004) Infarkt miokarda iz suputnim tsukrovym diabetom 2 typu: statevi osoblyvosti predyktoriv vynyknennia, klinichnoho perebihu ta prychnyn smerti [Myocardial infarction with coexisting type 2 diabetes: predictors of gender-occurrence, clinical course and causes of death]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, 1(6), 45–51. [in Ukrainian].
11. Skybchyk, V. A., & Solomenchuk, T. M. (2004) Osoblyvosti perebihu infarktu miokarda u khvorych na tsukronyi diabet II typu v alezhnosti vid staty ta viku [Peculiarities of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus type II, depending on gender and age]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(40), 115–118. [in Ukrainian].
12. Kyshko, M. M., & Rosul, L. M. (2007) Deyaki osoblyvosti klinichnoho perebihu ishemichnoi khvoroby sertsia za naiavnosti suputnoho tsukrovoho diabetu 2 typu [Some of the clinical course of coronary heart disease in the presence of concomitant diabetes mellitus type 2]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu*, 25, 76–79. [in Ukrainian].
13. Yoshino, H., Matsuoka, K., & Nishimura, F. (2006) Painless myocardial infarction in diabetics. *Exp. Med.*, 141, 547–554.

Відомості про автора:

Михайловська Н.С., д. мед. н., зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: natalizgmu@rambler.ru.

Надійшла в редакцію 01.04.2014 р.



Визначення оптимального методу дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* та *Candida tropicalis*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: кандидамікоз, антиген, білки, полісахариди, дезінтеграція.

Кількість хворих на кандидоз за останні роки стрімко зросла, тому розробка препаратів на основі генного матеріалу грибів роду *Candida* для запобігання та лікування кандидамікозів є актуальним питанням сучасної фармації та медицини. З метою обґрунтування оптимального методу дезінтеграції (дія ультразвуку, розтирання з абразивним матеріалом і заморожування-розморожування) клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* у кожному випадку по 6 разів здійснено визначення білка, полісахаридів у моносахаридів за методичними рекомендаціями Державної фармакопеї України. Встановили, що метод ультразвукової дезінтеграції забезпечує максимальне виділення полісахаридів, моносахаридів і білків. Це свідчить про перспективність використання методу ультразвукової дезінтеграції.

Определение оптимального метода дезинтеграции клеток грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis*

Н. В. Рыбалкин

Количество больных кандидозом за последние годы резко возросло, поэтому разработка препаратов на основе генного материала грибов рода *Candida* для предупреждения и лечения кандидамикозов является актуальным вопросом современной фармации и медицины. С целью обоснования оптимального метода дезинтеграции (действие ультразвука, растирание с абразивным материалом и замораживание-размораживание) клеток грибов *Candida albicans* и *Candida tropicalis* в каждом случае по 6 раз проведено определение белка, полисахаридов и моносахаридов согласно методическим рекомендациям Государственной фармакопеи Украины. Установлено, что метод ультразвуковой дезинтеграции обеспечивает максимальное выделение полисахаридов, моносахаридов и белков. Это свидетельствует о перспективности использования метода ультразвуковой дезинтеграции.

Ключевые слова: кандидамикоз, антиген, белки, полисахариды, дезинтеграция.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The determination of optimal cells disintegration method of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* fungals

M. V. Rybalkyn

Aim. The number of patients with candidiasis in recent years has increased sharply, so the development of drugs based on genetic material of *Candida* for the prevention and treatment of candidiasis is a key issue of modern pharmacy and medicine.

Methods and results. In order to justify the optimal method of disintegration of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* fungi cells (the action of ultrasound, rubbing with abrasive material and freeze-thaw), the determination of protein, polysaccharides and monosaccharides in each case has been carried out six times according to the guidelines of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusion. It has been established that the ultrasonic disintegration method provides maximum isolation of polysaccharides, monosaccharides and proteins. This testifies the prospect of using the method of ultrasonic disintegration.

Key words: Candidiasis; Antigen, Protein, Polysaccharides, Disintegration.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Кандидоз – опортуністичний мікоз, перебіг якого характеризується ураженням слизових оболонок і шкірних покривів. У хворих із важкими імунodefіцитними станами можливі дисеміновані форми, частіше з ураженням легенів і органів шлунково-кишкового тракту [1,2].

Хоча *Candida albicans* і залишається найчастішим патогеном при кандидозі, але інші види *Candida* стають усе частішою проблемою при інвазійному кандидозі [3]. Ця проблема важлива для хворих із гострим небезпечним для життя інвазійними кандидозними інфекціями. Якщо відомий вид грибу, то його чутливість до протигрибкових препаратів може бути передбачувана, однак окремі ізоляти можуть не відповідати загальним правилам.

У зв'язку з цим багато дослідників вважають перспективним напрямом у боротьбі з кандидозом розробку вакцин для профілактики та лікування кандидозної

інфекції. Подібні дослідження активно здійснюються у багатьох державах світу: Росії, США, Японії тощо [4–7]. Однак нині в Україні не випускається жодної вітчизняної вакцини та не зареєстровано жодної іноземної вакцини проти кандидозу.

Субодінічні вакцини складаються з фрагментів мікроорганізму, що здатні забезпечувати адекватну імунну відповідь [8–10]. Основними речовинами у складі клітин грибів роду *Candida*, які характеризуються антигенними властивостями, є білки та полісахариди [4,5,7].

Для руйнування (дезінтеграції) клітин використовують набір методів, що належать до трьох груп: фізико-механічні, хімічні та ензиматичні (ферментні). Усі процедури мають бути достатньо жорсткими, аби зруйнувати клітинну стінку, але водночас достатньо м'якими, аби виключити денатурацію або руйнування цільового продукту. Більшість тваринних клітин руйнується порівняно

легко, однак під час руйнування рослинних і бактеріальних клітин часто виникають певні ускладнення, що пов'язані з наявністю клітинної стінки, а оскільки вони у різних мікроорганізмів складаються з різних полімерів, то немає універсального методу їхнього руйнування [11–12].

Фізико-механічні методи руйнування клітин більш економічні, ніж хімічні та хіміко-ферментативні. Їх застосування не потребує дорогих і дефіцитних реактивів і ферментних препаратів. Однак для цих методів руйнування клітин характерна певна не вибірковість: обробка може негативно впливати на якість необхідної речовини. При тонкому регулюванні умов руйнування клітин деякі з фізичних методів дають змогу виділити одну фракцію внутрішньоклітинного вмісту.

Розтирання клітин із твердими матеріалами. У сучасній модифікації цей метод полягає у розтиранні клітин із піском або абразивним порошком у ступці за допомогою товчача. Нині завдяки виникненню більш м'яких методів руйнування клітин цей метод використовують для руйнування тваринних клітин доволі рідко, однак його використовують для руйнування рослинних і бактеріальних клітин. Бажано, щоб абразивні частини були якомога гострішими та мали такий же розмір, як клітини, що руйнуються.

Гарні результати дає продавлювання клітин, що змішані з абразивними частинами, через прес Хьюза. Вологі клітини з абразивними частинами поміщають у трубку при температурі -5°C , а потім ударом по поршню, який утворює стрімку зміну тиску, проштовхують клітинну масу через вузький отвір діаметром 0,25 мм.

Клітини можна руйнувати також шляхом механічного струшування суспензії часток з абразивним порошком із частотою 300–3000 коливань на хвилину за допомогою струшувала Мікля, у який додають дрібні скляні бусинки діаметром від 50 до 500 мкм. Однак сильна вібрація, що виникає під час струшування, часто викликає руйнування клітинних органел.

Руйнування клітин у рідких середовищах. Руйнування клітин, які знаходяться в суспензії, відбувається або при обертанні лопатей чи поршня (блендери), або при поступальному рухові вгору і вниз поршня або шарів (гомогенізатори).

Руйнування клітин за допомогою високого тиску. Метод використовується переважно для руйнування мікробних клітин. Для цього використовують спеціальні преси, наприклад френч-прес (French Pressure), в якому утворюється тиск до 104–107 Па.

Руйнування за допомогою ультразвуку. Клітини можна руйнувати також за допомогою високочастотних ультразвукових коливань. Механізм такого руйнування остаточно нез'ясований. Однак встановили, що при обробці клітинних суспензій ультразвуком у середовищі утворюється високочастотна зміна тиску. Основний недолік методу – у процесі обробки ультразвуком вивільнюється значна кількість тепла, тому аби не допустити

розігрівання ємність із суспензією поміщають у кригу.

Обережне та вибіркоче руйнування клітинної стінки можливе при використанні хімічних і хіміко-ферментативних методів.

Клітини бактерій обробляють лізоцимом (гідролітичним ферментом, що діє на пептидоглікан клітинної стінки) за наявності етилендіамінтетраоцтової кислоти, а клітини дріжджів – зимоліазою равліка або ферментами грибів актиноміцетів.

Руйнування клітинних стінок мікроорганізмів зумовлює обробка толуолом або бутанолом.

Ефективний лізис клітин викликають антибіотики (поліміксини, тіроцидіни, новобіоцин, ністатин тощо), окремі поверхнево-активні речовини, а також гліцин.

Можна використовувати автоліз клітин при лімітованому за певним субстратом ростом чи їх лізис при зараженні бактеріофагами. Останній варіант пов'язаний із певним ризиком неконтрольованого розповсюдження у промислових установках, і тому не використовується у промислових умовах.

У результаті обробки клітинної біомаси одним із методів руйнування клітин отримують гомогенат, який містить незруйновані клітини, оболонки зруйнованих клітин, частини мембран, різноманітні клітинні структури, що можуть бути відокремлені шляхом фільтрування. При цьому більша частина речовин-ендометаболітів переходить у культуральне середовище або розчин екстрагента [11–12].

Для отримання антигенів клітин грибів відхилені методи, котрі базувались на обробці біомаси грибів хімічними речовинами (екстракція, гідроліз). Це пов'язано із тим, що хімічні речовини під час контакту з антигенами значно послаблюють імунологічну активність вакцин. Необхідно відзначити, що багато механічних пристроїв, які руйнують клітини мікроорганізмів, дуже дорогі, а тому мало доступні у звичайних умовах чи не підходять для обробки необхідної кількості матеріалу, бо використовується надто мала кількість клітин мікроорганізмів. Крім того, методи, що потребують тривалої інкубації, або методи, котрі включають багато складних етапів, нерідко дають поганий вихід або призводять до втрати активності білків. Отже, фізичні методи руйнування клітин більш економічні, ніж хімічні та хіміко-ферментативні, не потребують використання дорогих і дефіцитних реактивів і ферментних препаратів.

Для руйнування клітин грибів обрали найдоступніші ефективні та недорогі фізичні методи руйнування клітин: ультразвуком, розтирання клітин із твердими матеріалами та шляхом заморожування-відтавання. У попередніх дослідженнях обґрунтували умови культивування клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ на матрасі протягом 6 діб.

Мета роботи

Експериментальне обґрунтування методу руйнування клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*.

Матеріали і методи дослідження

Усі дослідження виконали у ламінарному боксі, підтримуючи асептичні умови. Клітини грибів *Candida albicans* штам ССМ 335-867 та *Candida tropicalis* штам АТТС 20336 окремо культивували за схемою у пробірках на агарі Сабуро при $25\pm 2^\circ\text{C}$ протягом 48 годин, клітини грибів змивали 10 мл стерильного ізотонічного 0,9% розчину натрію хлориду. Переносили окремо суспензії клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* на матраси з агаром Сабуро, які інкубували при $25\pm 2^\circ\text{C}$ протягом 6 діб, клітини грибів змивали 25 мл стерильного ізотонічного 0,9% розчину натрію хлориду. Визначали мікробіологічну чистоту суспензії клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* візуально та методом мікроскопування. Далі змиви центрифугували при швидкості обертання 3000 об/хв протягом 10 хв. Осад клітин грибів доводили стерильним ізотонічним 0,9% розчином натрію хлориду до $(8,5-9)\times 10^8$ в 1 мл, суспензії стандартизували шляхом підрахунку клітин грибів у камері Горяєва.

Для визначення оптимального методу для дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* та вивільнення білків і полісахаридів провели дезінтеграцію паралельно з використанням кількох методів, що базуються на різних принципах дії, враховуючи усі технологічні аспекти; надалі аналізували склад речовин, які отримали. Для кожного дослідження брали однакову кількість суспензії клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* – по 10 мл.

Ультразвукова дезінтеграція. Високочастотна вібрація наконечника товкача викликає кавітацію, тобто утворення мікроскопічних бульбашок газу, які рухаються з великою швидкістю поблизу наконечника. Ці бульбашки забезпечують утворення гідродинамічної сили, котра призводить до руйнування клітин. Такий метод руйнування має багато переваг, оскільки є недорогим та ефективним. Біомасу клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* окремо в об'ємі 10 мл стерильного ізотонічного 0,9% розчину натрію хлориду піддавали дії ультразвуку для руйнування клітин грибів на апараті УЗУУ-21 із попередньо визначеними параметрами при частоті 22 кГц, інтенсивності 5 Вт/см² та температурі $25\pm 2^\circ\text{C}$ протягом 15 хв. Температуру $25\pm 2^\circ\text{C}$ весь час контролювали при озвучуванні суспензій клітин і підтримували шляхом додавання в оточуючу сміть холодної води.

Розтирання з твердими матеріалами. У сучасній модифікації цей метод полягає у розтиранні клітин із піском або абразивним порошком у ступці за допомогою товкача. Бажано, аби абразивні частини були якомога гострішими та мали такий самий розмір, як клітини, що руйнуються. Біомасу клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* 10 мл окремо розтирали товкачем у ступці із кварцовим піском протягом 15 хв при температурі $25\pm 2^\circ\text{C}$, пісок додавали до біомаси грибів у співвідношенні 1:1.

Заморожування та розморожування. Багато дослідників вважають, що існує оптимальна швидкість охоло-

дження невеликих проб клітин до низької температури. При перевищенні цієї швидкості частина клітин після віддавання руйнується. Деякі дослідники вважають, що клітини руйнуються у результаті утворення внутрішньоклітинних кристалів при перевищенні критичної швидкості охолодження. На думку інших, структурні зміни й ушкодження клітин відбуваються при дуже швидкому охолодженні до температури нижче ніж 0°C . Біомасу клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* окремо у 10 мл стерильного ізотонічного 0,9% розчину натрію хлориду у чашці Петрі піддавали екстракції з п'ятиразовим циклом заморожування до температури $-25\pm 2^\circ\text{C}$ і розморожування до температури $25\pm 2^\circ\text{C}$ [11,12].

Після завершення всіх процесів руйнування для відокремлення незруйнованих клітин і клітинних стінок проводили центрифугування при швидкості обертання 3000 об/хв протягом 10 хв, потім здійснили попереднє фільтрування на мембранних фільтрах із діаметром пор 0,8 мкм та стерилізуюче фільтрування на мембранних фільтрах із діаметром пор 0,22 мкм. У кожному випадку визначали вміст полісахаридів і білка.

Білок визначали згідно з Державною фармакопеею України (ДФУ). Методика визначення полісахаридів: реакція з фенолом і сірчаною кислотою, групова реакція на полісахариди, моно-, оліго- і полісахариди з розчином фенолу. Реакція перебігає з утворенням забарвлених у червоно-коричневий колір сполук. 1,0 мл розчину полісахаридів переносили у пробірку та додавали послідовно 1,0 мл 5,0 % розчину фенолу та 5,0 мл концентрованої сірчаної кислоти. Реакційний розчин розігрівали, через кілька секунд з'являлось червоно-коричнє забарвлення. За наявності манози та глюкози максимум кривої поглинання світла лежить у ділянці 490 нм. Хроматографічно моносахариди досліджували за методом паперової хроматографії згідно з ДФУ.

Для підрахунку результатів використовували статистичні методи, що призначені для медико-біологічних досліджень, а також Excel.

Результати та їх обговорення

В екстракті, який отримали при дії ультразвуку на клітини грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*, виявили найбільшу кількість речовин, що досліджували. Екстракти є сумішшю білків і полісахаридів. Імовірно, що саме цей метод забезпечує виділення чинних речовин з усіх шарів клітин грибів *Candida*. У таблиці 1 наведено кількісний склад екстрактів грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*.

Екстракти, що отримали під час розтирання у ступці та при заморожуванні-розморожуванні біомаси клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*, містили меншу кількість полісахаридів і білків.

Клітинні полісахариди грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* представлені декількома моносахаридами. Якісне визначення та кількісне порівняння моносахаридів проводили за інтенсивністю забарвлення плям під час паперової хроматографії.

Склад екстрактів гриба *Candida albicans* та *Candida tropicalis*

Екстракти	Час, хв	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida tropicalis</i>	
		Білки, мг/мл	Полісахариди, мг/мл	Білки, мг/мл	Полісахариди, мг/мл
1*	15	0,33±0,07*	1,14±0,34*	0,31±0,06*	1,12±0,28*
2	15	0,24±0,05	1,02±0,30	0,23±0,04	1,01±0,23
3	15	0,17±0,03	0,85±0,25	0,15±0,03	0,81±0,19

Примітки: 1 – екстракт, який отримали при дії ультразвуку, 2 – екстракт, який отримали розтиранням, 3 – екстракт, який отримали при заморожуванні-розморожуванні; n = 6, P < 0,5; * – статистичними розрахунками доведено вірогідність переваги кількісного вмісту речовин, що діють, у першому екстракті, що свідчить про перспективність руйнування клітин шляхом ультразвукової обробки.

Полісахариди екстракту, який отримали при дії ультразвуку на клітини грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*, представлені манозою, глюкозою та двома неідентифікованими моносахарами. Полісахариди екстрактів, які отримали методом розтирання та заморожування-розморожування клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*, представлені таким самим спектром моносахаридів, але плями були менш насиченими, що свідчить про меншу кількість моносахаридів у цих екстрактах.

У результаті досліджень визначили, що всі запропоновані методи дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* забезпечують вивільнення білків і полісахаридів, які мають однаковий моносахаридний склад. Але найбільшу кількість білків і полісахаридів отримали при використанні ультразвуку.

Для обґрунтування оптимального методу дезінтеграції, крім порівняння виходу діючих речовин, у кожному випадку необхідно проаналізувати технологічні аспекти кожного методу. Метод дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* шляхом розтирання характеризується важкістю та тривалістю виконання. Крім того, цей метод є морально застарілим для сучасного виробництва ліків, а для здійснення дезінтеграції у сучасних умовах шляхом розтирання потрібне дороге обладнання. Але оскільки при розтиранні і з використанням ступки та товчача, і сучасного обладнання використовується принцип дії дезінтеграції, який забезпечить аналогічний вихід діючих речовин, лише у випадку автоматизації виробництва це відбуватиметься швидше.

Щодо методу дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* шляхом заморожування-розморожування можна зробити висновок, що він також не є раціональним, оскільки тривалий у виконанні, потребує значних маніпуляцій і спеціального обладнання для здійснення у промислових умовах.

Метод дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* під час дії ультразвуку характеризується високою швидкістю та автоматизацією перебігу процесу. До основних позитивних особливостей ультразвукового дезінтегруючого впливу на мікробні

клітини належать зручність і відносна легкість організації. Енергонапруженість і продуктивність процесу можуть варіюватись у доволі широких межах, а прилади та установки можуть бути розраховані на створення ультразвукових полів практично будь-яких необхідних конфігурацій, розмірів, у широкому діапазоні об'ємів, із прийнятними частотами й амплітудами коливань, із найрізноманітнішими складами рідкого і газорідного робочого середовища тощо. Для процесу дезінтеграції потрібний лише ультразвуковий апарат, вартість якого значно менша, ніж ціна обладнання для попередніх методів дезінтеграції.

На основі аналізу технологічних аспектів досліджуваних методів дезінтеграції і виходу діючих речовин, зокрема білків і полісахаридів, можна зробити висновок: оптимальним методом дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* є ультразвукова обробка, оскільки цей метод відповідає сучасним вимогам виробництва.

Висновки

1. Експериментально обґрунтували оптимальний метод дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis* шляхом обробки ультразвуком.

2. Найбільшу кількість білків і полісахаридів отримали при використанні ультразвукового методу дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*.

3. Шляхом статистичного опрацювання даних довели вірогідність переваги кількісного вмісту діючих речовин у екстракті, що отримали шляхом ультразвукової обробки.

4. Моносахаридний склад полісахаридів, які отримали усіма досліджуваними методами, представлений глюкозою, манозою та неідентифікованими моносахаридами, однак найбільшу кількість моносахаридів виявили в полісахаридах, що отримали за допомогою ультразвуку.

5. Доведено раціональність використання ультразвуку для дезінтеграції клітин грибів *Candida albicans* і *Candida tropicalis*.

6. Надалі планується перевірити отримані полісахариди та білки на імуногенні та терапевтичні властивості при кандидамікозах.

Список літератури

- Leibund Gut-Landman S. Immunity to fungi / S. Leibund Gut-Landman, M. Wutrich, T. Hohl // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – № 24. – Р. 1–10.
- Kabir M.A. *Candida* infections and their prevention / M.A. Kabir, Z. Ahmad // *ISRN Preventive Medicine.* – 2013. – Р. 1–13.
- Капустина О.А. Видовой состав и биологические свойства грибов рода *Candida*, выделенных из разных биотопов тела человека / О.А. Капустина, Л.Е. Логачева, О.Л. Карташова // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* – 2009. – Т. 4. – № 24. – С. 179–181.
- Пат. 2445109 Российская Федерация, МПК А 61 К 36/062,

- A 61 K 47/02, C 12 N 1/14. Ассоциированная вакцина против кожного кандидоза плотоядных, способ изготовления ассоциированной вакцины против кожного кандидоза плотоядных, способ профилактики и терапии кожного кандидоза плотоядных / А.М. Литвинов, Н.А. Апанасенко (РФ). – 2010127796/10; заяв. 07.07.2010; опубл. 20.03.2012.
5. Candida albicans vaccines / [A. Grover, B.S. Bhandari, N. Rai, P.C. Lakhera] // *Biotechnology International*. – 2010. – Vol. 3. – № 1. – P. 4–17.
 6. Cassone A. Development of vaccines for *Candida albicans*: fighting a skilled transformer / A. Cassone // *Nature Reviews Microbiology*. – 2013. – Vol. 11. – P. 884–891.
 7. Han Y. Comparison of two *Candida* mannan vaccines: the role of complement in protection against disseminated candidiasis / Y. Han, K.Y. Rhew // *Arch. Pharm. Res.* – 2012. – № 35. – P. 2021–2027.
 8. Жукова Н.В. Современные вакцины: характеристика и классификация / Н.В. Жукова, И.М. Кривошеева // *Крымский терапевтический журнал*. – 2013. – № 2. – С. 99–104.
 9. Петров Р.В. Иммуногены и вакцины нового поколения / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОСТАР-Медицина, 2011. – 608 с.
 10. Nabel G.J. Designing Tomorrow's Vaccines / G.J. Nabel // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 6. – № 368. – P. 551–560.
 11. Методы выделения и очистки продуктов биотехнологических производств / [В.К. Османов, О.В. Бирюкова, А.В. Борисов и др.]. – Н. Новгород: Нижегородской государственной медицинской академии, 2005. – 27 с.
 12. Шапхаев Э.Г. Основы биотехнологии. Дезинтеграция клеток в биотехнологии / Э.Г. Шапхаев, В.Ж. Цыренов, Е.И. Чебунина. – Улан-Удэ.: ВСГТУ, 2005. – 94 с.
- References**
1. Leibund Gut-Landman, S., Wutrich, M., & Hohl, T. (2012) Immunity to fungi. *Curr. Opin. Immunol.*, 24, 1–10.
 2. Kabir, M. A., & Ahmad, Z. (2013). *Candida* Infections and Their Prevention. *ISRN Preventive Medicine*, 2013, 1–13.
 3. Kapustina, O. A., Logacheva, L. Y., Kartashova, O. L. (2009) Vydovoj sostav i biologicheskie svoystva gribov roda *Candida*, vydelenykh iz raznykh biotopov tela cheloveka [Species Structure and Biological Characteristics of *Candida* Fungi Isolated from Different Biotopes of the Human Body]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2(24), 179–181 [in Russian].
 4. Lytvynov, A. M., & Apanasenko, N. A. *Assotsyrovannaya vaksyna protyv kozhnoho kandidoza plotoiydnykh, sposob yzgotovleniy assotsyrovanoi vaksyny protyv kozhnoho kandidoza plotoiydnykh, sposob profylaktyky i terapyi kozhnoho kandidoza plotoiydnykh, sposob prevention and treatment of cutaneous candidiasis carnivores, a method of manufacturing associated vaccine against cutaneous candidiasis carnivorous method of prevention and treatment of cutaneous candidiasis carnivores*. Pat. 2445109 Rosyiskaia Federatsiya, MPK⁷ A 61 K 36/062, A 61 K 47/02, C 12 N 1/14. 2010127796/10; zaizv. 07.07.2010; opubl. 07.07.2010 [in Russian].
 5. Grover, A., Bhandari, B. S., Rai, N., & Lakhera, P. C. (2010) *Candida albicans* vaccines. *Biotechnology International*, 3(1), 4–17.
 6. Cassone, A. (2013) Development of vaccines for *Candida albicans*: fighting a skilled transformer. *Nature Reviews Microbiology*, 11, 884–891. doi: 10.1038/nrmicro3156.
 7. Han, Y., & Rhew, K. Y. (2012) Comparison of two *Candida* mannan vaccines: the role of complement in protection against disseminated candidiasis. *Arch. Pharm. Res.*, (35), 2021–2027. doi: 10.1007/s12272-012-1120-9.
 8. Zhukova, N. V., & Kryvosheeva, I. M. (2013) *Sovremennye vakcyny: kharakteristika i klassifikaciya* [Modern vaccines: characterization and classification]. *Krymskiy terapevtichnyi zhurnal*, 2, 99–104. [in Ukrainian].
 9. Petrov, R. V., Khaitov, R. M. (2011) *Immunogeny i vakcyny novogo pokoleniya* [Immunogens and new generation vaccine]. Moscow: GEOSTAP-Medytsyna [in Russian].
 10. Nabel, G. J. (2013) Designing Tomorrow's Vaccines. *J Med.*, 6(368), 551–560. doi: 10.1056/NEJMra1204186.
 11. Osmanov, V. K., Biryukova, O. V., Borisov, A. V., Borisova, G. N. & Maculevich, Zh. V. (2005) *Metody vydeleniya i ochistki produktov biotekhnologicheskikh proizvodstv* [Methods of isolation and purification of the products of biotechnological industry]. Nizhnij Novgorod: Nizhegorodskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya [in Russian].
 12. Shaphaev, Je. G., Cyrenov, V. Zh., Chebunina, E. I. (2005) *Osnovy biotehnologii. Dezintegraciya kletok v biotehnologii* [Fundamentals of Biotechnology. Disintegration of cells in biotechnology]. Ulan-Ude: Izd-vo VSGTU [in Russian].

Відомості про автора:

Рибалкін М.В., к. фарм. н., асистент каф. біотехнології, Національний фармацевтичний університет,
E-mail: Ribalkin.Nikolay@mail.ru.

Надійшла в редакцію 19.05.2014 р.



УДК 614.88:001.8

І. В. Кочін¹, О. М. Акулова¹, П. І. Сидоренко², В. М. Василенко³, О. О. Гайволя¹, В. М. Ільїна⁴,
Т. М. Гут², І. Ф. Шило¹, Д. О. Трошин¹

Обґрунтування сучасної моделі інформаційного забезпечення, екологічного захисту та біоетичного розвитку населення територій, що забруднені радіоактивними речовинами

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,

²Кіровоградський базовий медичний коледж ім. Є.І. Мухіна,

³КУ «Обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» Запорізької обласної ради,

⁴Навчально-методичний центр цивільного захисту та безпеки життєдіяльності Запорізької області

Ключові слова: населення, Чорнобиль, радіоактивні речовини, стан здоров'я, моніторинг навколишнього середовища.

Екологічний захист і біоетичний розвиток населення треба вивчати на засадах сучасної парадигми, що актуалізує та дає можливість створювати нові форми й організаційні структури на місцевому рівні для забезпечення населення вірогідною інформацією. З метою розробки нової форми та моделі організаційної структури інформаційної діяльності місцевих органів самоврядування проаналізували матеріали радіаційного моніторингу навколишнього середовища з використанням аналітико-компаративного методу та контент-аналізу. Встановили, що представники центральної і місцевої влади не приділяють належної уваги питанням інформування населення щодо стану екологічної і радіологічної ситуації. Це свідчить про недостатнє забезпечення населення об'єктивною інформацією і потребує створення цілісної системи інформування в організаційній формі Центрів екологічного захисту, біологічної етики та розвитку територій.

Обоснование современной модели информационного обеспечения, экологической защиты и биоэтического развития населения территорий, загрязненных радиоактивными веществами

И. В. Кочин, О. М. Акулова, П. И. Сидоренко, В. Н. Василенко, А. А. Гайволя, В. М. Ильина, Т. М. Гут, И. Ф. Шило, Д. А. Трошин

Экологическая защита и биоэтическое развитие населения должны изучаться на основе современной парадигмы, что актуализует и позволяет создать новые формы и организационные структуры на местном уровне по обеспечению населения достоверной информацией. С целью разработки новой формы и модели организационной структуры информационной деятельности местных органов самоуправления проанализировали материалы радиационного мониторинга окружающей среды с использованием аналитико-компаративного метода и контент-анализа. Установлено, что представители центральной и местной власти не уделяют достаточного внимания вопросам информирования населения о состоянии экологической и радиологической обстановки. Это свидетельствует о недостаточном обеспечении населения объективной информацией и требует создания целостной системы информирования в организационной форме Центров экологической защиты, биологической этики и развития территорий.

Ключевые слова: население, Чернобыль, радиоактивные вещества, состояние здоровья, мониторинг окружающей среды.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Grounding of modern model of informative providing, ecological defence and bioethical development of population of territories, polluted by radio-active matters

I. V. Kochin, O. M. Akulova, P. I. Sidorenko, V. M. Vasilenko, O. O. Gajvolya, V. M. Il'ina, T. M. Gut, I. F. Shilo, D. O. Troshin

Aim. Environmental protection and the bioethical development of population should be studied on the basis of modern paradigm that actualizes and allows to create new forms and organizational structures on the local level for population provision of reliable information. Purpose of the study is the development of new form and organizational structure model of local government's information activities.

Methods and results. With this aim the materials of environmental radiation monitoring have been analyzed, using analytical-comparative method and content-analysis. It has been established that representatives of central and local authorities do not pay enough attention to the issues of informing the population about the environmental and radiological situation.

Conclusion. This indicates insufficient providing of population with objective information and a need of integrated information system creation in the organizational form of Centers for environmental protection, biological ethics and territories development.

Key words: Chernobyl, Radioactive Elements, Health Status, Environmental Monitoring.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Поряд із ліквідацією пожежі на четвертому енергоблоці Чорнобильської АЕС та зведенням об'єкта укриття з перших днів глобальної техногенної катастрофи постало питання інформування населення щодо забруднення радіоактивними речовинами (РР) територій проживання [5,12]. Головна причина Чорнобильської катастрофи полягає у тому, що сучасний світ є кризовим, і прогресує диспропорція між технічними можливостями людства та його духовно-етичним розвитком [10]. У зв'язку з цим одночасно постали проблеми екологічної і біологічної етики як ефективних чинників захисту природних прав людини в умовах територій

проживання, що забруднені РР. Тому екологічна і біологічна етика мають спільне проблемне поле, спільні завдання і єдиний яскраво виражений гуманістичний контекст. Мусимо усвідомити, що етику людини більше не можна вивчати без реалістичного розуміння екології у найширшому значенні сучасної парадигми [3]. Порушені проблеми закликають до активних дій, що спираються на знання цінностей і біологічних фактів впливу РР на населення забруднених територій.

Одним із найбільш дієвих практичних методів запобігання медико-санітарним наслідкам радіаційного впливу є своєчасне та достатнє за обсягом інформування

населення про стан радіаційно-екологічної обстановки [9]. Можна виділити 5 провідних причин недостатньої поінформованості населення регіонів, котрі постраждали: недостатній обсяг інформації, яку отримують жителі; неадекватна для сприйняття форма її подачі; відсутність системності в поданні інформаційних матеріалів; високий рівень недовіри мешканців територій, що забруднені РР, до будь-якої офіційної інформації; відсутність у переважній більшості населених пунктів Чорнобильської зони доступу до Інтернету [2,8]. У зв'язку з цим виникає проблема створення сучасних форм та організаційних структур на місцевому рівні для забезпечення населення достовірною інформацією.

Мета роботи

Розробити нову форму та модель організаційної структури інформаційної діяльності місцевих органів самоврядування для оптимізації інформування населення територій, що забруднені РР, враховуючи вимоги екологічної і біологічної етики.

Матеріали і методи дослідження

Узагальнили та проаналізували матеріали радіаційного моніторингу довкілля зони відчуження (ЗВ) за даними автоматизованої системи контролю радіаційного стану (АСКРС) та Державного спеціалізованого підприємства «Чорнобильський спецкомбінат», до складу якого входить вимірвальний комплекс радіаційно-екологічного моніторингу та радіаційно-дозиметричного контролю «Екоцентр» (ВК РЕМ і РДК «Екоцентр»), що характеризують сучасний стан радіаційного забруднення ЗВ. Моніторинг виконано згідно із Законом України «Про правовий режим території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи» № 5459-VI від 16.10.2012 р. [4].

Результати та їх обговорення

Глобальні проблеми, що виникли після Чорнобильської катастрофи, умовно можна окреслити двома напрямками: зруйнований четвертий реактор ЧАЕС, який становив і становить величезну небезпеку не тільки для України, але й для всієї Європи, та масштабне забруднення РР сільськогосподарських угідь, лісів, водних джерел і населених пунктів. Отже, постало завдання класифікації забруднених земель на територіях, що постраждали, запобігання додатковому поширенню радіаційного забруднення за межі 30-кілометрової зони – зони найбільшого скупчення РР, розробка рекомендацій щодо захисту населення, що проживало на забруднених територіях та його інформування, пилопригнічення на дорогах, дій на працюючих енергоблоках ЧАЕС [4,11].

У перші години після аварії на ЧАЕС однією з основних небезпек для населення була наявність підвищених доз зовнішнього та внутрішнього опромінення внаслідок викиду зі зруйнованого реактора радіонуклідів йоду, цезію, рутенію, стронцію, цезію, плутонію. Якщо дозу від зовнішнього опромінення мінімізували за рахунок відселення з уражених територій, то дозу внутрішнього опромінення мінімізувати було доволі складно. Перші тижні найнебезпечнішим елементом був йод-131, який, потрапляючи в організм людини, накопичується у щитоподібній залозі й уражає її [1]. Профілактичний захід – вживання препаратів стабільного йоду – виявився

неефективним через несвоєчасність. Колективна доза опромінення щитоподібної залози по 21 області країни і Києву досягла 1 млн 306 тис. людино-грей, 607 тис. людино-грей отримали діти і підлітки [12].

Через 2–3 місяці після аварії на радіаційно забруднених територіях, з яких не евакуювали населення і на яких тривала господарська діяльність, основними проблемами, що потребували термінового вирішення вченими-радіоекологами, були організація інформування населення та радіаційний контроль продукції, яку виробляли на цих територіях, розробка рекомендацій із ведення різноманітних галузей сільського і лісового господарства та напрацювання методів зниження радіаційного забруднення продукції і способів її використання [5,8]. Запровадження Програми з ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС завдяки цілеспрямованим діям і виконанню у повному обсязі контрзаходів дало змогу за 5 років майже на 100% припинити виробництво молока з перевищенням державних гігієнічних нормативів вмісту радіоцезію.

Згодом із 27 областей України залишилось 5 критичних (критичність будь-якої території визначається за дозою, котра для населення не повинна перевищувати 1 мілізіверт), – Житомирська, Рівненська, Київська, Волинська і Чернігівська, на які й нині Уряд виділяє кошти для ліквідації наслідків аварії. Екологічні проблеми залишаються, як і критичні населені пункти: до 2000 р. їх було майже 1000, на 2012 р. – 46. Проблема загострилась, коли розпочалось розпаювання сільськогосподарських земель, оскільки забруднення територій РР відбувалось не суцільно, а мало плямистий характер. Тому частина жителів отримала відносно чисті від забруднення РР ділянки, а інші – землі, що вважались критичними. Худоба із забрудненою травою на цих територіях споживає й радіонукліди, відтак населення харчується молоком і м'ясом, що забруднені радіонуклідами [1]. Вживання молока переважно дітьми (особливо до 3 років) виокремлює їх у критичну групу населення щодо потоку міграції цезію-137. Загалом доза опромінення серед населення територій, що забруднені РР, формується за рахунок молока, грибів, ягід, а також картоплі через великий обсяг її споживання (діє принцип накопичення). До 2005р. внесок у загальну дозу радіаційного опромінення за рахунок молока, ягід і грибів був значним. Нині завдяки екологічному захисту, цілеспрямованому інформуванню та просвітницькій роботі серед населення ситуація покращилась [11]. Населення не полишило збирати лісові дари, але самі менше вживають їх, а більше продають, і цим «розбавляють» дозу, і вона зменшується. Однак залишається молоко, що забруднене РР, як важливий харчовий продукт жителів ЗВ. Тому сьогодні визнані 46 критичних населених пунктів, для населення яких розроблено чимало методик і рекомендацій із реабілітації ЗВ і виведених земель [12]. Зауважимо, що представники центральної і місцевої влади та ЗМІ не приділяють належної уваги питанням інформування населення щодо стану екологічної і радіологічної обстановки та пропонування способів організації індивідуального й громадського життя на територіях, котрі забруднені РР [7]. У регіонах, що постраждали, майже відсутня система поширення об'єктивної інформації, котра пов'язана з на-

слідками Чорнобильської катастрофи, запровадженням принципів біоетики [3,10]. У місцевих адміністраціях серед фахівців і населення загалом немає необхідної інформації, що характеризує радіологічну ситуацію в регіоні сьогодні [4]. На регіональному рівні вже протягом тривалого часу фактично не здійснюється дозиметричний контроль, а медичний і санітарно-гігієнічний взагалі відсутній. Фахівці МНС відстежують основні параметри радіологічної ситуації, але результати їхніх досліджень залишаються невідомими на регіональному рівні [2].

Населення надзвичайно мало інформоване про практичні аспекти радіологічних наслідків Чорнобильської катастрофи і фактично не інформоване про те, хто, коли і де здійснює контрольні вимірювання рівня радіологічного забруднення територій, лісових і сільськогосподарських угідь, харчів, але такий контроль постійно здійснюється адміністративними органами та Державною службою України з надзвичайних ситуацій (ДСУНС). Навіть наявна офіційна інформація вкрай нерегулярна та у мало доступній для розуміння населенням формі з'являється в засобах масової інформації, а у поєднанні з низькою довірою до офіційних ЗМІ (а інших у регіоні фактично немає), що традиційно склалось на постчорнобильських територіях, призвело до істотної інформаційної дезорієнтації населення [6,8]. Тим часом населення має доволі високий рівень довіри до інформації з неурядових джерел від експертів, які користуються авторитетом серед громадськості, хоча вони не завжди є фахівцями із проблем радіології або радіоекології. До цієї категорії населення належать медичні та педагогічні працівники, викладачі ВНЗ і керівники середньої ланки управління [5].

Названі фактори визначають ступінь неадекватно підвищеної тривожності серед населення на територіях, що забруднені РР. Жителі відчувають потребу в об'єктивній інформації, що дала б можливість їм раціональніше планувати форми й способи життєдіяльності на територіях. Ця потреба пов'язана із психологічним неспокоєм можливості втрати здоров'я в результаті негативного впливу наслідків аварії й страхом перед імовірним виникненням у майбутньому невиліковних хвороб як у себе особисто, так і у дітей [1]. У свідомості людей страх захворіти пов'язаний зі страхом втрати працездатності і, як наслідок, із зубожінням. Проблема полягає в наявності у свідомості людей страху втратити здоров'я та працездатність у результаті впливу радіоактивного випромінювання, а отже соціально-економічної незахищеності [2]. При цьому доросле населення, зокрема й те, яке можна вважати експертами і якому довіряють люди, практично не має вільного доступу до інформаційних ресурсів Інтернету і самостійного пошуку необхідної радіоекологічної інформації. Отже, необхідна мережа таких установ чи організацій, котрі забезпечували б максимальний доступ населення до електронних ресурсів і мали статус недержавних, були створені з ініціативи і за підтримки органів місцевого самоврядування [9].

Згідно із програмою реабілітації територій, яку переглядають кожні 5 років, кошти на контрзаходи виділяються на всі 5 критичних областей, яким потрібен проект, що враховує особливості економічної і дозової ефективності [11]. Кошти на придбання спеціальних кормів для худоби виділяються всім порівну, без урахування

«забрудненості» сільгоспугідь. Отже, ті господарства, у яких є проблема із забрудненням земельних ділянок РР, не спроможні її вирішити, бо отримають недостатньо коштів. Такий недиференційований розподіл грошей не вирішує проблему, більш того, кошти витрачаються неефективно, що певною мірою пов'язано із відсутністю об'єктивної інформації про екологічний стан сільгоспугідь [4,9]. Тому індивідуальний підхід, що ґрунтується на правдивій інформації про радіоактивне забруднення територій, украй важливий при визначенні видів запобіжних заходів. Оскільки існують території, на яких неможливо вирощувати корми, то на них використовують інший підхід: держава забезпечує власників худоби фероцинами – сорбентами, які худобі дають із кормом, завдяки чому відразу спостерігається зниження вмісту цезію у молоці у 4–5 разів. Індивідуальний підхід до власників сільських господарств переводить у практичну площину діяльність органів місцевого самоврядування та сільських рад при наявності в них інформації про екологічний стан і забрудненість сільськогосподарських угідь, лісів, водних джерел і населених пунктів РР. Це дає можливість органам місцевого самоврядування підходити диференційно до програм реабілітації територій: на одних ділянках покращувати якість лук, на інших застосовувати ефективні фероцинові суміші, десь вжити організаційних заходів (зокрема, переробка продукції), в інших населених пунктах треба здійснювати роз'яснювальну й інформаційну роботу. Такий алгоритм діяльності місцевої влади, навіть за умов використання обмеженої наукової інформації, неповного і недостатнього інформування населення ЗВ про екологічний стан і забруднення територій РР за 27 років, дав змогу частково розв'язати проблеми ЗВ та населення, але чимало їх залишилось, а тому потребує створення й організації роботи самостійних інформаційних структур – Центрив екологічного захисту, біологічної етики та розвитку територій, що забруднені радіоактивними речовинами (ЦЕЗБЕРТ). Такі Центри мають на меті своєчасно забезпечувати посадових осіб і населення необхідною поточною і прогнозованою експертами-радіобіологами інформацією [2,7,12].

Інформаційні структури необхідно організувати на матеріальній базі місцевої соціальної інфраструктури, що надають населенню інформаційні послуги, або тих установ, які могли б узяти на себе цю функцію [4,8]. Такими інформаційними структурами можуть стати ЦЕЗБЕРТ, що створені в окремих населених пунктах територій, що забруднені РР, на принципах і засадах Програми «ЮНЕСКО – Чорнобиль» і «Чорнобильської програми відродження та розвитку» ООН [2,6]. Інформаційний аспект роботи ЦЕЗБЕРТ є чинною моделлю поширення об'єктивної інформації, у тому числі й радіоекологічної, в населених пунктах, що знаходяться у Чорнобильській зоні [5]. Ставши частиною місцевої соціальної інфраструктури, ЦЕЗБЕРТ сформували серед населення високий рівень довіри до себе і до об'єктивності поточної і прогнозованої експертами-радіобіологами інформації, яку вони поширюють. До того ж ЦЕЗБЕРТ (це засвідчили опитування) мають великий досвід у безпосередньому співробітництві у галузі інформації з місцевими спільнотами та місцевою

адміністрацією, структурами системи охорони здоров'я й освіти та іншими елементами місцевої соціальної інфраструктури [4]. Спостерігається тенденція акцентування уваги на регулятивну функцію екологічної та біологічної етики. Зростає інтерес до формування різноманітних кодексів і навіть правових вкладень. Комітети з екологічної та біологічної етики іноді перетворюються з консультативних інституцій в інституції, котрі дають дозвіл, або забороняють ті чи інші біотехнологічні процедури [3]. На рис. 1 наведено удосконалену модель біоетичної, освітньої й інформаційної діяльності ЦЕЗБЕРТ у спільноті, в якій вони співпрацюють у партнерстві з іншими провідними організаціями і разом своєчасно та оперативно забезпечують населення правдивою інформацією. Відзначимо, що ЦЕЗБЕРТ виконують подвійну функцію. З одного боку, вони дають можливість членам місцевих співтовариств вільно користуватись електронними засобами інформації й отримувати об'єктивну інформацію, у якій населення має потребу, з іншого, – самі збирають і поширюють об'єктивну інформацію, що користується довірою населення [6,8].

Спочатку інформаційна діяльність ЦЕЗБЕРТ будувалась винятково як безпосередня інформаційна взаємодія з населенням і адміністрацією. Далі на основі досвіду та потреб населення розробили й апробували удосконалену схему інформаційної діяльності ЦЕЗБЕРТ.

Нова модель інформаційної роботи ЦЕЗБЕРТ побудована на підставі аналізу результатів опитувань населення й даних, які отримали під час проведення фокус-груп із представниками цільових груп населення, а також співробітників ЦЕЗБЕРТ [7]. Після внесення модифікацій модель інформаційної діяльності передбачає (як найважливіший елемент) інтенсивне залучення референтних членів співтовариства, тобто експертів у процес інформування населення [2]. Користуючись такою моделлю діяльності, ЦЕЗБЕРТ можуть стати основним джерелом поширення серед громадян правдивої інформації, що пов'язана з наслідками Чорнобильської катастрофи. Реальне здійснення інформаційної діяльності ЦЕЗБЕРТ будується в такій послідовності етапів: аналітичний, підготовчий, програмний, формуючий, інформаційний, оціночно-корекційний.

Аналітичний: аналітичні дослідження потреб населення в інформації й ставлення до різних джерел інформації; виявлення найбільш актуальних і значущих інформаційних тем; визначення референтної групи для населення

певного населеного пункту з радіоекологічних проблем.

Підготовчий: формування замовлення на розробку відповідних інформаційних матеріалів МНС, МОЗ, науковим центрам, міжнародним організаціям та іншим організаціям, які мають необхідні дані про території, що забруднені РР; попередня робота із представниками референтної групи з метою формування у них готовності до участі в інформаційній діяльності.

Програмний: одержання інформаційних матеріалів; розробка цільової програми інформування населення; підготовка пакета інформаційних матеріалів з урахуванням його доступності для розуміння населенням.

Формуючий: формування із числа референтних учасників співтовариства цільових груп для проведення інформаційної роботи; навчання цільової групи сучасним інформаційним технологіям; підготовка до роботи з населенням відповідно до розроблених інформаційних матеріалів.

Інформаційний: забезпечення цільових груп необхідними інформаційними матеріалами; здійснення інформаційної діяльності (у тому числі видавничої).

Оціночно-корекційний: моніторинг ефективності інформаційної діяльності; визначення напрямку її корекції.

Окремий напрям роботи ЦЕЗБЕРТ – консультативна допомога представникам спільноти територій, що забруднені РР, у користуванні Інтернетом та пошуках потрібної інформації [5].

Отже, запропонована модель інформаційної діяльності дає можливість забезпечити об'єктивною інформацією переважну частину населення, гарантує високу якість інформаційних матеріалів, облік потреб і інтересів самого населення та використання саме тих каналів поширення інформації, котрі користуються найбільшою довірою [6,8].

Інформування населення ЗВ щодо особливостей екологічного стану, динаміки його змін у часі, організації оптимального за змістом способу і стилю життя, крім суто утилітарного значення (практичної користі) для збереження та відтворення здоров'я, зменшення ризику виникнення захворювань, має виражений біоетичний вимір [3,10], а тому державна влада та органи місцевого самоврядування зобов'язані сумлінно виконувати цю функцію. Чинна державна влада згідно з Конституцією України є відповідальною за стан здоров'я населення, а медична галузь – за надання своєчасної, доступної та якісної медичної допомоги населенню, яке зазнало впливу радіаційного опромінення.

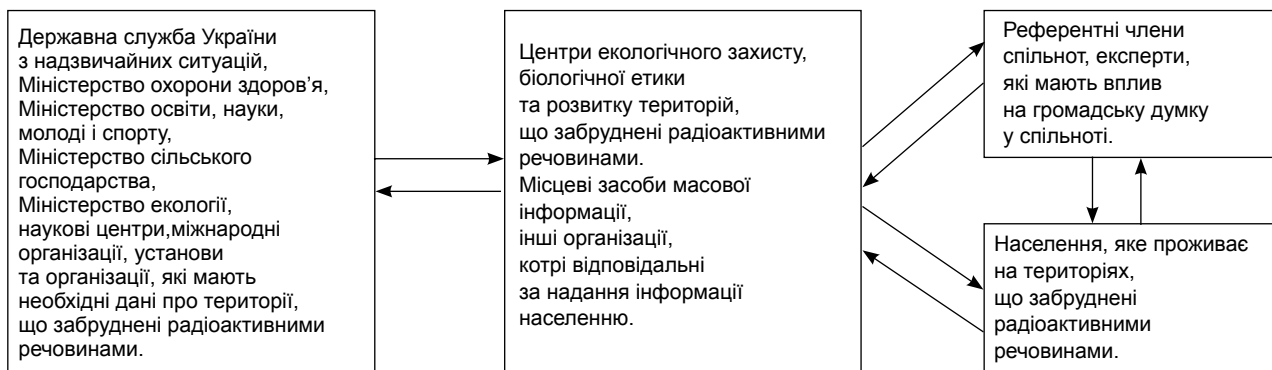


Рис. 1. Модель інформаційної діяльності Центрів екологічного захисту, біологічної етики та розвитку територій, що забруднені радіоактивними речовинами.

Висновки

1. Одним із найважливіших аспектів подолання інформаційної та біоетичної кризи серед населення територій, що забруднені радіоактивними речовинами, є розробка і впровадження ефективних моделей інформування населення.

2. Моделі інформування населення, екологічного захисту, біологічної етики та розвитку територій, що забруднені радіоактивними речовинами, повинні гарантувати об'єктивність інформаційних матеріалів, потреби та етичні інтереси населення з використанням каналів поширення інформації, котрі користуються найбільшою довірою населення.

3. Інформаційні структури необхідно організовувати на матеріальній базі місцевої соціальної інфраструктури, що надає населенню інформаційні послуги, або тих установ, котрі могли б узяти на себе таку функцію.

4. Об'єктивне забезпечення населення інформацією, екологічним захистом, розвитком територій, що забруднені радіоактивними речовинами, на засадах біологічної етики може бути досягнуто при створенні цілісної системи інформування, до якої максимально включені елементи місцевої соціальної інфраструктури, що надають населенню інформаційні послуги та забезпечують доступ до сучасних інформаційних технологій.

5. Функцію цілісної системи інформування, екологічного захисту та біоетичного розвитку можуть виконувати запропоновані Центри екологічного захисту, біологічної етики та розвитку територій, що створені в окремих населених пунктах на принципах і засадах Програми «ЮНЕСКО – Чорнобиль» і «Чорнобильської програми відродження та розвитку» ООН.

Список літератури

1. Аксьонова А. Чорнобильських хвороб стає все більше / А. Аксьонова // Надзвичайна ситуація. – 2012. – № 2. – С. 48–51.
2. Гарнець О.М. Інформаційні технології як фактори зміни життєдіяльності в кризових спільнотах / О.М. Гарнець // Інформаційні технології і засоби навчання : зб. наук. пр. Ін-ту засобів навчання АПН України. – К. : Атіка, 2005. – С. 65–75.
3. Кисельов М.М. Предмет та статус біологічної етики / М.М. Кисельов // Сучасні проблеми біоетики. – К. : Академперіодика, 2009. – С. 11–22.
4. Радіаційний стан на території 30-кілометрової зони відчуження у 2011 році / [С.І. Кіреєв, Б.О. Годун, Д.О. Вишневський та ін.] // Надзвичайна ситуація. – 2012. – № 4. – С. 25–36.
5. Оптимізація потоків інформаційного забезпечення населення при надзвичайних ситуаціях / [І.В. Кочін, В.Я. КікTENKO, П.І. Сидоренко та ін.] // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. пр. Запорізької медичної академії післядипломної освіти. – Запоріжжя, 2006. – Вип. 69. – С. 119–124.
6. Організація сучасної системи оповіщення населення України при надзвичайних ситуаціях / [І.В. Кочін, С.В. Гелдаш, В.М. Ільїна та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 162–166.
7. Кочін І.В. Сучасна парадигма соціально-гігієнічних досліджень повсякденної життєдіяльності та стану здоров'я населення / І.В. Кочін // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2012. – № 2–3(18–19). – С. 174–182.
8. Проблеми і потреби інформування населення забруднених радіоактивними речовинами територій / [І.В. Кочін, О.М. Акулова, П.І. Сидоренко та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 68–72.
9. Левчук І.П. Медицина катастроф. Курс лекцій : учеб. посіб. для мед. ВУЗов / І.П. Левчук, Н.В. Третьяков. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 240 с.
10. Назар П.С. Основи медичної етики / П.С. Назар, Ю.Г. Віленський. – К. : Здоров'я, 2002. – 344 с.
11. Сонкіна Г. Про заходи щодо реалізації загальнодержавної цільової програми захисту населення і територій від надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру на 2013–2017 роки / Г. Сонкіна // Надзвичайна ситуація. – 2012. – № 10. – С. 34–36.
12. Цушко І. Реабілітація уражених територій / І. Цушко // Надзвичайна ситуація. – 2012. – № 5. – С. 46–47.
3. Kyselov, M. M. (2009). Predmet ta status biologichnoi etyki [Object and the status of biological ethics]. *Suchasni problemy bioetyky*. Kyiv: Akadempriodyka, 11–22 [in Ukrainian].
4. Kireiev, S. I., Hodun, B. O., Vyshnevskiy, D. O., Hurin, O. S., Demianovich, V. O., Nikitina, T. I., et al. (2012) Radiatsiynyi stan na teritorii 30-kilometrovoi zony vidchuzhennia u 2011 rotsi [The radiation situation in the 30-kilometer exclusion zone in 2011 year]. *Nadzvychna situatsiia*, 4, 25–36 [in Ukrainian].
5. Kochin, I. V., KikTENKO, V. Ya., Sydorenko, P. I., Hud, T. M., Honcharenko, V. I., Kaliuzhnyi, S. V., et al. (2006). Optymizatsiia potokiv informatsiinoho zabezpechennia naseleennia pry nadzvychnykh situatsiiah [Optimization of the informatiynoe maintenance of the population in emergency situations]. *Aktualni putannia medychnoi nauky ta praktyky*. (issue 69), (pp. 119–124). Zaporizhzhia [in Ukrainian].
6. Kochin, I. V., Heldash, S. V., Illina, V. M., Sydorenko, P. I., Akulova, O. M., Haivolya, O. O., et al. (2010). Orhanizatsiia suchasnoi systemy opovishchennia naseleennia Ukrainy pry nadzvychnykh situatsiiah [Organization of a modern system of public notification of Ukraine in emergency situations]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 3, 162–166 [in Ukrainian].
7. Kochin, I. V. (2012). Suchasna paradyhma sotsialno-hihienichnykh doslidzhen povsiakdennoi zhuttediialnosti ta stranu zdorovia naseleennia [The current paradigm of social-hygienic studies of daily life activity and health status of the population]. *Skhidnoevropeiskiy zhurnal hromadskoho zdorovia*, 2–3(18–19), 174–182 [in Ukrainian].
8. Kochin, I. V., Akulova, O. M., Sydorenko, P. I., Vasylenko, V. M., Haivolya, O. O., Ilna, V. M., et al. (2014). Problemy i potreby informuvannia naseleennia zabrudnennykh radioaktivnyimi rечovynami terytorii [Problems and needs of inform of the population radioactive contaminated territories]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 2, 68–72 [in Ukrainian].
9. Levchuk, I. P., & Tretiakov, N. B. (2011). *Medicina katastrof. Kurs lekciy: uchebnoe posobie dlya medicinskikh VUZov* [Emergency Medicine. Lectures: Textbook for Medical Colleges]. Moscow: HEOTAR-Media. [in Russian].
10. Nazar, P. S., & Vilenkyi, Yu. H. (2002). *Osnovy medychnoi etyki* [Essentials of Medical Ethics]. Kyiv: Zdorovia [in Ukrainian].
11. Sonkina, H. (2012). Pro zahody shchodo realizatsii zahalnodержavnoi tsil'ovoi prohramy zakhystu naseleennia i terytorii vid nadzvychnykh situatsiy tekhnogennoho ta pryrodnoho harakteru na 2013–2017 roky [About measures for implement the national target program of population and territories from emergency situations of technogenic and natural character during the 2013–2017 years]. *Nadzvychna situatsiia*, 10, 34–36 [in Ukrainian].
12. Tsushko, I. (2012). Reabilitatsiia urazhenykh terytorii – individualnyi pidkhid [Rehabilitation of affected areas - individual approach]. *Nadzvychna situatsiia*, 5, 46–47 [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Кочін І.В., д. мед. н., професор, зав. каф. цивільного захисту та медицини катастроф, ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», академік Української академії оригінальних ідей, E-mail: zmaro@33zr.ua.
Акулова О.М., к. мед. н., доцент, каф. цивільного захисту та медицини катастроф, ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».
Сидоренко П.І., к. мед. н., директор, КБМК ім. Є.І. Мухіна, доцент, чл.-кор. Міжнародної кадрової академії, заслужений лікар України.
Василенко В.М., головний лікар, КУ «Обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» ЗОР.
Гайволя О.О., ст. викладач каф. цивільного захисту та медицини катастроф, ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».
Ільїна В.М., методист метод. каб. навчально-методичного центру цивільного захисту та безпеки життєдіяльності населення Запорізької області.
Гут Т.І., заступник директора, КБМК ім. Є.І. Мухіна
Шило І.Ф., ст. викладач каф. цивільного захисту та медицини катастроф, ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».
Трошин Д.О., к. мед. н., ст. викладач каф. цивільного захисту та медицини катастроф, ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Надійшла в редакцію 10.01.2013 р.



Изучение факторов, влияющих на распространенность острого одонтогенного остеомиелита среди жителей промышленного города Запорожья

¹ГЗ«Запорожская академия последипломного образования МЗ Украины»,

²Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: острый одонтогенный остеомиелит челюстей, лечебно-профилактическая стоматология, распространенность остеомиелита, промышленный город.

На степень выраженности стоматологических заболеваний влияют различные факторы, среди которых немаловажное значение имеют неблагоприятные показатели окружающей среды, в том числе определяемые условиями промышленных предприятий. С целью установления основных факторов, определяющих уровень распространенности острого одонтогенного остеомиелита в условиях промышленного города, проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, проходящих стационарное лечение по поводу данного заболевания. Установлено, что при постоянном мониторинге состояния стоматологического здоровья населения промышленного города основной причиной развития острого одонтогенного остеомиелита челюстей является поздняя обращаемость больных за стоматологической помощью. На фоне уменьшения числа трудоустроенных пациентов отмечается увеличение общего количества больных острым одонтогенным остеомиелитом, что свидетельствует о влиянии лечебно-профилактических мероприятий и плановых осмотров на производстве на распространенность болезни.

Вивчення факторів, що впливають на поширення гострого одонтогенного остеомиєліту серед мешканців промислового міста Запоріжжя

Н. Г. Баранник, С. Д. Варжапетян, І. В. Куропата, І. В. Бердюк, О. М. Манухіна

На ступінь вираженості стоматологічних захворювань впливають різні фактори, серед них важливе значення мають несприятливі показники довкілля, зокрема ті, що визначаються умовами промислових підприємств. З метою встановлення основних факторів, що визначають рівень поширеності гострого одонтогенного остеомиєліту в умовах промислового міста, здійснено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні з приводу цього захворювання. Встановили, що при постійному моніторингу стану стоматологічного здоров'я населення промислового міста основною причиною розвитку гострого одонтогенного остеомиєліту щелеп є пізнє звернення хворих по стоматологічну допомогу. На тлі зменшення кількості працевлаштованих пацієнтів відзначено збільшення хворих на гострий одонтогенний остеомиєліт, що свідчить про вплив лікувально-профілактичних заходів і планових оглядів на виробництві на поширеність хвороби.

Ключові слова: гострий одонтогенний остеомиєліт щелеп, лікувально-профілактична стоматологія, поширеність остеомиєліту, промислове місто.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The study of factors affecting acute odontogenic osteomyelitis prevalence among Zaporozhye citizens

N. G. Barannik, S. D. Varzhapetyan, I. V. Kuropata, I. V. Berduk, O. N. Manukhina

Aim. The article presents the results of retrospective analysis of patients' medical histories with acute odontogenic osteomyelitis of the maxillofacial department in Zaporozhye for 2009–2013.

Methods and results. As a result it was found that the average age of hospitalized patients with the disease is 37.0±12.7 years, the number of Zaporozhye citizens was 78%, 68.9% of them are working. Analysis has shown that the terms of appeal for dental care after first symptoms was 5.0±1.3 day, and in 78% of cases patients did not suffer.

Conclusion. There was an inverse relationship between the number of working patients hospitalized for acute odontogenic osteomyelitis of the jaws, the total number of hospitalizations and length of hospital stay.

Key words: Dental Focal Infection, Osteomyelitis, Jaw Diseases, Treatment, Preventive Dentistry, Longitudinal Studies, Urban Health.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Одной из наиболее актуальных проблем хирургической стоматологии по-прежнему остается проблема совершенствования методов и средств профилактики, диагностики и лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области [10]. Причину сохраняющегося высокого процента таких больных в общей структуре стоматологической заболеваемости некоторые авторы связывают с увеличением числа случаев развития атипично протекающих форм воспаления, развивающихся на фоне измененной реактивности орга-

низма и изменяющихся свойств микроорганизмов, постоянно приспосабливающихся к новым условиям [13].

На степень выраженности стоматологических заболеваний влияют различные факторы, среди которых немаловажное значение имеют неблагоприятные показатели окружающей среды, в том числе определяемые условиями промышленных предприятий [2].

В большинстве случаев (90–96%) этиологическим фактором воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области является одонтогенная инфекция [10].

Интенсивное развитие антибактериальной терапии, совершенствование методов профилактики кариеса зубов не привело к существенному снижению заболеваемости одонтогенной инфекцией. Так, удельный вес больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями составляет 10–20% от всех больных, обращающихся в стоматологические поликлиники, и 50% – от всех больных в структуре госпитализации в челюстно-лицевые стационары [9,12].

Результаты лечения больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями во многом зависят от ранней диагностики, объективной оценки тяжести состояния и оказания своевременной квалифицированной помощи [10].

Одним из методов изучения заболеваемости является анализ данных учета обращаемости населения за медицинской помощью. При определенных условиях изучение регистрационных данных обращаемости может рассматриваться как альтернатива проведению дорогостоящего эпидемиологического обследования [14]. Уровень заболеваемости населения по данным обращаемости в стоматологические лечебно-профилактические учреждения представляет большой интерес для планирования текущего и перспективного предоставления медицинской помощи [3], а уровень профилактики заболеваний является одним из показателей характера и уровня общественно-экономических, политических, научно-технических условий в стране [1].

Из множества причин, приводящих к нарастанию острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, выделяют ослабление планомерной работы по профилактике основных стоматологических заболеваний, ухудшение материально-технической базы стоматологии, снижение уровня жизни населения, а также меняющееся экологическое влияние на здоровье человека [8].

Цель работы

Установить основные факторы, определяющие уровень распространенности острого одонтогенного остеомиелита в условиях промышленного города.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, прошедших стационарное лечение в период 2009–2013 гг. по поводу острого одонтогенного остеомиелита челюстей в отделении челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии КУ «ГКБЭ и СМП Запорожья» (клиническая база ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины»). Для регистрации и обработки данных учитывали такие критерии: диагноз, возраст, пол, причина заболевания, место проживания, продолжительность пребывания в стационаре (койко-день), занятость, проводимое лечение.

Результаты и их обсуждение

В период 2009–2013 гг. в челюстно-лицевое отделение ГКБЭ и СМП г. Запорожья госпитализировали 482 больных острым одонтогенным остеомиелитом (ООО): 255 (52,9%) мужчин и 227 (47,1%) женщин. Поражение нижней челюсти отмечено в 85% случаев.

Анализ показал, что в 61% случаев остеомиелит сопровождался гнойно-воспалительными осложнениями в виде поднадкостничных абсцессов (35,7%), абсцессов (15,1%) и воспалительных инфильтратов (2,3%) околоче-

люстных мягких тканей, флегмон (7,9%) клетчаточных пространств челюстно-лицевой области.

Средний возраст госпитализированных по поводу острого одонтогенного остеомиелита за исследуемый промежуток времени составил $37,0 \pm 12,7$ года. Полученные показатели сходны с данными специализированной литературы, где средний возраст пациентов с аналогичным диагнозом находится в пределах $32,5 \pm 11,2$ года [6]. Из 482 больных 376 (78%) – жители Запорожья, из них 259 (68,9%) – работающие, в основном, занятые на производстве.

По данным медицинской литературы, наибольшее число периодонтитов (31,3% – у мужчин) и пульпитов (55% – у мужчин, 33% – у женщин) отмечают в возрасте 35–39 лет. В возрастной группе от 40 до 44 лет как у мужчин, так и у женщин установлено наименьшее значение данных показателей. В возрасте до 39 лет потеря зубов вследствие осложненного кариеса обнаружена у 60% пациентов (по данным стоматологических поликлиник), а в группе лиц старше 50 лет – у 100% [3]. Следовательно, можно предположить, что вероятность развития одонтогенного остеомиелита уменьшается с возрастом.

Проведение плановых врачебных осмотров, в том числе санация полости рта, являются одним из основных методов профилактики стоматологических заболеваний среди работников предприятий. Несмотря на то, что для более чем 70% лиц трудоспособного возраста с наиболее устойчивым уровнем доходов доступны услуги не государственных стоматологических структур [11], в нашем исследовании основная часть работающих пациентов (94,6%), госпитализированных с ООО, проходили лечение в заводских и государственных лечебных учреждениях г. Запорожья. Это, возможно, связано с особым социально-экономическим составом промышленного города.

Во всех проанализированных историях болезней (100%) этиологическим фактором являлся очаг одонтогенной инфекции. Более 68% больных в анамнезе отмечали неоднократный отказ от удаления дистопированных и пораженных кариесом третьих моляров, а 51,5% – от посещения хирурга после направления лечащего стоматолога. В анамнезе историй болезней зубы нижней челюсти в 3,4 раза чаще, чем верхней отмечены как причина развития острого одонтогенного остеомиелита. В 28% случаев в лечебной документации «причинный» зуб не был отмечен. Наиболее часто в качестве «причинных» указаны 38, 48 (25,1%); 36, 46 (15,1%); 37, 47 (14,1%) зубы. До госпитализации были удалены 14,9% «причинных» зубов.

Анализ показал, что у 293 (97,6%) пациентов, занятых на производстве, «причинные» зубы были ранее лечены, что указывает на своевременность санации полости рта. Этот показатель у неработающих жителей города составил всего 35,5% (27 больных). На наш взгляд, превалирование среди пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом трудоустроенных жителей города (около 79%) нельзя считать объективным показателем низкого уровня и неэффективности лечебной и профилактической работы заводских стоматологических кабинетов и государственных поликлиник. Некоторые авторы отмечают, что патологические изменения периапикальных

Таблица 1

Распределение больных с острым одонтогенным остеомиелитом по продолжительности пребывания в стационаре в период с 2009 по 2013 г.

Койко-день	Годы исследования					Всего n=482
	2009 n=88	2010 n=84	2011 n=96	2012 n=104	2013 n=110	
	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%
До 7	17/19,3	23/27,3	61/63,5	55/52,9	58/52,72	214/44,4
От 7 до 14	53/60,2	49/58,3	25/26	42/40,4	48/43,663	217/45
Больше 14	18/20,5	12/14,2	10/10,4	7/6,7	4/3,6	51/10,6

тканей на внутриротовых рентгенограммах устанавливаются даже при качественной obturации корневых каналов [4,5], а потеря зубов после качественного эндодонтического лечения составляет более 15% в течение 8 лет [7].

Несмотря на постоянный мониторинг состояния здоровья работников предприятий, отмечена поздняя их обращаемость за стоматологической помощью (через $5,0 \pm 1,3$ дня после появления первых симптомов остеомиелита), что является, на наш взгляд, одной из основных причин развития одонтогенных осложнений.

В среднем койко-день больных ОО в 2009 г. составил $11,0 \pm 0,6$ суток, в 2013 г. – $7,0 \pm 0,3$ (табл. 1).

Динамическое уменьшение сроков пребывания в стационаре больных острым одонтогенным остеомиелитом в период исследуемых 5 лет происходило на фоне снижения числа работающих больных ОО от 68,9% в 2009 г. до 56,1% в 2013 г. (рис. 1).

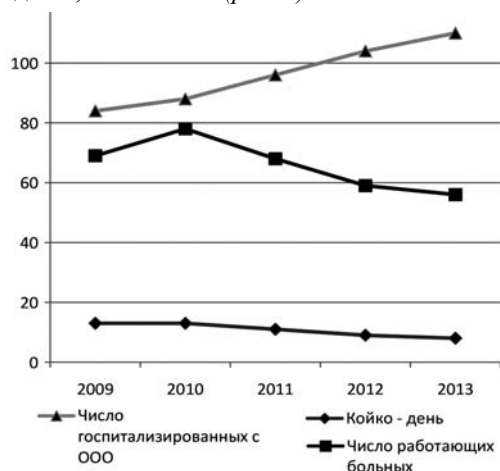


Рис. 1. Изменение показателей койко-дня, общего числа госпитализированных с ОО и количества трудоустроенных пациентов в 2009–2013 гг.

Таким образом, в 2013 г. около половины госпитализированных в челюстно-лицевое отделение по поводу ОО не получали материальной компенсации по месту работы, были без листа временной нетрудоспособности, что могло послужить причиной раннего ухода больных из стационара. О необходимости и эффективности проведения профилактической работы и плановой стоматологической санации полости рта работникам предприятий указывает факт, что с уменьшением числа работающих пациентов с ОО отмечено увеличение количества госпитализированных с 84 больных в 2009 г. до 110 пациентов в 2013 г.

Основные жалобы при госпитализации: боль в «причинном» зубе (34,2%), боль и припухлость лица на

стороне поражения челюсти (68,5%). Боль при глотании отмечали 25,3% тех, кто обратился в стационар.

В 78% случаев общее состояние больных не страдало, а местная симптоматика не соответствовала характерной клинике острого одонтогенного остеомиелита. Температура сохранялась в пределах $37,0-37,5^{\circ}\text{C}$. Данные медицинской литературы указывают на преобладание у современного человека именно гипозергического типа острого остеомиелита челюстной, связанного с общей депрессией механизмов иммунного ответа, вызванного как стрессом, так и использованием современных антибиотиков [10]. Изменения показателей крови отмечено при наличии гнойных осложнений основного заболевания и выражались в увеличении показателей нейтрофильных лейкоцитов до $12-15 \times (10^9/\text{л})$ – в 35% случаев в повышении СОЭ до $15-36$ мм/час. Изменений показателей мочи не было.

Благоприятное течение болезни могло послужить причиной позднего направления лечащим врачом больных с острым одонтогенным остеомиелитом в стационар: 82,5% госпитализированы после многодневных (3–4 дня) попыток лечения периодонтита «причинного» зуба или проведения консервативного лечения воспалительных очагов околочелюстных тканей в амбулаторных условиях.

При изучении структуры назначения лекарственных препаратов в челюстно-лицевом отделении пациентам с острым одонтогенным остеомиелитом установлено, что противомикробные средства назначены в 100% случаев. Среди антибактериальных препаратов лидировал метрогил (69,5%) – препарат бактерицидного действия относительно широкого спектра анаэробных микроорганизмов, эффективен в отношении простейших и некоторых грамположительных бактерий. Препарат метрогил назначали как отдельно, так и в комбинации с другими антибиотиками (в 89% случаев), в том числе цефтриаксон + метрогил (40%), линкомицин + метрогил (20%), линкомицин + цефтриаксон + метрогил (3,9%); на втором месте цефтриаксон (в 22,9%) случаев, на третьем – линкомицин (15,2%). Использованы также аугментин, гентамицин, сульбактамс, цифран, цефазолин, флемоксин С, амикацин и грамокс Д – детям до 12 лет.

Выводы

Ретроспективный анализ медицинской документации челюстно-лицевого отделения промышленного города Запорожья показал, что на фоне уменьшения трудоустроенных пациентов отмечается увеличение общего числа больных острым одонтогенным остеомиелитом, что указывает на влияние лечебно-профилактических мероприятий и плановых осмотров на производстве на распространенность болезни.

В условиях постоянного мониторинга за состоянием стоматологического здоровья населения промышленного города основной причиной развития острого одонтогенного остеомиелита челюстей является поздняя обращаемость больных за сто-

матологической помощью.

Гипоэргический тип остеомиелита, который установили у 73% больных, является одной из причин позднего направления пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом в стационар.

Список литературы

1. Боровский Е.В. *Терапевтическая стоматология* / Е.В. Боровский. – М.: МИА, 2011. – С. 755.
2. Васильева Т.В. Профилактика стоматологических заболеваний у рабочих, связанных с кондитерским производством : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. по спец. 14.01.14 «Стоматология» / Т.В. Васильева. – М., 2005. – 28 с.
3. Вишняков Н.И. Изучение заболеваемости кариесом зубов по данным обращаемости населения за стоматологической помощью / Н.И. Вишняков, Е.О. Далов, Н.В. Прозорова // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. – 2007. – Сер. 11. – Вып. 4 – С. 133–142.
4. Вещева Ю.Г. Экспертный анализ ошибок и осложнений эндодонтического лечения (медико-правовые аспекты) : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. по спец. 14.01.24 «Судебная медицина» : 14.01.14 «Стоматология» / Ю.Г. Вещева. – М., 2005. – 23 с.
5. Гулюк А.Г. Информативность внутривитальной рентгенограммы при хронических одонтогенных гайморитах / А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян, О.А. Фаренюк // *Медицинский вестник Эребуни (Ереван)*. – 2013. – № 2. – С. 50–57.
6. Козин Д.В. Оценка клинико-экономических аспектов фармакотерапии одонтогенного остеомиелита с применением методов частотного и ABC/VEN – анализ / Д.В. Козин, О.П. Родина, И.Я. Моисеева // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2011. – № 2(18). – С. 153–159.
7. Миш К. Ортопедическое лечение с опорой на дентальные имплантаты : пер. с англ. / К. Миш. – М.: Рид Элсивер, 2010. – С. 22–23.
8. Мосиенко Е.М. Влияние экологического состояния промышленного города на течение одонтогенных воспалительных заболеваний : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. по спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.М. Мосиенко. – М., 2009. – 23 с.
9. Робустова Т.Г. Одонтогенные воспалительные заболевания / Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 2006. – 664 с.
10. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии : учеб. пособ. / А.А. Тимофеев. – 5-изд., перераб. и доп. – К.: Червона Рута-Туре, 2012. – С. 184–187.
11. Федосеев А.Я. Изучение особенностей обращаемости населения за стоматологической помощью в коммерческие структуры : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. по спец. 14.01.14 «Стоматология» / А.Я. Федосеев. – М., 2005. – 25 с.
12. Хирургическая стоматология : учеб. для студ. / [В.В. Афанасьев, М.Р. Абдусаламов, В.В. Богатов и др.] ; под ред. В.В. Афанасьева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 879–880.
13. Шулаков В.В. Параллели клинических проявлений одонтогенных гнойных воспалительных заболеваний и доминирующих этиопатогенетических факторов / В.В. Шулаков, В.Н. Царёв, А.А. Бирюлёв // *Институт Стоматологии*. – 2007 – № 4(37). – С. 68–69.
14. *Planning oral health services: WHO Offset Publication N 53*. Geneva, 1980. – 49 p.
1. Borovskij, E. V. *Terapevticheskaya stomatologiya* [Preventive dentistry]. Moscow: MIA. [in Russian].
2. Vasil'yeva, T. V. (2005) *Profilaktika stomatologicheskikh zabolovanij u rabochikh, svyazannykh s konditerskim proizvodstvom* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Prevention of dental diseases in workers associated with the production of confectionery] [published in Russian] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
3. Vishnyakov, N. I., Danilov, E. O., Prozorova, N. V. (2007) *Izuchenie zabolavaemosti kariesom po dannym obrashhaemosti naseleniya za stomatologicheskoy pomoshhyu* [Study of caries morbidity in accordance with appealability of population for dental medical care]. *Vesnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, 11(4), 133-142. [in Russian].
4. Veshheva, Yu. G. (2005) *E'kspertnyy analiz oshibok i oslozhneniy endodonticheskogo lecheniya (mediko-pravovyye aspekty)* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Expert analysis of errors and complications of endodontic treatment (medical and legal aspects)]: [published in Russian] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
5. Gulyuk, A. G., Varzhapetyan, S. D., & Farenjuk, O. A. (2013) *Informativnost' vnuritrotovoj dentalnoj rentgenogrammy pri khronicheskikh odontogennykh gaymoritakh* [The informative value of the method of intraoral X-ray of the teeth in chronic odontogenic sinusitis] *Medicinskij vestnik Erebuni*, 2, 50-57. [in Armenia].
6. Kozin, D. V., Rodina, O. P., & Moiseeva, I. Ya. (2011) *Ocenka kliniko-ekonomicheskikh aspektov farmakoterapii odontogennogo osteomieliita s primeneniem metodov chastotnogo i ABC/VEN – analizov* [Evaluation of clinical-economic aspects of pharmacotherapy odontogenic osteomyelitis using methods of frequency and ABC / VEN - analyzes] *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij* [in Russian].
7. Mish, K (2010) *Ortopedicheskoe lechenie s oporoy na dentalnye implantanty* [Orthopaedic treatment relying on dental implants] Moscow: Rid Elsvier. [in Russian].
8. Mosienko, E. M. (2009) *Vliyaniye e'kologicheskogo sostoyaniya promishlennogo goroda na techenie odontogennykh vospalitelnykh zabolovaniy* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Influence of the ecological state of the industrial city for a odontogenic inflammatory diseases]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
9. Robustova, T. G. (2006) *Odontogennyye vospalitel'nyye zabolovaniya* [Odontogenic inflammatory diseases] Moscow: Medicina. [in Russian].
10. Timofeev, A. A. (2012) *Rukovodstvo po chelyustno-licevoj khirurgii i khirurgicheskoy stomatologii* [Guidelines for maxillofacial surgery and surgical dentistry] Kyiv: Chervona Ruta-Ture. [in Ukrainian].
11. Fedoseev, A. Ya. (2009) *Izuchenie osobennostey obrashhaemosti naseleniya za stomatologicheskoy pomoshhyu v kommercheskie struktury* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Study of features of negotiability of the population for dental care in commercial structures]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
12. Aphanas'iev, V. V., Abdusalamov, M. R., Bogatov, V. V., et al. (2010) *Khirurgicheskaya stomatologiya* [Surgical dentistry]. Moscow: GOETAR-Media. [in Russian].
13. Shulakov, V. V., Caryov, V. N., & Biryulyov, A. A. (2007) *Paralleli klinicheskikh proyavlenij odontogennykh zabolovanij i dominiruyushchikh e'tiopatogenicheskikh faktorov* [Parallels the clinical manifestations of odontogenic purulent inflammatory diseases and dominant factors etiopathogenetic] *Institut stomatologii*, 4(37), 68-69. [in Russian].
14. (1980) *Planning oral health services: WHO Offset Publication N 53*. Geneva.

Сведения об авторах:

Баранник Н.Г., д. мед.н., профессор, зав. каф. хирургической и терапевтической стоматологии, ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».
Варжапетян С.Д., ассистент каф. хирургической и терапевтической стоматологии, ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины»,
E-mail: suren-wargapetyan@rambler.ru.
Куропата И.В., магистр каф. хирургической и терапевтической стоматологии, ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».
Бердюк И.В., д. мед.н., профессор каф. общей и специальной стоматологии, ЗГМУ.
Манухина О.Н., к. мед. н., доцент каф. хирургической и терапевтической стоматологии, ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

Надійшла в редакцію 27.03.2014 р.



Б. О. Варинський

Розвиток ВЕРХ-МС як методу оцінювання чистоти і підтвердження молекулярної маси нових біоактивних речовин

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: рідинна хромато-мас-спектрометрія, одноквадрупольний мас-аналізатор, чистота нових біоактивних речовин.

Для відтворення та розробки умов визначення чистоти та молекулярної маси нових біологічно активних сполук необхідно узагальнити інформацію щодо цього питання. Мета роботи – підсумувати відомості про розвиток рідинно-мас-спектрометричних методів з одноквадрупольними мас-аналізаторами при дослідженні чистоти та визначенні молекулярної маси сполук, що є потенційними лікарськими речовинами, для подальшого використання цих даних під час оптимізації методик в лабораторії рідинної хроматографії та мас-спектрометрії. Здійснили аналіз джерел фахової літератури, котрі присвячені оцінюванню чистоти і структури нових біоактивних речовин за допомогою ВЕРХ-МС з одноквадрупольними аналізаторами. У результаті описали основні етапи розвитку рідинної хромато-мас-спектрометрії відкритого доступу для дослідження чистоти й визначення молекулярної маси нових речовин, потенційних лікарських засобів.

Развитие ВЭЖХ-МС как метода оценки чистоты и подтверждения молекулярной массы новых биоактивных веществ

Б. А. Варинский

Для воспроизведения и разработки условий определения чистоты и молекулярной массы новых биологически активных соединений необходимо обобщить информацию относительно данного вопроса. Цель работы – подытожить сведения о развитии жидкостно-масс-спектрометрических методов с одноквадрупольными масс-анализаторами при исследовании чистоты и определении молекулярной массы соединений, потенциальных лекарственных средств, для дальнейшего использования этих данных при оптимизации методик в лаборатории жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Проанализировали источники специализированной литературы, посвященной оценке чистоты и структуры новых биоактивных веществ с помощью ВЭЖХ-МС с одноквадрупольными анализаторами. В результате описали основные этапы развития жидкостной хромато-масс-спектрометрии открытого доступа для исследования чистоты и определения молекулярной массы новых веществ, потенциальных лекарственных средств.

Ключевые слова: жидкостная хромато-масс-спектрометрия, одноквадрупольный масс-анализатор, чистота новых биоактивных веществ.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The development of HPLC-MS as a method of purity assessment and confirmation the molecular mass of new bioactive compounds

B. A. Varynskyi

Aim. The analysis of the literature addressing the assessment of the purity and confirmation of the structure of new bioactive compounds by HPLC-MS with single quadrupole has been done.

Conclusion. The main stages in the development of open access liquid chromatography-mass spectrometry to purity research and determination of molecular weight of new substances that are potential drugshavebeen described.

Key words: Liquid Chromatography, Mass Spectrometry, Single Quadrupole Mass Analyzer, Bioactive Substances.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

На початку 1990-х років ВЕРХ-МС системи були автоматизовані і поліпшені для характеристики структури синтезованих лікарських речовин. Мас-спектрометри ставали стабільнішими і зручнішими в експлуатації. Цей період характеризується створенням мікропроцесорного контролю, робасної іонної оптики, детекторів, надійних автосамплерів, а також ВЕРХ-МС інтерфейсу, що зробило можливим автоматичний запис спектрів довгих послідовностей серій зразків. Схема одноквадрупольного мас-спектрометричного детектора наведена на рис.1.

Зважаючи, що за результатами ВЕРХ-МС можна визначати не тільки чистоту, але й молекулярні маси всіх компонентів, цей метод широко застосовують при підтвердженні структури синтезованих продуктів, він відповідає вимогам і потребам хіміків-синтетиків, які



Рис. 1. Схема мас-спектрометричного детектора.

працюють у галузі створення нових лікарських засобів. Це зумовило широке розповсюдження і збільшення доступності мас-спектрометрії на початку 1990-х рр. [1]. У 1995 р. у лабораторіях фармацевтичної компанії Пфайзер мас-спектрометри сканували більше ніж 100000 зразків на рік.

Одним із важливих нововведень було використання автосамплерів, які вперше з'явилися у газовій хромато-мас-спектрометрії, даючи змогу аналізувати багато серій зразків за стандартних умов [3].

Нині в рутинному аналізі субстанцій синтезованих біологічно активних речовин під час рідинної хромато-мас-спектрометрії використовують автосамплери та пристрої доставки розчинника для перенесення розчинних зразків у камеру іонізації як під час прямого введення зразка в потік (проточно-інжекційний аналіз (ПІА)), так і після хроматографічного розділення. Ці технологічні нововведення привернули увагу фармацевтичної промисловості, що виробляє величезну кількість нових хімічних сполук. Вимірювання молекулярних мас є найпростішою технікою для підтвердження структури. Єдине число (молекулярна маса) дозволяє прийняти або відкинути передбачувану структуру. Хімік здатний спостерігати, що передбачена зміна маси має місце від вихідної сировини до кінцевих продуктів. Це надає достатній аргумент на користь успішного синтезу для проведення наступного синтетичного кроку [1]. Вивчення фрагментації, що викликана зіткненнями, дає змогу також отримати додаткову інформацію про структуру синтезованих сполук.

Для швидкого визначення молекулярної маси першими пошорились системи проточно-інжекційного аналізу з мас-спектрометричною детекцією (ПІА-МС) (рис.2), а потім набули популярності системи відкритого доступу, котрі засновані на високоефективній рідинній хроматографії з мас-спектрометричною детекцією (ВЕРХ-МС) (рис.3).

У Запорізькому державному медичному університеті (ЗДМУ) здійснюють цілеспрямований синтез і систематичний пошук сполук, що мають різноманітну біологічну активність. Відстеження чистоти та структури цих речовин є дуже важливим завданням. Для відтворення та розробки умов визначення чистоти та молекулярної маси нових біологічно активних сполук необхідно було узагальнити інформацію, що стосується вказаної тематики.

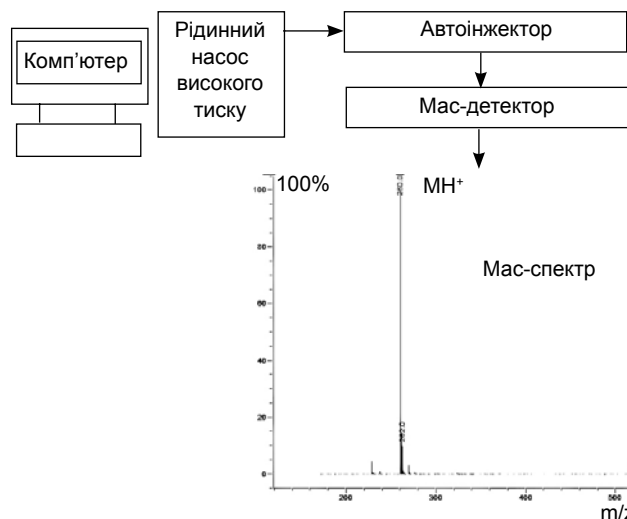


Рис. 2. Схема МСВД на основі проточно-інжекційного аналізу та мас-спектрометричного детектора.

Мета роботи

Узагальнити дані про розвиток рідинно-мас-спектрометричних методів з одноквадрольними мас-аналізаторами під час дослідження чистоти та визначення молекулярної маси сполук, що є потенційними лікарськими речовинами, для використання цих даних надалі при оптимізації методик у лабораторії рідинної хроматографії та мас-спектрометрії ЗДМУ.

ПІА-МС системи. У роботах Pulleni співавт., а також Taylor і співавт. на початку 1990-х рр. запропоновано концепцію мас-спектрометрії відкритого доступу (МСВД), тобто простої у використанні, уніфікованої мас-спектрометрії [1,2]. Спочатку розроблена як метод, що дає змогу розробникам нових лікарських засобів отримати безпосередній доступ до аналітичних технологій контролю якості, нині використовується в рутинних дослідженнях передусім у комбінаторній хімії. Вона суттєво знизила час, що необхідний для розробки схем

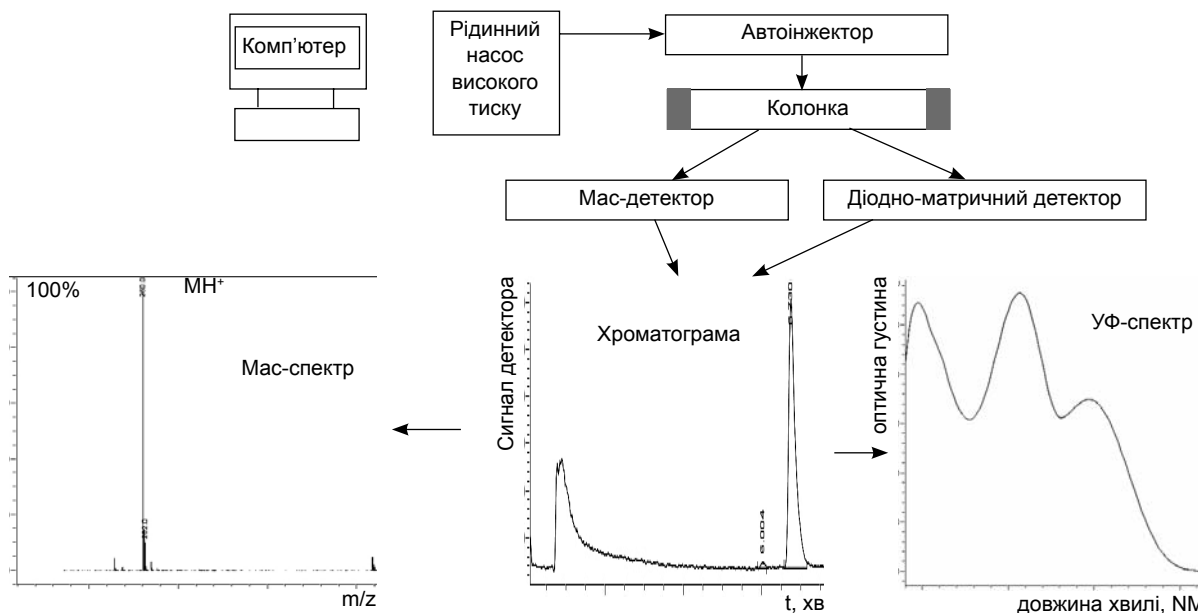


Рис.3. Схема МСВД на основі високоефективної рідинної хроматографії – діодно-матричного детектора та мас-спектрометричного детектора.

синтезу. МСВД надає хімікам можливість негайного коригування умов синтезу.

Новий підхід повністю витісняє тонкошарову хроматографію, яку використовували для підтвердження повноти перетворення вихідних сполук на кінцевий продукт [1].

Pullen і співавт. [1] описали систему МСВД (ПІА-МС) – без хроматографічної колонки, котра заснована на іонізації в термоспреї (ТС) (Trio-1000 спектрометр (ТС/МС), Fisons), у тому числі на основі хімічної іонізації пучком молекул (ХІПМ) аміаку при атмосферному тиску в двохваріантах: Trio-1000 спектрометр (ХІПМ/МС), Fisonsi HP-5989 (ХІПМ/МС), Hewlett-Packard.

Taylor і співавт. [2] запропонували альтернативну систему МСВД (ПІА-МС) без хроматографічної колонки, в якій використаний насос для високоефективної рідинної хроматографії, автосамплер із зовнішньою каруселлю (HP1050, Hewlett-Packard, DE), одноквадрупольний мас-спектрометр із ХІАТ під управлінням програмного забезпечення VG OpenLynx (Fisons Instruments, UK). Температура випарника ХІАТ дорівнює 420°C, тиск газу на небулайзері – 4.13×10^5 Па. Маса зразка становила від 1 до 100 мкг. Його поміщали у 2 мл віалу і додавали 1 мл розчинника. Зазвичай використовували такі розчинники, як метанол, вода, ацетонітрил, хоча, якщо необхідно, може бути використаний метилен хлорид, диметилсульфоксид, хлороформ. Рухома фаза – метанол при швидкості потоку 0,5 мл/хв. Обсяг введеної проби – 5 мкл. Загальний цикл аналізу – близько 4 хвилин. Запропонована система дала можливість протягом 8 годин аналізувати 112 зразків.

У процесі удосконалення умов іонізації у відзначеній роботі дослідили майже 60 зразків за допомогою термоспрею, електроспрею (ЕСІ) і хімічної іонізації при атмосферному тиску (ХІАТ). Показано, що ХІАТ генерує молекулярний іон із більшою інтенсивністю, меншою фрагментацією, більшим відношенням сигнал-шум, ніж при використанні ТС. Більше того, ХІАТ утворив молекулярні іони для всіх зразків, що проаналізували, за винятком трьох пептидів. На противагу цьому майже 30% найбільш термолабільних зразків не утворювали молекулярних іонів у режимі терморозпилювальної іонізації. ЕСІ передбачає більш м'яку іонізацію, ніж ХІАТ і дає інформацію про молекулярну масу пептидів. Однак спектри ЕСІ характеризуються утворенням багатозарядних іонів і більшим хімічним фоном, ніж ХІАТ спектри. Оскільки більшість сполук, які автори роботи отримали в лабораторії, утворювали інтенсивні молекулярні іони з допомогою ХІАТ, дослідники обрали цей вид іонізації як основний.

ВЕРХ-ДМД-МС системи. Наступний крок – використання ВЕРХ-МС як МСВД. Діодно-матричний детектор (ДМД), запропонували як додатковий.

Такий підхід детально описали й обґрунтували Mallis і співавт. (2002) [4]. Цей метод включав ПІА-МС (1 хв), швидкий градієнт ВЕРХ-МС (3,5 хв), повільний градієнт (14 хв) і метод фрагментації (дисоціації, що викликана зіткненнями – ДВС). Система дає можливість аналізувати до 200 зразків щодня. Усі мас-спектри отримали з використанням одноквадрупольного спектрометра ЕСІ-МС (Micromass, Waters). Напруга на фрагментаторі – 25 вольт. При використанні ДВС – 60 вольт. Інтервал

сканованих m/z є 140–1000, із перемиканням полярностей. Програмне забезпечення було Masslynx version 3.5 у поєднанні з OpenLynx. ВЕРХ інструмент – WatersAlliance з автосамплером, діодно-матричний детектор Model 996 (ДМД). Сканування здійснювали від 210 до 400 нм. Використали дільник потоку між ДМД і МСД – 1:1. Колонка – WatersXTerra MS C18, 50×2.1 ; розмір частинок сорбента – 5 мкм. Температура колонки становила 45°C. Рухому фазу отримали змішуванням 0,1% мурашиної кислоти у воді (А) і 0,1% мурашиної кислоти в ацетонітрилі (В). Обсяг введеної в автосамплер проби – 5 мкл. Для повільного градієнта використовували 10 мкл. Здійснювали автоматичне перемикання між ПІА і ВЕРХ. Зразок масою 0,1 мг розчиняли в суміші ДМСО, метанол, ацетонітрил 1:4:5 в 1 мл. Отриманий розчин в концентрації 0,1 мг/мл переносили у віалу об'ємом 2 мл.

Необхідність використання діодно-матричного детектора пояснюється тим, що деякі неполярні сполуки важко іонізуються в ЕСІ.

Автори показали, що з 1998 до 2001 р. використання ПІА-МС значно зменшилось, а кількість аналізів із використанням ВЕРХ-МС збільшилась у 25 разів. Незважаючи на те, що ПІА-МС є найшвидшим методом, він має важливий недолік: спостерігають ефект іонного пригнічення. При використанні ВЕРХ-МС при градієнтному елюванні іонні сполуки елюються в мертвому об'ємі і не заважають подальшому аналізу речовин.

ВЕРХ-ДМД-ХАД-ДСР-МС системи. Molina-Martin [5] і співавт. у 2005 р. описали систему, що поєднує ВЕРХ-ДМД-ХАД (хемілюмінесцентний азотний детектор)-ДСР (детектор по світлорозсіюванню)-МС для автоматизованого ортогонального поділу домішок лікарських речовин та основних компонентів. Ця система запропонована для оцінювання чистоти і визначення молекулярної маси сполук. У лабораторії авторів аналізують тисячі хімічно різних речовин. Традиційно ці дослідження здійснюються в кислому середовищі із трифтороцтовою або мурашиною кислотою, аби запобігти взаємодії аналіту з силанольними групами стаціонарної фази й іонізувати його для отримання позитивно заряджених іонів для мас-спектрометричної детекції. Однак низькі значення рН мобільних фаз забезпечують не кращі хроматографічні характеристики (передусім через малий час утримування) для основних сполук, які є найбільш численними лікарськими речовинами. Високі значення рН прийнятні для колонок, які отримують за новими технологіями. Автори виявили, що комбінування низьких і високих рН рухомої фази зменшує ризик неправильного оцінювання чистоти синтезованих сполук. У роботі обговорена можливість використання сигналу хемілюмінесцентного азотного детектора для об'єктивного кількісного оцінювання чистоти (абсолютне оцінювання чистоти), а також використання капілярного електрофорезу як додаткової можливості для оцінювання чистоти синтезованих сполук [5].

Хроматографічне розділення виконано на хроматографі Agilent HP1100, що оснащений бінарним насосом, термостатом колонок, ДМД. УФ-детекцію здійснювали при 214 нм. Після ДМД виробляли розподіл потоку між ХАД-ДСР-МС-детекторами. Використовували Agilent 1100 автосамплер, що розрахований на 100 віал або на

96-лунковий планшет. Також використаний Gilson 215 автосамплер високої ємності. Мас-спектри реєстрували на одноквадрупольному мас-детекторі з іонізацією в електроспрєї. Вимірювання проводили одночасно в позитивному і негативному режимі іонізації. Управління системою та аналіз здійснювали з використанням HP Chemstation (Agilent technologies). Детектор зі світлорозсіювання – PL-EMD (PolymerLaboratories, UK). Хемілюмінесцентний азотний детектор – CLND 8060 (AntekInstruments, USA). Аналітичні колонки – Kromasil C18 (Hi-Chrom), Discovery C18 (Supelco) – для використання в кислих середовищах, XTerra MS C18 (Waters) із розміром частинок сорбенту 5 мкм. Рухомі фази з кислим середовищем утворювались змішуванням води (розчинник А) та ацетонітрилу і метанол (розчинник В), обидва містять 0,1% мурашиної кислоти і 0,05% трифтороцтової кислоти. Для лужної рухомої фази використали 10 мМ гідрокарбонат амонію (NH₄HCO₃, розчинник А), котрий доведений до рН=9 за допомогою гідроксиду амонію та ацетонітрилу (розчинник В). Детектор зі світлорозсіювання необхідний для сполук, які давали слабкі сигнали або сигнали, що відсутні на ДМД і МСД.

Нещодавно була опублікована робота [6] з описом надвисокоєфективної рідинної хроматографічної системи з ДМД, ДСР, МС для оцінювання чистоти і підтвердження молекулярної маси синтезованих сполук, потенційних лікарських засобів. Статтю запропонували фахівці компанії Agilent Technologies як методичні рекомендації для використання обладнання компанії. Описаний одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6130, ДМД Agilent 1260 Infinity, ДСР Agilent 1260 Infinity. Градієнтне елюювання здійснювали протягом 7 хвилин на 1,8 мкм колонках Agilent Zorbax EclipsPlus C18, 4.6×100 мм. Термостатували колонку при 40°C. Елюенти готували змішуванням води та ацетонітрилу з 0,1% мурашиної кислоти. Швидкість потоку – 1 мл/хв. ДМД використовували при 210, 254 і 280 нм для виявлення домішок. Зразок розчиняли в 100% метанолі. Обсяг введеної в інжектор проби – 10 мкл. Проводили розподіл потоку між ДСР і МСД. Напруга на фрагментові – 90 В. Тиск на небулайзері – 15 psig. Сканували m/z від 50 до

950. Для опрацювання даних запропонована програма Analytical Studio Reviewer B.02.01.

Цей метод дає змогу, по-перше, підтвердити наявність передбачуваної структури, по-друге, оцінити чистоту синтезованих сполук.

Висновки

Проаналізували розвиток чинних рідинних мас-спектрометричних систем відкритого доступу, які використовують для перевірки чистоти та встановлення молекулярної маси речовин, що мають біологічну активність і можуть бути перспективними лікарськими речовинами.

Наведені параметри конфігурації цих систем. Показана еволюція від МС систем проточно-інжекційного аналізу до МС систем на основі високоєфективної рідинної хроматографії з додатковими детекторами (рис. 4, табл. 1).

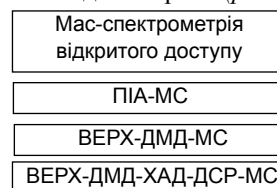


Рис. 4. Розвиток мас-спектрометрії відкритого доступу (МСВД).

Таблиця 1

Конфігурація систем МСВД			
Сорбент колонки, розмір частинок	Іонне джерело	Додаткові детектори	Посилання
-	ТС, ХІПМ	-	[1]
-	ХІАТ	-	[2]
C18; 5 мкм	ЕСІ	ДМД	[5]
C18; 5 мкм	ЕСІ	ДМД, ХАД, ДСР	[6]
C18; 1,8 мкм	ЕСІ	ДМД, ДСР	[7]

Наведені переваги та недоліки цих систем. Обґрунтували переваги ВЕРХ-МС систем перед ПІА-МС. Показана мета використання додаткових детекторів.

Перспективи подальших досліджень. Про дані, що наведені, використовуємо для створення підходів до оптимізації ВЕРХ-МС методик, які застосовуються в ВЕРХ-МС лабораторії ЗДМУ для дослідження речовин, потенційних лікарських засобів, а також для визначення складу сировини та напівпродуктів синтезу.

Список літератури

1. Pullen, F. S., Kerkins, G. L., Burton, K. I., Ware, R. S., Teague, M. S., & Kiplinger, J. P. (1995) Putting Mass Spectrometry in the Hands of the End User. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, – 1995. – Vol. 6. – № 5. – P. 394–399.
2. Taylor L.C.E. Open Access Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry for Routine Sample Analysis / L.C.E. Taylor, R.L. Johnson, R. Raso // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* – 1995. – Vol. 6. – № 5. – P. 387–393.
3. Brune C. New instrumentation in mass spectrometry / C. Brune // *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* – 1982. – Vol. 45. – P. 51.
4. Open-access liquid chromatography/mass spectrometry in a drug discovery environment / [L.M. Mallis, A.B. Sarkahian, J.M. Kulishoff, et al.] // *J. Mass Spectrom.* – 2002. – Vol. 37. – P. 889–896.
5. Liquid chromatography-mass spectrometry and related techniques for purity assessment in early drug discovery / [M. Molina-Martin, A. Marin, A. Rivera-Sagredo, A. Espada] // *J. Sep. Sci.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1742–1750.
6. Rao N.S. K. Purity Assessment of Drug Discovery Compound Libraries Using an Agilent Single Quadrupole LC/MS System Coupled to Diode Array and Evaporative Light Scattering Detectors / N.S.K. Rao, S. Sen // *Application Note. Drug Discovery. Agilent Technologies, Inc.* – 2013. – 5991–2089EN.

References

1. Pullen, F. S., Kerkins, G. L., Burton, K. I., Ware, R. S., Teague, M. S., & Kiplinger, J. P. (1995) Putting Mass Spectrometry in the Hands of the End User. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 6, 394–399.
2. Taylor, L. C. E., Johnson, R. L., Raso, R. (1995). Open Access Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry for Routine Sample Analysis. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 6, 387–393.
3. Brune, C. (1982) New instrumentation in mass spectrometry. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, 45, 51.
4. Mallis, L. M., Sarkahian, A. B., Kulishoff, J. M., Watts, W. L., Watts, Jr. L. (2002) Open-access liquid chromatography/mass spectrometry in a drug discovery environment. *J. Mass Spectrom.*, 37, 889–896.
5. Molina-Martin, M., Marin, A., Rivera-Sagredo, A., & Espada, A. (2005) Liquid chromatography-mass spectrometry and related techniques for purity assessment in early drug discovery. *J. Sep. Sci.*, 28, 1742–1750.
6. Rao, N. S. K., Sen, S. (2013) Purity Assessment of Drug Discovery Compound Libraries Using an Agilent Single Quadrupole LC/MS System Coupled to Diode Array and Evaporative Light Scattering Detectors. *Application Note. Drug Discovery. Agilent Technologies, Inc.*, 5991–2089EN.

Відомості про автора:

Варинський Б.О., к. фарм. н., ст. викладач каф. фізичної та колоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: varinsky@zsmu.zp.ua.

Надійшла в редакцію 06.03.2014 р.



Г. Л. Панфілова

Фармацевтична допомога як історична, нормативно-правова та соціально-економічна категорія в системі охорони здоров'я і фармацевтичному забезпеченні населення

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: фармацевтична допомога, фармацевтична послуга, фармацевтична діагностика, фармацевтична профілактика.

Термінологічна невизначеність терміну «фармацевтична допомога» у вітчизняній законодавчо-правовій базі та науковому середовищі зумовлює неможливість ефективного впровадження новітніх форм і методів фармацевтичного забезпечення населення в Україні. З метою формування єдиного методологічного підходу до визначення та порядку використання зазначеного терміну здійснили аналіз результатів організаційно-економічних досліджень у фармації та чинної нормативно-правової бази. З використанням діалектичного, історичного, логіко-семантичного та інших методів встановили основні етапи розвитку фармацевтичної допомоги та побудували дерево дефініцій відзначеного поняття. Результати досліджень свідчать про необхідність визнання та нормативно-правового відбиття інтеграційного (організаційно-економічного) визначення терміну «фармацевтична допомога» у вітчизняній законодавчій базі та практичній охороні здоров'я.

Фармацевтическая помощь как историческая, нормативно-правовая и социально-экономическая категория в системе охраны здоровья и фармацевтическом обеспечении населения

А. Л. Панфилова

Терминологическая неопределенность термина «фармацевтическая помощь» в отечественной законодательно-правовой базе и научной среде обуславливает невозможность эффективного введения новейших форм и методов фармацевтического обеспечения населения в Украине. С целью формирования единого методологического подхода в определении и порядке использования указанного термина проведен анализ результатов организационно-экономических исследований в фармации и существующей нормативно-правовой базы. С использованием диалектического, исторического, логико-семантического и других методов установлены основные этапы развития фармацевтической помощи и построено дерево дефиниций указанного понятия. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости признания и нормативно-правового отображения интеграционного (организационно-экономического) определения термина «фармацевтическая помощь» в отечественной законодательной базе и практическом здравоохранении.

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, фармацевтическая услуга, фармацевтическая диагностика, фармацевтическая профилактика.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Pharmaceutical care as a historical, normative-legal and social-economic category in the system of the population health and pharmaceutical care

G. L. Panfilova

Aim. Terminological vagueness of the term «pharmaceutical care» in domestic legislative framework and scientific environment makes it impossible to introduce new forms and methods of providing pharmaceutical population in Ukraine effectively. In order to form the unified methodological approach to identify and order the use of the mentioned term, the results of organizational-economic studies in pharmacy and the existing legal framework have been analyzed.

Methods and results. Using dialectical, historical, logical-semantic and other methods the basic stages in the development of pharmaceutical care have been established and definitions tree of the concept have been constructed.

Conclusion. The results of these studies indicate the need for recognition and regulatory mapping integration (organizational and economic) of the definition «pharmaceutical care» in domestic legislation and public health practice.

Key words: Pharmaceutical Care, Pharmaceutical Services, Prophylaxis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Унаслідок дії цілого комплексу факторів наприкінці ХХ століття відбулись суттєві зміни у ставленні держави та окремої людини до здоров'я як найвищої суспільної категорії. За цих умов виникла необхідність у перегляді змісту та форми організації діяльності фармацевтичних працівників. Одним із каталізаторів формування цієї тенденції стало активне просування маркетингових технологій у практичну охорону здоров'я та фармацевтичне забезпечення населення, що спрямовані передусім на отримання максимального прибутку від реалізації лікарських засобів (ЛЗ) [8,12]. Хаотичний розвиток вітчизняного ринку ЛЗ і відсутність ефективних механізмів компенсації вартості спожитих препаратів, а також недосконалість нормативно-правової бази, що

регулює питання обігу препаратів в Україні ще більше посилює соціально-економічну необхідність розробки науково-практичних підходів до організації фармацевтичного забезпечення населення, які відповідали б сучасним вимогам розвитку суспільства.

Однією з важливих складових у розробці зазначених підходів є визначення базових термінів і понять, що формують теоретичну основу організаційно-економічних досліджень у фармації та відповідають сучасному баченню ролі та змісту професійної діяльності фармацевтичних працівників відповідно до міжнародних норм і вимог [7,11]. Одним із таких термінів є «фармацевтична допомога» (ФД), котрий набуває все більшого поширення в наукових роботах вітчизняних і закордонних

авторів [1–4, 12, 14, 16, 17, 28]. Результати досліджень, які здійснили науковці кафедри організації та економіки фармації (ОЕФ) НФаУ протягом кількох років, дають змогу стверджувати про відсутність єдиної думки щодо значення, змісту, порядку застосування відзначеного терміну в науковому обігу, правовому й інформаційному просторі та практичній охороні здоров'я [12]. Неодноразне ставлення фахівців до терміну ФД та поняття, що його визначає, ускладнює розробку єдиної методологічної основи та її ефективного використання, зокрема впровадження новаторської ідеології ВООЗ щодо змін ролі фармацевтичних працівників у національних системах охорони здоров'я загалом. Особливого значення названі дослідження набувають за умов реформування вітчизняної системи охорони здоров'я у напрямі побудови соціально орієнтованих моделей фармацевтичного забезпечення населення та формування відповідної законодавчої та нормативно-правової бази у рамках упровадження обов'язкового медичного страхування.

Мета роботи

Дослідження ФД як сучасної історичної, нормативно-правової та соціально-економічної категорії, котра відповідає об'єктивним змінам, що відбулись наприкінці ХХ ст. у медицині, фармації та суміжних галузях знань. Формування єдиного погляду на можливість і порядок використання терміну ФД у науковому обігу, відповідній законодавчо-нормативній базі та практичній охороні здоров'я сприяє побудові сучасних моделей організації фармацевтичного забезпечення населення. Для досягнення мети поставили такі завдання: визначити основні етапи процесу формування ФД як сучасного поняття за результатами історичного та логіко-семантичного аналізу закордонної, вітчизняної нормативно-правової бази та наукових джерел; проаналізувати визначення терміну ФД за різними джерелами інформації та авторами у хронологічному порядку їх видання; окреслити найбільш вагомі наукові здобутки у відзначеному напрямі досліджень; побудувати дерево дефініцій ФД за основними етапами її історичного розвитку; визначити особливості подання терміну ФД у часі та за різними науковими школами.

Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження використовували відповідну нормативно-правову базу та спеціалізовану літературу, у яких наведені результати теоретико-прикладних досліджень з порушених проблем (1989–2013 рр.). Застосовували діалектичний, історичний, порівняльний, системний, логіко-семантичний, структурно-функціональний та інші методи наукового пізнання та пошуку.

Результати та їх обговорення

Враховуючи логіко-гносеологічну складність самого поняття ФД, визначення основних етапів його розвитку здійснювали за двома напрямками. По-перше, необхідно було окреслити основні етапи становлення ФД на міжнародному та національному рівні в аспекті нормативно-правових, професійних, соціально-економічних на інших відносин у суспільстві. Ключовими моментами розвитку ФД обрали роки ухвалення на міжнародному рівні під егідою ВООЗ та Міжнародної фармацевтичної федерації (ММФ) базових документів, що визначають

сучасну стратегію та основні тактичні напрями реалізації принципів організації фармацевтичного забезпечення населення. Як документ обрали стандарти «Належної аптечної практики». Термін, який тривав між двома ключовими моментами, визначений як період розвитку категорії ФД. По-друге, необхідно проаналізувати, як змінювалось ставлення фахівців різних наукових шкіл до змісту поняття ФД у різні роки її розвитку.

ФД як історична категорія пройшла складний шлях становлення, на якому умовно можна визначити такі ключові моменти та етапи розвитку:

- *накопичення первинної інформації* з приводу необхідності перегляду ролі, змісту та соціально-економічного значення діяльності фармацевтичних працівників у практичній охороні здоров'я та *наукового осмислення об'єктивних змін* у фармацевтичному забезпеченні населення (перший етап – початок 1980-х рр. – 1992 р.);
- *перехід кількісних показників розвитку ФД у якісні характеристики процесу* у вигляді розробки відповідних базових документів на міжнародному рівні, формування консолідованої позиції міжнародних організацій щодо необхідності впровадження концепції ФД у національні системи охорони здоров'я різних країн (другий етап – 1993–2000 рр.);
- *адаптація базових міжнародних документів із ФД до реалій розвитку фармацевтичного сектора економіки у нових незалежних державах (ННД) та активний розвиток наукової думки* у цьому напрямі організаційно-економічних досліджень у фармації (третій етап – 2001–2010 рр.);
- *подальший розвиток основних складових ФД та державне визнання в Україні* необхідності впровадження основних концептуальних підходів до організації ФД у вітчизняну охорону здоров'я та систему фармацевтичного забезпечення населення (четвертий етап – починаючи з 2011 р. й до сьогодні).

Перший етап розвитку ФД можна охарактеризувати як період хаотичного накопичення інформації та поступового осмислення у фахівців необхідності впровадження нових форм і методів організації фармацевтичного забезпечення хворих, і особливо із хронічним перебігом захворювання, а також у госпітальному секторі [14, 28]. Уже на початку 1980-х рр. внаслідок стрімкого розвитку медицини, фармації та суміжних галузей знань суттєво змінились кількісні та якісні характеристики ринку ЛЗ. У професійному аспекті фармацевтичні працівники не були готові до впровадження активної маркетингової політики фірм-виробників та оптових операторів ринку ЛЗ, суттєвого збільшення контрафактної та субстандартної продукції, появи практики продажу ліків через Інтернет, поштою, менеджерів фірм-виробників тощо. В економічно розвинених країнах поступово змінювався стереотип поведінки провізорів від пасивної ролі в організації лікувально-профілактичного процесу (виготовлення ЛЗ, відпуск препаратів) до активної позиції, як регуляторів відносин між пацієнтом і лікарем за цілим комплексом медико-фармацевтичних, організаційно-економічних і нормативно-правових питань.

З іншого боку, посилення гуманістичних принципів у суспільстві соціально орієнтованих держав Західної

Європи та Північної Америки призвели до підвищення вимог громадян до стану свого здоров'я, результатів лікування, оцінювання якості життя тощо. Внаслідок цього відбулись суттєві структурні зміни у споживанні ЛЗ, а також збільшення потреби в ефективніших і безпечніших препаратах. Національні системи охорони здоров'я, у яких функціонують механізми реімбурсації вартості наданої медичної допомоги та спожитих ЛЗ, не були готові до планомірного збільшення витрат на медичне та фармацевтичне забезпечення громадян. У нових умовах державної структури продемонстрували фінансову неспроможність ефективно реалізовувати задекларовані у суспільстві гарантії щодо організації надання повноцінного медичного обслуговування. Так виникла об'єктивна необхідність у перегляді ролі провізорів в організації медичного та фармацевтичного забезпечення населення та впровадженні дієвих механізмів державного регулювання споживання ЛЗ, у яких фармацевтичним працівникам та аптекам належала б ключова позиція. Отже, на першому етапі розвитку ФД питання раціонального використання ЛЗ перестало мати суто медичне значення, його стали розглядати в аспекті соціально-економічних, нормативно-правових і ринкових відносин у суспільстві. Слід відзначити, що сам термін «раціональне застосування ЛЗ» з'явився у науковому обігу відносно нещодавно. Вперше його використано у резолюції міжнародної конференції експертів, що відбулась під егідою ВООЗ у Найробі (Кенія) у 1985 р. За визначенням ВООЗ, раціональність застосування ЛЗ полягає у можливості отримання пацієнтами препаратів, що відповідають їхнім клінічним потребам, у дозах, які компенсують індивідуальні потреби хворих протягом необхідного терміну за мінімально низькими цінами [11].

Уперше про необхідність визначення ФД як нового науково-практичного напрямку в фармацевтичному забезпеченні населення зазначено в аналізі діяльності госпітальних аптек США [14]. У 1989 р. С.Д. Helper та L.D. Strand сформулювали основні принципи ФД, що дало змогу в майбутньому розробити проект її надання, який пройшов успішну апробацію у штаті Міннесота (США) протягом 1992–1996 рр. [17,28]. Ключова роль в осмисленні сучасної ролі та напрямів діяльності фармацевтичних працівників належала ВООЗ і ММФ. На першому етапі розвитку ФД із кола порушених питань на міжнародному рівні відбулись такі конференції: «Роль фармацевтів у роздрібній і лікарняній аптеці» (Іспанія, Мадрид, 1988 р.); «Зміст фармації та функції фармацевтів» (Індія, Делі, 1990 р.) [17]. Завдяки активній позиції ВООЗ і ММФ проблема організації більш дієвих моделей взаємовідносин між фармацевтом, пацієнтом і лікарем у сучасній охороні здоров'я більше не розглядають лише в аспекті перекреслення професійних інтересів фармацевтичних і медичних працівників, вона набула міжгалузєвого значення та міжнародного формату.

На теренах колишнього СРСР першим почав розробляти визначення терміну ФД проф. П.В. Лопатін [1,7,8,17]. На кафедрі ОЕФ Московської медичної академії ім. І.М. Сеченова у 1988 р. запропонована так звана Доктрина ФД, яку надалі використали в організації методичного забезпечення навчального процесу. В основу Доктрини покладені соціально орієнтовані принципи побудови

взаємовідносин між суб'єктами на фармацевтичному ринку, що базуються на засадах доказової медицини, результатах фармакоекономічних досліджень, а також економічного аналізу вимог пацієнтів щодо організації надання медичної допомоги, а також фінансових можливостей систем охорони здоров'я й фармацевтичного забезпечення населення. Доктрину розробляли із метою прогиставлення ідеям фармацевтичного маркетингу, основні концептуальні положення якого на початку 1990-х рр. доволі активно впроваджували у практичну охорону здоров'я. За оцінкою фахівців, Доктрина ФД відповідала всім принципам, що були представлені у декларації міжнародної конференції з організації первинної медико-санітарної допомоги, котра відбулась під егідою ВООЗ, Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Алма-Аті у вересні 1978 р. [1,11,17].

Враховуючи специфіку функціонування фармацевтичного сектора економіки у колишньому СРСР, яка зумовлена комплексом політичних та економічних факторів, в Україні зазначені світові тенденції щодо фармацевтичного забезпечення населення не спостерігали. Глибока політична та соціально-економічна криза, що мала місце після розпаду СРСР, призвела у 1990-х рр. до втрати економічних зв'язків із фірмами-імпортерами ЛЗ із країн Варшавського договору та виробничого потенціалу вітчизняної фармацевтичної промисловості взагалі. За цих умов пріоритетні позиції стали посідати не питання впровадження нових форм фармацевтичного забезпечення населення, а проблема катастрофічно низького рівня фізичної та соціально-економічної доступності ЛЗ. Цікавий факт, що через відсутність об'єктивних умов розвитку та становлення ФД наприкінці 1980-х рр. у Курському державному медичному інституті розпочато підготовку клінічних провізорів. На жаль, цей освітній процес не був підтриманий МОЗ СРСР, сьогодні підготовка клінічних провізорів здійснюється у форматі спеціалізації [17].

У відзначений період в Україні були закладені теоретико-прикладні основи впровадження елементів клінічної фармації у практичну охорону здоров'я та освітній простір [18]. Парадоксальність ситуації в тому, що на відміну від зарубіжжя, де основним каталізатором впровадження ФД стали фармацевти-практики госпітального сектора, в Україні піонерами в розвитку нових форм і методів роботи у практичній системі охорони здоров'я стали науковці (П.П. Черних, І.А. Зупанець). Важливим кроком у розвитку ФД як прогресивного напрямку в організації фармацевтичного забезпечення населення, який важко переоцінити, стало відкриття у 1992 р. на базі Української фармацевтичної академії (колишнього Харківського державного фармацевтичного інституту) кафедри клінічної фармації.

Початку *другого етапу* становлення ФД властивий перехід кількісних показників (збільшення випадків нераціонального використання ЛЗ, дефіцит госпітальних бюджетів на забезпечення хворих ЛЗ, економічно необґрунтовані витрати під час закупівлі препаратів, посилення професійного навантаження на фармацевтів тощо) у якісні характеристики процесу. Так, у цей період розвитку ФД розроблений та ухвалений важливий документ, який визначив стратегічні напрями та тактичні

заходи щодо переформування ролі фармацевтичних працівників в організації забезпечення населення ЛЗ та медичного обслуговування. На початку 1990-х рр. під егідою ВООЗ ММФ розроблено стандарти «Належної аптечної практики суспільних і лікарняних аптек», які представлені для обговорення на Токійській конференції «Якісні фармацевтичні служби – користь для держави і суспільства» у 1993 р. [5,17]. За результатами конференції ухвалено текст «Належної аптечної практики» (НАП), а у її резолюції сформульовано Концепцію фармацевтичного забезпечення. У Концепції відзначена необхідність акцентуалізації ролі провізора на інтересах пацієнтів. У 1994 р. ВООЗ представила резолюцію WHO47.12 «Role of the pharmacist in support of the WHO revised drug strategy», де окреслено роль та основні завдання фармацевтів на шляху реалізації міжнародної стратегії у забезпеченні населення ліками [30]. Усі наступні документи, які розробляли на міжнародному та національному рівнях, із питань впровадження принципів ФД у практичну охорону здоров'я базуються на концептуальних засадах, котрі задекларовані в НАП ВООЗ/ММФ. Далі розпочато роботу над адаптуванням версії стандарту НАП ВООЗ/ММФ. Так, у 1996 р. Фармацевтична група Європейського Союзу (Pharmaceutical Group of the European Union – PGEU) опрацювала стандарти НАП ВООЗ/ММФ для європейських країн [25,26]. Після процедури розгляду у ВООЗ та відповідного доопрацювання стандарту НАП для країн ЄС опубліковані під назвою «Належна аптечна практика в комунальних і лікарняних аптеках» [17,26]. Оновлену редакцію документа ухвалили на 35 засіданні Експертного комітету ВООЗ зі специфікацій для лікарських препаратів (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations) у квітні 1997 р., а вже у вересні 1997 р. ухвалено конгресом ММФ [17].

На другому етапі цього процесу активного розвитку набули складові ФД. У 1999 р. співробітники Львівського державного медичного університету ім. Д. Галицького (Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова) запропонували визначення «фармацевтичної діагностики» [23]. Здобуває міжнародного визнання відповідальне самолікування як сучасний напрям в організації медико-фармацевтичного забезпечення населення за умов перманентного збільшення витрат на охорону здоров'я в соціально орієнтованих державах. У вересні 1998 р. у Гаазі оприлюднена спільна заява ММФ і ВООЗ про роль фармацевтів в організації відповідального самолікування [5,17]. У документі наведені загальні вимоги до ФД і характеристика комплексних заходів щодо ефективної організації її впровадження у практичну охорону здоров'я.

У 1998 р. для ННД розроблений стратегічний документ «Фокус на пацієнта», 1998 р., у якому зазначено: за умов реформування національних систем охорони здоров'я необхідно упроваджувати нові форми й методи фармацевтичного забезпечення населення, які базуються на інтересах пацієнтів, гарантіях якості препаратів, фізичної, соціально-економічної та інформаційної доступності ЛЗ [5,17]. У цей же період в Україні (згідно з узгодженням із КМУ від 18.06.1998 р. №11871/33 відповідно до постанови КМУ від 24.05.1997 р. №507 та наказу МОН від 24.06.1998 р. №275) затверджена номенклатура фарма-

цевтичних спеціальностей, до яких уведено «Клінічну фармацію» з можливістю підготовки фахівця відповідної спеціальності – «Клінічний провізор». Важливою подією щодо впровадження ФД у вітчизняну систему охорони здоров'я є започаткування у 1999 р. на базі НФаУ підготовки фахівців за спеціальністю «Клінічна фармація» [5,18,20]. Паралельно із запровадженням необхідних змін у навчально-методичний процес підготовки фахівців за спеціальністю «Фармація» вітчизняні науковці представили визначення «фармацевтичної опіки» (В.П. Черних, І.А. Зупанець) [20].

Враховуючи необхідність і надалі адаптувати стандарти НАП до реалій національних систем здоров'я різних країн, уже наприкінці 1990-х рр. міжнародні організації розпочали масштабний процес із підготовки наступної версії керівництва НАП. За результатами роботи у 2001 р. Спеціальним проектом ВООЗ із фармації в ННД у співпраці з Центром ВООЗ із лікарської політики і розвитку фармацевтичної практики оприлюднено керівництво з упровадження стандартів НАП у країнах, що розвиваються, у напрямі запровадження ринкових відносин у практичну охорону здоров'я. У травні 2001 р. ВООЗ у Копенгагені (Данія) представив видання «Керівництво з розробки та впровадження стандартів в НАП у ННД» [27]. Цей рік можна вважати наступним ключовим моментом в історіографії ФД, бо розпочався *третій етап* її розвитку. Питання безпеки та раціонального застосування ЛЗ, сучасної ролі фармацевтів та пацієнтів розглядали на 62 конгресі ММФ (Франція, 2002 р.), вони представлені в сучасній концепції ВООЗ «Здоров'я для всіх у XXI ст.» [5,17].

Важливого стратегічного значення у розвитку ФД в Україні має формування у 2004 р. Національної лікарської політики (НЛП). Глобальні цілі реалізації НЛП (доступність населення до основних ЛЗ, гарантії якості, безпеки та ефективності препаратів та їх раціональне використання за результатами доказових досліджень) визначають основні напрями розробки системи показників оцінювання якості організації надання ФД. Одним із напрямів реалізації глобальних цілей НЛП із підвищення рівня доступності ФД, що надається населенню, є ухвалення на відзначеному етапі розвитку ФД трьох редакцій Національного переліку основних ЛЗ і ВМП (постанови КМУ від 16.11.2001 р. №1482, 29.03.2006 р. №400 та 25.03.2009 р. №333 відповідно).

Активна та послідовна позиція ВООЗ і ММФ щодо необхідності впровадження ФД у практичну охорону здоров'я та об'єктивні зміни, які відбулись у вітчизняній системі фармацевтичного забезпечення населення, стимулювали наукові дослідження з організаційно-економічного напрямку в фармації. Зупинимось на аналізі найбільш значущих наукових здобутків.

У 2002 р. співробітники кафедри ММФ НФаУ дали визначення важливих складових ФД: «фармацевтичної етики» та «фармацевтичної деонтології» (З.М. Мнушко і співавт.) [19]. У цей період за результатами термінологічних, логіко-семантичних і порівняльних досліджень співробітники Курського державного медичного університету (Н.Б. Дремова, А.І. Овод) запропонували визначення ФД, фармацевтичної послуги, окреслили види її надання. Враховуючи необхідність стандартизації

якості організації та надання фармацевтичної послуги, у 2002 р. науковці розробили проект стандарту підприємств «Фармацевтична допомога. Основні положення (91500.05.0001-2005)», який запропонований до впровадження у практичну фармацію [3,4,17]. В.Л. Багірова визначила основні підсистеми ФД на макро- та мікро-економічному рівні [1].

У 2006 р. науковці Львівського державного медичного університету ім. Д. Галицького (Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова) запропонували ввести в науковий обіг термін «фармацевтична профілактика» [24]. За результатами систематизації результатів організаційно-економічних досліджень вітчизняні вчені (А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова) у 2009 р. розробили й опублікували організаційно-економічне визначення терміну, а також представили класифікацію ФД як важливої складової інтеграційного поняття «фармацевтичне забезпечення населення». Крім того, науковці окреслили складові ФД, рівні та джерела реімбурсації вартості її надання за умов існування різних типів систем охорони здоров'я [12].

Логічним продовженням досліджень у напрямі впровадження нових підходів в інформаційному забезпеченні пацієнтів (Б.Л. Парновський, Г.Ю. Яцкова) та організації фармацевтичної опіки (В.П. Черних, І.А. Зупанець та ін.) стала розробка концепції фармацевтичної профілактики (Г.В. Солонініна, І.Б. Яковлев) [16,22]. За визначенням І.Б. Яковлева (Російська Федерація), фармацевтична профілактика є складовою ФД та медичної технології, що базується на системі фармакопрофілактичного забезпечення населення ЛЗ і біологічно активними добавками [22]. Наприкінці третього етапу в Україні на VII Національному з'їзді фармацевтів України (15–17 вересня 2010 р.) ухвалений Етичний кодекс фармацевтичних працівників України, який розроблено за безпосередньою участю науковців кафедри ОЕФ НФаУ під керівництвом проф. А.С. Немченко. Документ задекларував фундаментальні принципи фармацевтичної етики та деонтології як важливих складових ФД і закріпив основні засади розробки правил промоції ЛЗ, що адаптовані до реалій вітчизняної охорони здоров'я та фармацевтичного ринку.

З 2009 р. набуває міжнародного визнання напрацювання вітчизняних учених щодо розвитку клінічної фармації та впровадження концепції ФД. У тому ж році співробітники НФаУ (І.А. Зупанець, О.С. Грінцова) увійшли до складу робочої групи зі стандартів якості та безпеки фармацевтичної практики та ФД (The European Committee on Pharmaceuticals and Pharmaceutical Care – CD-P-PC), яка функціонує при Європейському директораті з контролю якості ЛЗ та охорони здоров'я Ради Європи (European Directory for the Quality of Medicines and HealthCare – EDQM) [15]. Одним з основних завдань цієї групи є розробка гармонізованих положень і практичних рекомендацій щодо раціонального застосування ліків, упровадження та розповсюдження ФД в Європі. Офіційно робоча група сформована за результатами конференції «Оцінка якості фармацевтичної опіки у Європі», що відбулась 18–19 листопада 2009 р. у Страсбурзі (Франція) під егідою EDQM. Під час заходу представники професійних асоціацій фармацевтів, лікарів, фармацевтичних факультетів, об'єднань пацієнтів із 30 країн Європи обговорили питання щодо загального

визначення ФД і значення впровадження її концепції у практичну охорону здоров'я та фармацевтичне забезпечення населення.

Четвертий етап становлення ФД пов'язаний з ухваленням після тривалих консультацій із 120 національними членами ММФ оновленої редакції стандартів НАП [29]. Оприлюднення керівництва «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг», що представлено у спільній настанові ВООЗ і ММФ, є ще одним ключовим моментом розвитку ФД на міжнародному рівні, а на національному четвертий етап розпочинається з розробки та оприлюднення проекту наказу МОЗ «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика». Окремі елементи концепції впровадження ФД у вітчизняну охорону здоров'я та систему фармацевтичного забезпечення населення й раніше представлялись у законодавчо-правових і нормативних актах. Так, наприклад, у результаті активного розвитку медико-фармацевтичної складової ФД, зокрема її медико-фармацевтичної складової фармацевтичної опіки (ФО) наказами МОЗ України від 16.05.2011 р. №284 та від 11.10.2013 р. №875 були затверджені протоколи провізора (фармацевта) у першій і другій редакції відповідно. При цьому консолідованого документа, в якому було б представлено національне бачення реалізації основоположної ідеології аптечної практики ВООЗ/ММФ у вигляді впровадження концепції ФД до 2011 р., не оприлюднено.

У порівнянні з країнами ЄС вітчизняна фармація у питанні впровадження концепції ФД значно відстає лише за нормативно-правовим напрямом. Це зумовлено дією цілого комплексу факторів, серед них конфлікт між інертністю у функціонуванні вітчизняної охорони здоров'я та ринковим характером розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі посідає не останнє місце. Організаційно-економічні принципи, які покладені в основу побудови вітчизняної системи охорони здоров'я та її фінансування ще за радянських часів, нині не відповідають вимогам фармацевтичного сектора економіки, що активно розвивається. Система фармацевтичного забезпечення стала заручником вітчизняної охорони здоров'я, яка в чинній моделі функціонування об'єктивно не спроможна працювати за новими правилами відповідно до міжнародних норм. За визначенням ВООЗ і ММФ, затвердження національної редакції стандартів НПА потрібно розглядати як складову формування системи менеджменту якості (СМЯ) всього циклу обігу ЛЗ. Як свідчить досвід європейських країн, процес розробки національних стандартів НАП у більшості випадків здійснювався на базі попередньо запровадженої СМЯ або паралельно з її впровадженням у діяльність аптек. При цьому в деяких країнах процедура сертифікації СМЯ аптек на відповідність вимогам ISO 9001 є обов'язковою вимогою в організації діяльності на фармацевтичному ринку (Німеччина, Австрія, Португалія) [2,11,17].

Отже, враховуючи об'єктивні труднощі процесу реформування вітчизняної системи фармацевтичного забезпечення населення та керуючись вимогами наказу МОЗ України 13.09.2010 р. №769 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр.», проект

наказу МОЗ «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика» так і не був ухвалений. 30.05.2013 р. наказом МОЗ України №455 як базове інформаційне джерело для розробки стандартів НАП в Україні визначено спільну настанову ВООЗ і ММФ «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг» (2011 р.). Державному експертному центру доручено до 01.11.2013 р. забезпечити методологічний супровід розробки національних стандартів НАП з урахуванням основних положень міжнародного документа.

Незрозуміла ситуація склалась з іншим стратегічним за визначенням нормативним документом – настановою «Лікарські засоби. Належна практика промоції». Цей нормативний документ затверджений наказом МОЗ України від 09.10.2013 р. №870 та розроблений відповідно до вимог базового європейського документа з питань надання, поширення, використання науково-технічної документації про ЛЗ, організації реклами та роботи медичних представників на фармацевтичному ринку, семплінгу, спонсорству тощо (Директива 2001/83/

ЕС Європейського Парламенту та Ради від 06.11.2001 р. про Кодекс Співдружності щодо лікарських засобів для людини). У результаті непослідовних дій уряду цей документ діяв тільки місяць і був скасований наказом МОЗ України від 18.11.2013 р.

На четвертому етапі термін ФД в організаційно-економічному викладенні представлений у проекті наказу МОЗ «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика» та проекті Закону України «Про заклади охорони здоров'я та медичне обслуговування» (Стаття 5). Результатом плідної роботи вітчизняних науковців у складі робочої CD-P-PH стала розробка рекомендації EDQM «Фармацевтична опіка – політика та практика для більш безпечної, більш відповідальної та економічно ефективної системи охорони здоров'я», що були представлені в Амстердамі 3 жовтня 2012 р. [15].

Заключним етапом досліджень стала побудова дерева дефініцій ФД за результатами аналізу визначень, що представлені у хронологічному порядку відповідно до основних етапів розвитку ФД у таблиці 1.

Таблиця 1

Аналіз дефініцій ФД за хронологією викладення (1989–2013 рр.)

Визначення терміну ФД за різними джерелами та авторами
C.D. Helper and L.M. Strand, 1989 р.
ФД є формою діяльності, основною метою якої є забезпечення надійності лікарської терапії для досягнення певного результату, котрий сприяв покращенню якості життя пацієнта [28].
П.В. Лопатін (Російська Федерація), 1992 р.
ФД – це форма діяльності, метою якої є, по-перше, забезпечення населення та окремо кожної людини всіма необхідними товарами аптечного асортименту, по-друге, надання науково-консультативних послуг медичному персоналу та окремим громадянам з питань вибору найбільш ефективного та безпечного ЛЗ та інших предметів аптечного асортименту, засобів їх зберігання, застосування, придбання тощо [7,8].
Міжнародна фармацевтична федерація (FIP – International Pharmaceutical Federation), 1998 р.
ФД – це система забезпечення відповідального надання фармакотерапії з метою досягнення відповідних результатів, що спрямовані на покращення або збереження якості життя та підтримки здоров'я пацієнтів, а також вирішення комплексу проблем, що пов'язані з використанням ЛЗ. Важливою умовою ефективної реалізації ФД є формування спільної відповідальності провізора (фармацевта) з лікарем за здоров'я пацієнта [11,17].
Г.Т.Глембоцька, А.Р. Маскаєва (Російська Федерація), 2000 р.
ФД – це система гарантованого забезпечення лікарської терапії, що функціонує з метою досягнення заздалегідь визначеного її результату, який сприяє підвищенню якості життя пацієнтів [2].
Н.Б. Дремова, Т.М. Літвінова (Російська Федерація), 2001 р.
ФД – це філософія практики спілкування з пацієнтом і суспільством в аптеці як першої ланки багаторівневої системи охорони здоров'я. Постає як важливий компонент якості життя, реалізація якої спрямована на виявлення потенційних і нагальних питань у забезпеченні ЛЗ, вирішенні проблем, що пов'язані з прийманням препаратів [4].
Н.Б. Дремова, А.І. Овод (Російська Федерація), 2002 р.
ФД – додаткова фармацевтична послуга, що становить систему лікарського, інформаційного та організаційно-методичного забезпечення якості надання фармакотерапії конкретного хворого з конкретним захворюванням [3].
Е.Ф. Шарахова (Російська Федерація), 2002 р.
ФД – це організація надання інформаційно-консультативних та освітніх послуг у вигляді проведення тематичних днів в аптеках, виданні інформаційних буклетів тощо [21].
Л.В. Мошкова і співавт. (Російська Федерація), 2003 р.
ФД – це комплекс заходів, які спрямовані на задоволення потреб населення у придбанні необхідних ЛЗ, виробів медичного призначення та інших товарів для підтримки та відновлення здоров'я [10].
Н.Б. Дремова, А.І. Овод, Є.А. Коржавих, Т.М. Літвінова (Російська Федерація), 2007 р.
ФД – це система лікарського, інформаційного та організаційно-методичного забезпечення індивідуалізованої фармакотерапії конкретних захворювань [6,17].
А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова (Україна), 2009 р.
ФД – це комплекс фармацевтичних (спеціальних) організаційно-правових, соціально-економічних та інформаційних заходів, які здійснює фармацевтичний працівник, що спрямовані на збереження здоров'я й життя людини, профілактику та лікування з метою усунення фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей незалежно від їхнього соціального та матеріального статусу в суспільстві, расової та національної належності, віросповідання, громадянства, віку, статі, сексуальної орієнтації [12].
Проект наказу МОЗ «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика», (2013 р.)
ФД – це комплекс організаційно-правових і спеціальних (медико-фармацевтичних), соціально-економічних заходів, що спрямовані на збереження здоров'я людей, профілактику захворювань, забезпечення ефективної фармакотерапії з метою усунення фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей незалежно від їх соціального й матеріального статусу в суспільстві, расової та національної належності, віросповідання, громадянства, віку, статі, сексуальної орієнтації [13].

Отже, у науковців відсутня спільна думка не лише щодо визначення поняття ФД та її складових, але й щодо підходу до розгляду цієї категорії у системі суспільних, нормативно-правових і соціально-економічних відносин. Відсутність єдиної термінологічної бази є важливою перешкодою для ухвалення національних стандартів НАП у відповідності до вимог ISO 9001.

Більшість авторів схиляється до думки, що ФД є «системою» або «комплексом заходів» (Г.Т. Глембоцька, А.Р. Маскаєва; Н.Б. Дремова і співавт.; Л.В. Мошкова і співавт.; А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова). Такий підхід до визначення поняття ФД використовується також у документах ММФ та проекті наказу МОЗ «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика».

Далі всі терміни ФД за авторським викладенням та відповідно до їх змісту класифікували на інтегральні (організаційно-економічні) та медико-фармацевтичні, етико-правові, інформаційні (складові ФД). За результатами досліджень побудували дерево дефініцій ФД (рис. 1). Найбільш плідною серед гілок дерева дефініцій ФД, що запропоновані російськими вченими, є напрямок «П.В. Лопатін >ММФ> Н.Б. Дремова і співавт.», серед вітчизняних – гілка «ММФ> В.П. Черних, І.А. Зупанець

(ФО)> Л.Б. Парновський, Г.Ю. Яцкова (фармацевтична діагностика та профілактика)> З.М. Мнушко і співавт. (фармацевтична етика та деонтологія) > А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова». Встановили, що на першому та другому етапах розвитку ФД у більшості випадків представлені визначення її складових (ФО, фармацевтична діагностика), а з початком третього періоду активніше розвиваються інтеграційні (організаційно-економічні) визначення ФД, а її складові набувають другої редакції.

Паралельне існування термінів ФД і ФО пов'язане з різними варіантами початкового перекладу російською мовою англійського поняття «pharmaceutical care». При цьому в організаційно-економічному та нормативно-правовому аспекті ми не протиставляємо ці терміни [12]. ФО постає як важлива складова ФД, яка виконує медико-фармацевтичні функції в організації ефективного медичного й фармацевтичного забезпечення населення. Активний розвиток ФО на першому та другому етапах становлення ФД (як інтеграційного поняття) мав найбільший вплив на всі інші її складові. Крім того, сприяв поступовому окресленню сучасного змісту та форми організації надання ФД у системі фармацевтичного забезпечення населення.

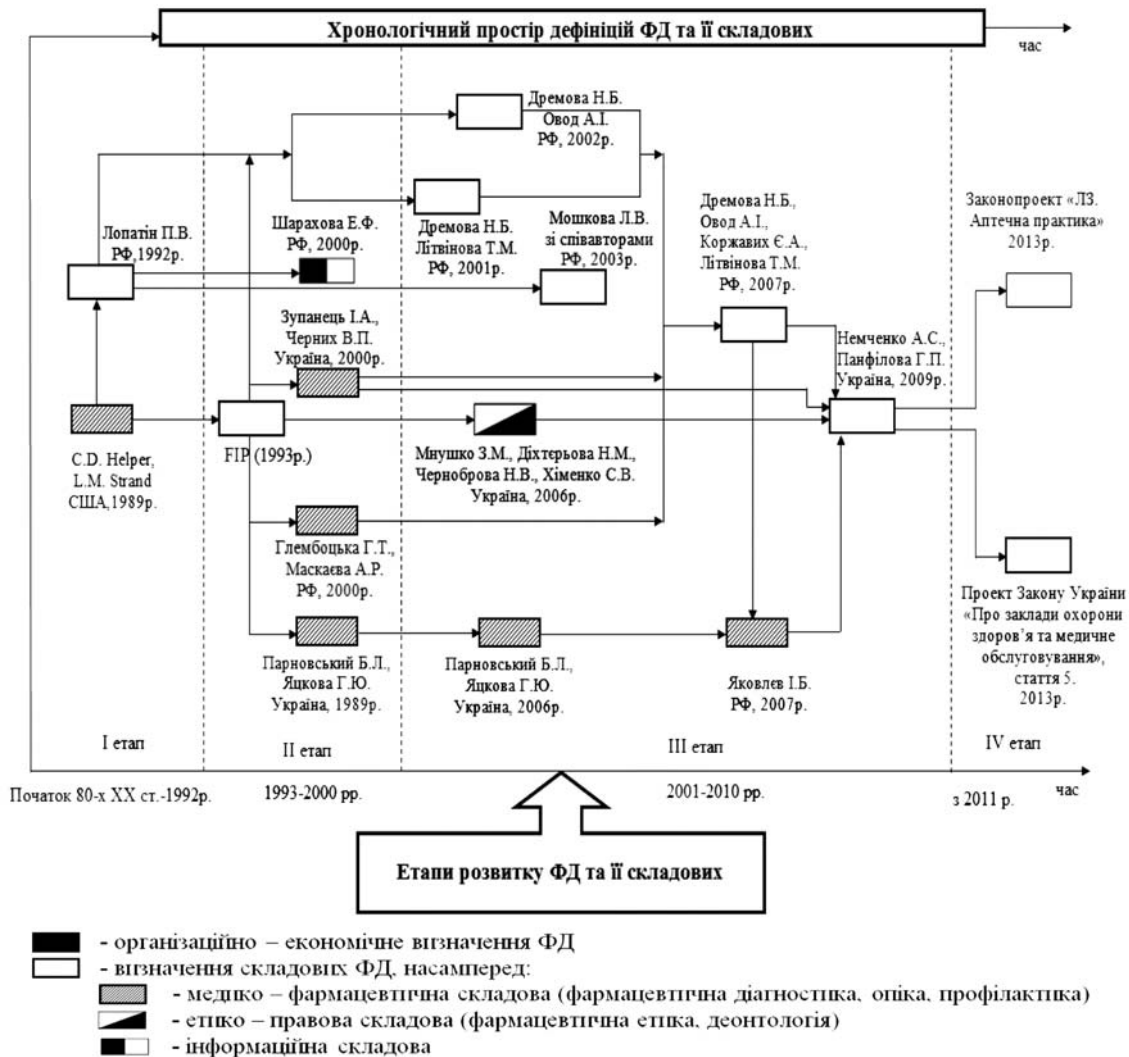


Рис. 1. Дерево дефініцій ФД за основними етапами її розвитку.

Особливого значення ФО набуває у разі лікування хронічних хворих. У цьому випадку деякі автори висловлюють думку про необхідність розгляду ФО як складової первинної ланки медичної допомоги, тобто все залежить від погляду на порушене питання [3,4].

Висновки

1. З'ясували, що у своєму становленні ФД як історична категорія пройшла складний шлях розвитку, умовно можна визначити чотири етапи (накопичення первинної інформації та наукове осмислення об'єктивних змін у фармацевтичному забезпеченні населення; перехід кількісних показників розвитку ФД у якісні характеристики процесу; адаптація базових міжнародних документів із ФД та активний розвиток наукової думки у цьому напрямі організаційно-економічних досліджень у фармації; подальший розвиток складових ФД і державне визнання необхідності впровадження її концепції в Україні).

2. За даними історіографічного аналізу встановили, що у науковців немає спільної думки щодо визначення поняття ФД та її основних складових. Це значно ускладнює процес ухвалення національних стандартів НАП відповідно до вимог ISO 9001 та впровадження новітніх форм і методів фармацевтичного обслуговування населення.

3. Аналіз дерева дефініцій ФД продемонстрував превалювання на першому та другому етапах розвитку ФД визначень її складових (ФО, фармацевтична діагностика). На початку третього періоду все більшого розвитку набувають інтеграційні (організаційно-економічні) визначення ФД. Більшість науковців схиляються до думки, що ФД потрібно розглядати як «систему» або «комплекс заходів» у процесі побудови ефективної моделі фарма-

цевтичного забезпечення населення відповідно до міжнародних норм і вимог.

4. Встановили, що найбільш плідною серед гілок дерева дефініцій ФД є «П.В. Лопатін >ММФ> Н.Б. Дремова і співавт.» (Російська Федерація) та «ММФ> В.П. Черних, І.А. Зупанець (ФО)> Л.Б. Парновський, Г.Ю. Яцкова (фармацевтична діагностика та профілактика)> З.М. Мнушко і співавт. (фармацевтична етика та деонтологія)> А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова» (Україна).

5. Розробка та впровадження національної редакції стандартів НПА, що окреслюють основні напрями розвитку ФД у практичній охороні здоров'я, за умов посилення соціального напруження в суспільстві та економічної кризи є важливим питанням формування національної безпеки країни. Цей процес треба розглядати в контексті побудови єдиної СМЯ всього циклу обігу ЛЗ в Україні відповідно до міжнародних вимог і норм та реформування вітчизняної системи охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень. Процес державного визнання необхідності розробки національних стандартів НАП та науково обґрунтованих підходів до впровадження концепції ФД у практичну охорону здоров'я й надалі продовжується, а функціонування новаторських форм і методів організації фармацевтичного забезпечення населення відповідно до міжнародних вимог залишається відкритим питанням. Врешті, цей факт зумовлює необхідність і надалі здійснювати наукові дослідження із розробки сучасної концепції ФД, враховуючи соціально-економічний потенціал розвитку її основних складових.

Список літератури

- Багірова В.Л. Концепція фармацевтичної допомоги. Фармацевтична етика і деонтологія [Електронний ресурс] / В.Л. Багірова. – Режим доступу: <http://abbottgrowth.ru/articles/article.aspx>.
- Глембоцкая Г.Т. Концепция фармацевтической помощи: реалии и перспективы / Г.Т. Глембоцкая, А.Р. Маскаева // Новая аптека. – 2000. – № 5. – С. 11–14.
- Дремова Н.Б. Фармацевтическая помощь как новая форма обслуживания населения [Электронный ресурс] / Н.Б. Дремова, А.И. Овод // Аптечный бизнес. – 2007. – № 1. – С. 4–7. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/43237>.
- Дремова Н.Б. Фармацевтическая помощь: концепция, направления (на примере больных раком молочной железы) / Н.Б. Дремова, Т.М. Литвинова // Новая аптека. – 2001. – № 7. – С. 35–43.
- Клінічна фармація: підруч. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / [за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанець, І.Г. Купновицької]. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 912 с.
- Коржавых Э.А. Методика упорядочения фармацевтической терминологии / Э.А. Коржавых, Л.В. Мошкова // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 3. – С. 90–95.
- Лопатин П.В. Концепция фармацевтической помощи / П.В. Лопатин // Материалы Международной конференции «Фармацевтическая биоэтика». – М., 1997. – С. 49.
- Лопатин П.В. Организация и экономика фармации как объект исследований / П.В. Лопатин, А.В. Прохоров // Фармация. – 1992. – № 2. – С. 8–11.
- Лопатин П.В. Фармацевтическая биоэтика – морально-нравственная основа философии фармацевтической деятельности XXI века [Электронный ресурс] / П.В. Лопатин // Московские аптеки. – 2004. – № 6. – С. 15–18. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/43237>.
- Методика количественной оценки фармацевтической помощи населению и рекомендации по ее повышению / Л.В. Мошкова, Е.С. Зверева, И.А. Левичкая, Н.И. Подгорбунских // Экономический вестник фармации. – 2003. – № 3. – С. 90–95.
- Мешковский А.П. Важнейшие рекомендации Международной фармацевтической федерации / А.П. Мешковский // Новая аптека. – 2003. – № 3. – С. 19–24.
- Немченко А.С. Діалектика та методологія організації фармацевтичної допомоги населенню за умов впровадження обов'язкового медичного страхування / А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, В.В. Пропіснова // Клінічна фармація. – 2009. – № 1. – С. 31–36.
- Проект наказу МОЗ України «Про затвердження Настанови «Лікарські засоби. Належна аптечна практика» [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/196875>.
- Регулирование фармацевтического сектора в Европе: ради эффективности, качества и равенства [Электронный ресурс] / под редакцией Э. Моссиалос, М. Мразек, Т. Уолли. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/43237>.
- Сайт Державної служби ЛЗ. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.diklz.gov.ua/news/ekspert-robochoi-grupri-vropeiskomu-direktorati-z-kontrolyu-yakosti-likarskikh-zasobiv-ta-ok>.
- Солонина А.В. Профилактическая фармация: концепция, методология, инновационный потенциал / А.В. Солонина // «Новая аптека». – 2010. – № 7. – С. 69–71.
- Фармацевтическая помощь: термин и понятие / [Н.Б. Дремова, Э.А. Коржавых, Т.М. Литвинова, А.Н. Овод] // Фармация. – 2005. – № 2. – С. 37–45.
- Фармацевтическая опека – важнейший аспект клинической фармации / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др. // Провизор. – 2000. – № 11 – С. 6–7
- Фармацевтическая этика и деонтология: Тексты лекций / З.М. Мнушко, Н.М. Дихтярева, Н.В. Чернобровая, С.В. Хименко. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2002. – 89 с.
- Черних В.П. Клінічна фармація – пріоритетний напрямок підготовки сучасного провізора в Україні / В.П. Черних, І.А. Зупанець // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3. – № 2. – С. 45–47.
- Шарахова Е.Ф. Система противоастматической фармпомощи: информационные потребности и их обеспечение / Е.Ф. Шарахова, О.В. Петухова // Новая аптека. – 2002. – № 11. – С. 25–29.
- Яковлев И.Б. Фармацевтическая профилактика [Электронный ресурс] / И.Б. Яковлев. – Пермь: Изд-во ГОУ ВПО ПГФА, 2009. – 200 с. – Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/razrabotka-metodologii-farmatsevticheskoi-pomoshchinekotorym-kategoriyam-bolnykh-na-primere>.

23. Яцкова Г.Ю. Концепція фармацевтичної діагностики / Г.Ю. Яцкова, Б.Л. Парновський // Фармацевтичний журнал. – 1999. – № 2. – С. 18–24.
24. Яцкова Г.Ю. Теоретичні аспекти фармацевтичної профілактики / Г.Ю. Яцкова, Б.Л. Парновський // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 3–8.
25. Good pharmacy practice in Europe. Pharmaceutical Group of the European Union PGEU, Community pharmacists, 1998. – Режим доступу: http://fip.org/programmes_projects?page=good_pharmacy_practice.
26. Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital pharmacy settings. Geneva, WHO, 1996 (WHO/PHARM/DAP/96.1). – Режим доступу: [http://cspc.in/cspc/Good%20Pharmacy%20Practice\(WHO\).pdf](http://cspc.in/cspc/Good%20Pharmacy%20Practice(WHO).pdf).
27. Good Pharmacy Practice (GPP) in developing countries. Supplementary guidelines for stepwise implementation. FIP Community Pharmacy Section, 1999. – Режим доступу: www.pharmainfo.net/reviews/good-pharmacy-practice-review.
28. Helper C.D. The future of pharmacy pharmaceutical care / C.D. Helper // Am. Journal Hosp. Pharm. – 1990. – Vol. 30. – P. 23–29.
29. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, No. 961, 45th report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations © World Health Organization 2011). – Режим доступу: <http://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication>.
30. Role of the pharmacist in support of the WHO revised drug strategy/WHO. – 1994 (WHO47.12). – Режим доступу: <http://europharm.netapotek.dk/file/7412>.
12. Nemchenko, A. S. & Panfilova, G. L. & Propisnova, V. V. (2009). Dialektyka ta metodologija orhanizacii farmatsevtichnoi dopomohy naselennyyu za umov vprovadzhennia oboviazkovoho medychnoho strakhuvannya [Dialectic and Methodology of pharmaceutical care to the population under conditions of compulsory health insurance]. *Klinichna farmatsiia*, 1, 31–36 [in Ukraine].
13. Proekt nakazu MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Nastanovy «Licarski zasoby. Nalezchna praktyca» [Order from Ministry of Health of Ukraine “On Approval Guidelines” Drugs. Good Pharmacy Practice]. Retrieved from <http://www.apteka.ua/article/196875>. [in Ukraine].
14. Mossialos, E., Mrazek, M., & Uolli, T. (2004). Regulirovanie farmaceuticheskogo sektora v Evrope: radi e'fektivnosti, kachestva i ravenstva [Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality] Retrieved from <http://www.apteka.ua/article/43237> [in United Kingdom].
15. Sait Derzhavnoi sluzhby LZ [Site of National Service of drugs]. www.diklz.gov.ua/news/ekspert-robochoi-grupi-pri-vropeiskomu-direktorati-z-kontrolyu-yakosti-likarskikh-zasobiv-ta-ok. Retrieved from <http://www.diklz.gov.ua/news/ekspert-robochoi-grupi-pri-vropeiskomu-direktorati-z-kontrolyu-yakosti-likarskikh-zasobiv-ta-ok> [in Ukraine].
16. Solonina, A. B., & Yakovlev, I. B. (2010). Profilakticheskaya farmaciya: koncepciya, metodologiya, innovacionnyj potencial [Preventive Pharmacy: concept, methodology, innovation potential]. *Novaya apteka*, 7, 69–71 [in Russia].
17. Dremova, N. B., Korzhavikh, E. A., Litvinova, T. M., & Ovod, A. I. (2005). Farmaceuticheskaya pomoshh: termini i ponyatiya [Pharmaceutical care: term and concept]. *Farmaciya*, 2, 37–45 [in Russia].
18. Zupanec, I. A., Chernykh, V. P., Popon, S. B., Bezdetko, N. V., & Zajchenko, A. V. (2000). Farmaceuticheskaya opeka – vazhnejshij aspekt klinicheskoy farmacii [Pharmaceutical care – the most important aspect of clinical pharmacy]. *Provizor*, 11, 6–7 [in Ukraine].
19. Mnushko, Z. N., Dikhtyarova, N. M., Chernobrovaya, N. V., & Khimenko, S. V. (2002). Farmaceuticheskaya etika i deontologiya [Pharmaceutical ethics and deontology]. Kharkov: NFaU: Zoloty stranicy [in Ukraine].
20. Chernykh, V. P. & Zupanets, I. A. (1999). Klinichna farmatsiia – priorytetnyi napriamok pidgotovky suchasnoho provizora v Ukraini [Clinical pharmacy – a priority area of training of chemists in Ukraine]. *Klinichna farmatsiia*, 2(3), 45–47 [in Ukraine].
21. Sharakhova, E. F. & Petukhova, O. V. (2002). Sistema protivostmaticheskoy farmpomoshhi: informacionnye potrebnosti i ikh obespechenie [Anti-asthmatic pharmaceutical care: information needs and their coverage]. *Novaya apteka*, 11, 25–29 [in Russia].
22. Yakovlev, I. B. (2009). Farmaceuticheskaya profilaktika [Pharmaceutical prevention]. Perm': GOU VPO PGFA. Retrieved from <http://www.dissercat.com/content/razrabotka-metodologii-farmatsevticheskoi-pomoshchi-nekotorym-kategoriyam-bolnykh-na-primere> [in Russia].
23. Yackova, G. Yu., & Parnovskij, B. L. (1999). Koncepciya farmaceuticheskoy diagnostiki [The concept of pharmaceutical diagnostics]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 18–24 [in Ukraine].
24. Yatskova, G. Yu. & Parnovskiy, B. L. (2006). Teoretichni aspekty farmatsevtichnoi profilaktyky [The theoretical aspects of pharmaceutical preventions]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 3–8 [in Ukraine].
25. (1998) Good pharmacy practice in Europe. Pharmaceutical Group of the European Union PGEU, Community pharmacists. Retrieved from http://fip.org/programmes_projects?page=good_pharmacy_practice.
26. (1996) Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital pharmacy settings. Geneva, WHO (WHO/PHARM/DAP/96.1). Retrieved from [http://cspc.in/cspc/Good%20Pharmacy%20Practice\(WHO\).pdf](http://cspc.in/cspc/Good%20Pharmacy%20Practice(WHO).pdf).
27. (1999) Good Pharmacy Practice (GPP) in developing countries. Supplementary guidelines for stepwise implementation. FIP Community Pharmacy Section. Retrieved from www.pharmainfo.net/reviews/good-pharmacy-practice-review.
28. Helper, C. D. (1990) The future of pharmacy pharmaceutical care. *Am. Journal Hosp. Pharm.*, 30, 23–29.
29. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, No. 961, 45th report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations © World Health Organization 2011). Retrieved from <http://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication>.
30. (1994) Role of the pharmacist in support of the WHO revised drug strategy/WHO. (WHO47.12). Retrieved from <http://europharm.netapotek.dk/file/7412>.

Відомості про автора:

Панфілова Г.Л., д. фарм. н., доцент каф. організації та економіки фармації, НФаУ, E-mail: panf-al@ukr.net.

Надійшла в редакцію 07.02.2014 р.



В. О. Демченко, О. А. Рижов, Н. А. Іванькова

Обґрунтування необхідності розробки компетентнісної моделі навчання фахівця фармацевтичної галузі на основі адаптивної інтелектуальної навчальної системи

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: фармацевтична освіта, компетентнісний підхід, комп'ютерна система навчання.

У зв'язку з перетвореннями на фармацевтичному ринку, жорсткими конкурентними умовами, трансформуванням управлінської культури загострюється проблема не завжди відповідної компетентності фахівців. Це питання зумовлює необхідність принципових змін у системі фармацевтичної освіти, що пов'язані з формуванням професійних компетентностей. З метою вивчення зв'язків соціально-економічних відносин між закладами вищої освіти і роботодавцями на ринку праці через аналіз опанування професійних компетенцій майбутніх випускників для фармацевтичної галузі методами семантичного оцінювання законодавчих і наукових документів, порівняння, системного і структурно-логічного аналізу обґрунтовано необхідність розробки компетентнісної моделі навчання на основі адаптивної інтелектуальної комп'ютерної навчальної системи.

Обоснование необходимости разработки компетентностной модели обучения специалиста фармацевтической отрасли на основе адаптивной интеллектуальной обучающей системы

В. А. Демченко, А. А. Рыжов, Н. А. Иванькова

В связи с преобразованиями на фармацевтическом рынке, жесткими конкурентными условиями, трансформацией управленческой культуры обостряется проблема не всегда соответствующей компетентности специалистов. Этот вопрос обуславливает необходимость принципиальных изменений в системе фармацевтического образования, связанных с формированием профессиональных компетенций. С целью изучения связей социально-экономических отношений между высшими учебными заведениями и работодателями на рынке труда через анализ владения профессиональными компетенциями будущих выпускников для фармацевтической отрасли методами семантического оценивания законодательных и научных документов, сравнения, системного и структурно-логического анализа обоснована необходимость разработки компетентностной модели обучения на основе адаптивной интеллектуальной компьютерной обучающей системы.

Ключевые слова: фармацевтическое образование, компетентностный подход, компьютерная система обучения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Substantiation of the necessity to develop a competency model of training specialist in pharmacy on the basis of intellectual educational system

V. O. Demchenko, O. A. Ryzhov, N. A. Ivankova

Aim. The study of the links in social-economic relations between higher educational institutions and employers in the labor market through the analysis of future graduates' professional competencies for the pharmaceutical industry has been performed and the necessity of developing a competency model of training based on adaptive intellectual computer educational system has been justified.

Methods and results. In order to conduct research of the links of social-economic relations between the higher education establishments and employers in the labor market through the analysis of future graduates' for the pharmaceutical industry professional competencies by the methods of semantic evaluation of legal and scientific documents, comparison, system and structural and logical analysis, the necessity of developing a competency model of training based on adaptive intellectual computer educational system was substantiated.

Key words: Pharmacy Education, Professional Competence, Computer-Assisted Instruction.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Фармацевтична діяльність – це професійна діяльність у системі охорони здоров'я з надання фармацевтичних послуг на всіх етапах просування фармацевтичних товарів від виробника до споживача. Фахівці, які мають вищу фармацевтичну освіту, працюють у різних галузях [1]. Напрями їхньої діяльності: управління, фармацевтична допомога, промислове виробництво і виготовлення в умовах аптеки лікарських засобів, забезпечення якості, постачання, просування лікарських засобів, фармацевтичний нагляд, фармацевтична інформація, аналітична діагностика наркотичних засобів і психотропних речовин та судово-хімічна експертиза, регламентування, фармацевтична освіта, наукові дослідження тощо.

Сучасний ринок праці потребує від вищих навчальних закладів «гнучких» фахівців для виконання роботи, в процесі якої виникають питання, що стосуються різних галузей знань і потребують навичок пристосування до швидкої зміни зовнішніх умов праці. Нині спеціаліст поставлений в умови вирішення нестандартних завдань, при цьому технології запрограмованих рішень виявляються здебільшого недостатніми, а традиційні методи не завжди можуть забезпечити успіх.

Це сприяє тому, що фармацевтичний ринок України,

де функціонують різні суб'єкти системи лікарського обігу, поступово переходить на принципово новий рівень. Розвиток відбувається за рахунок основоположних чинників: компетентність, якість фармацевтичної діяльності [2].

Якість фармацевтичної допомоги, що є складовою системи охорони здоров'я, залежить від професійної кваліфікації фахівців. Факторами ризику під час надання фармацевтичної допомоги є не тільки якість лікарських засобів і фармацевтичної діяльності, але й компетентність фармацевтичних працівників.

Відомо, що неякісна діяльність фармацевтичних працівників може завдати шкоди здоров'ю громадян, і тому рівень їхньої компетентності у галузі лікарського забезпечення повинен перебувати під постійним контролем на всіх етапах підготовки і перепідготовки фахівців і регулярно підтверджуватись.

Перетворення на фармацевтичному ринку, жорсткі конкурентні умови, трансформування управлінської культури загострюють проблеми не завжди відповідної компетентності фахівців і зумовлюють необхідність принципових змін у системі фармацевтичної освіти. Крім того, інтеграція нашої країни у світове співтовариство призвела до інтеграції в міжнародну систему освіти, приєднання до Болонського процесу.

Отже, вищим навчальним закладам, які випускають фахівців для фармацевтичної галузі, необхідно підвищувати загребуваність у них. Це можливо тоді, коли випускники опанували компетенції, що необхідні на певних робочих місцях.

Мета роботи

Вивчити зв'язки соціально-економічних відносин між закладами вищої освіти і роботодавцями на ринку праці через аналіз опанування професійних компетенцій майбутніх випускників для фармацевтичної галузі й обґрунтувати необхідність розробки компетентнісної моделі навчання на основі адаптивної інтелектуальної комп'ютерної навчальної системи.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили з використанням методів семантичного оцінювання законодавчих і наукових документів, порівняння, системного і структурно-логічного аналізу.

Результати та їх обговорення

Компетентнісний підхід реалізовано у більшості європейських країн на рівні національних освітніх стандартів.

Певний вплив на розвиток і уніфікацію навчального процесу мали положення Належної практики фармацевтичної освіти (Good Pharmacy Education Practice), що розроблені спільно із Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і Міжнародною фармацевтичною федерацією (ММФ – FIP). Ці положення стосуються як професійних особливостей, так і загальних якісних характеристик випускників вищих навчальних закладів (ВНЗ). Роль фармацевта полягає в ухваленні рішень про

надання фармацевтичної допомоги, він є комунікатором, наставником, керівником і дослідником, особою, яка навчається протягом усього життя. Ці вимоги фармацевтичних стандартів наповнюються новим змістом завдання й обов'язки викладачів ВНЗ, студентів і дипломованих спеціалістів системи охорони здоров'я, що беруть активну участь у поліпшенні або підтриманні якості життя своїх пацієнтів [1,3,4].

Упровадження міжнародних стандартів у всі сфери фармацевтичної діяльності потребує від фахівців високого рівня кваліфікації та компетентності.

Сучасна система фармацевтичної освіти в Україні є нормативною і заснована на галузевих стандартах вищої освіти (наказ МОН України від 29 липня 2004 р. №629), тобто освітньо-кваліфікаційних характеристиках (ОКХ) і освітньо-професійної програми (ОПП).

ОКХ встановлює галузеві кваліфікаційні вимоги до соціально-виробничої діяльності випускника вищого навчального закладу з певних спеціальностей та освітньо-кваліфікаційного рівня і державні вимоги до характеристик особи, яка здобула певний освітній рівень відповідного фахового спрямування.

Згідно з цим стандартом фахівцеві підготовлений до роботи за такими видами економічної діяльності:

- виробництво основних фармацевтичних продуктів;
- виробництво фармацевтичних препаратів;
- оптова торгівля фармацевтичними товарами;
- роздрібна торгівля фармацевтичними товарами;
- роздрібна торгівля медичними й ортопедичними виробами;
- дослідження ринку та вивчення суспільної думки;
- охорона здоров'я та соціальна допомога;
- діяльність з охорони здоров'я людини;
- діяльність лікувальних закладів.

Цей стандарт встановлює професійне призначення й умови використання випускників вищих навчальних закладів певної спеціальності та освітньо-кваліфікаційного рівня як перелік первинних посад, виробничих функцій і типових завдань діяльності; освітні та кваліфікаційні вимоги до випускників вищих навчальних закладів у вигляді переліку здатностей та умінь вирішувати завдання діяльності; вимоги до атестації якості освітньої та професійної підготовки випускників вищих навчальних закладів; відповідальність за якість освітньої та професійної підготовки.

ОПП визначає нормативний зміст навчання, встановлює вимоги до змісту, обсягу та рівня освітньої та професійної підготовки фахівця відповідного освітньо-кваліфікаційного рівня певної спеціальності. Цей стандарт є складовою галузевою компонентою державних стандартів вищої освіти і використовується під час розробки та корегування відповідних навчальних планів і програм дисциплін; засобів діагностики рівня освітньо-професійної підготовки фахівця; визначення змісту навчання як бази для опанування нових спеціальностей і кваліфікації; визначення змісту навчання в системі перепідготовки та підвищення кваліфікації.

Це свідчить, що система освіти у фармацевтичній галузі є малорухливою і не дуже адаптивною до факторів зовнішнього середовища фармацевтичного ринку.

Випускник фармацевтичного ВНЗ, як правило, не готовий до абсолютно самостійного виконання професійних обов'язків, оскільки набуває лише початковий досвід застосування знань і умінь у практичній фармації.

Проблема полягає ще і в тому, що моделі компетенцій фахівців розробляють викладачі ВНЗ, а не професіонали у процесі відповідних спостережень. Хоча правильна логіка розроблення освітніх стандартів передбачає покладення в їх основу професійних стандартів [5].

З іншого боку, ринкові умови підштовхують роботодавців визначати й замовляти фахівців із визначеним набором професійних компетенцій з постійним поповненням та оновленням знань для майбутнього фахівця, який повинен повністю відповідати визначеній посаді незалежно від суб'єктів системи лікарського забезпечення.

Отже, необхідно забезпечити синхронізацію «продукції» системи освіти і «попиту» ринку праці.

Ця умова має першорядне значення для прискорення соціального та економічного розвитку країни. Система підготовки кадрів має враховувати також ті умови, у яких доведеться жити та працювати майбутньому фахівцю. Всі ці зміни повинні стати сигналом для відповідної адаптації системи освіти [6].

Необхідно також відзначити, що існує гостре протиріччя між вимогами до кваліфікації фахівця, що підвищуються, і швидким старінням тих знань і умінь, які він отримав у навчальному закладі. Це протиріччя є наслідком бурхливого і безперервного збільшення обсягу загальнонаукових і спеціальних знань.

Для оцінювання темпів старіння знань фахівців застосовують термін «період напіврозпаду компетенцій», що означає час, протягом якого професійна компетентність фахівця з моменту закінчення ним навчального закладу знижується на 50%. Нині цей період становить 4–5 років [7].

Очевидно, що вирішення цього протиріччя можливе тільки при впровадженні нових технологій освіти для створення моделі професійної компетентності.

Під професійною компетентністю фармацевтичного працівника розуміємо інтегральну характеристику, що визначає здатність вирішувати професійні проблеми, типові та атипові фахові завдання, що виникають у реальних ситуаціях професійної діяльності з використанням знань, умінь і навичок, а також фахового та життєвого досвіду [8].

Сьогодні в умовах ринку традиційні способи навчання у ВНЗ не повною мірою дають змогу сформувати необхідний рівень підготовки випускника за спеціальністю «Фармація». Пов'язано це зі значним розширенням спектра фахових завдань, а також підвищенням вимог до ефективності та результативності професійної діяльності. Водночас освіта у ВНЗ досі більше орієнтована на формування у студентів тільки знань і умінь.

У зв'язку з цим перед освітніми закладами постають

завдання, котрі пов'язані з поєднанням традиційних ефективних технологій навчання та інноваційних, що забезпечує формування спеціалістів належного рівня підготовки і переміщення акцентів щодо змісту і технологій навчання фахівців на формування професійних компетентностей.

Відомо, що компетентнісний підхід до підготовки фахівців полягає в наданні і формуванні у студентів набору ключових компетенцій, основи його професійної мобільності, що визначають успішну адаптацію в суспільстві. Він є основним механізмом, який забезпечить соціальний захист молоді в умовах ринкової економіки, а також знизить неприпустимо високі витрати коштів, які залучаються на цільову підготовку кваліфікованих працівників. Передбачається, що саме такий підхід до підготовки сучасних фахівців сприятиме підвищенню рівня їхньої соціально-професійної мобільності, конкурентноспроможності у різних галузях діяльності, у тому числі і фармацевтичній.

При розробці компетентнісної моделі фахівця основним підходом є орієнтація на структуру професійної діяльності і використання проблемно-орієнтованого навчання на базі сукупності знань, що отримані під час вивчення базових і професійно-орієнтованих фармацевтичних дисциплін [9].

У професійній фармацевтичній діяльності виділяють об'єктно-орієнтований підхід, котрий заснований на практико-орієнтованих методах, нових вимогах до організації проблемно-орієнтованого навчання через створення нового освітнього середовища (комп'ютерних систем навчання) для опанування модульних програм і на підприємстві, і в освітньому закладі, сучасних підходах до оцінювання якості підготовки через визначення рівня засвоєння дисциплін, професійних модулів і встановлення компетенцій студентів.

В основі цього підходу – поняття модуля як цілісного набору, що підлягає засвоєнню умінь, знань і відносин (тобто компетенцій), котрі описані у формі вимог, яким повинен відповідати студент після завершення модуля [10].

Побудова змісту освіти на модульній основі дає можливість оптимально поєднувати теоретичну і практичну складові навчання, інтегруючи їх. Гнучкість модульних освітніх програм професійної освіти, що засновані на компетенціях, дасть змогу оперативного оновлювати або замінювати конкретні модулі при зміні вимог до фахівця внаслідок змін у технологіях та організації праці, забезпечуючи якість підготовки фахівців на конкурентноспроможному рівні, дасть можливість індивідуалізувати навчання для кожного студента виходячи з рівня його знань і умінь і попереднього навчання (або трудового досвіду) шляхом комбінування необхідних модулів та окремих його одиниць, а також дасть можливість застосовувати одні й ті ж модулі як елементи відразу кількох навчальних програм.

В основу модульно-компетентнісного підходу закладені принципи суб'єктно-орієнтованого підходу до навчання [11].

Реальності сучасної освіти, які пов'язані зі зміною принципів навчання від суб'єкт-об'єктного до суб'єкт-суб'єктного підходу [12], потребують створення нових технологій навчання, що орієнтовані на того, хто навчається, тобто на суб'єкта навчальної діяльності, в рамках яких він навчається й активно бере участь у процесі отримання і творчого перетворення знання, має власні когнітивні ресурси, перебудовує у процесі навчання свій індивідуальний досвід (побудова траєкторії вивчення за результатами тестування на рівень засвоєння, набуття вмінь та досвіду). Результатом такого навчання має стати системне знання (об'єкт пізнавальної діяльності суб'єкта) високого ступеня структурованості, які легко актуалізуються і є дієвими у вирішенні теоретичних і практичних завдань.

Важливим є питання не тільки про побудову навчального змісту, але й про організацію суб'єктної активності студентів, що спрямована на засвоєння знання. Орієнтація навчання на формально-логічні процедури призведе до того, що студент засвоїть терміни, а не поняття. Необхідно розвивати у студентів такий спосіб розумової діяльності, який дасть змогу їм посісти активну позицію в засвоєнні і творчому використанні знання, стати співучасником конструювання навчального змісту, тобто бути справжнім суб'єктом навчальної діяльності.

Конструювання і засвоєння знань студентами у процесі суб'єктно-орієнтованого навчання можливе з використанням автоматизованих навчальних систем.

Нині, коли навчання орієнтується на розвиток пізнавальних і творчих здібностей особистості, традиційні лінійні методи комп'ютерного навчання не ефективні.

У сучасній освіті все частіше використовують комп'ютерні системи навчання, котрі дають можливість інтенсифікувати процес засвоєння знань, створити умови для підвищення мотивації навчання та розвитку творчих властивостей кожної особистості [13].

Аналіз різних класифікацій комп'ютерних систем навчання свідчить про широкі можливості цих систем. Але вони можуть лише частково реалізувати компетентнісний підхід. До них належать інформаційно-довідкові системи, системи консультуючого типу, керуючі системи, інтелектуально-тренувальні (експертно-тренувальні) та системи супроводжувального типу [14,15].

Інформаційно-пошукова система – прикладне комп'ютерне середовище для обробки, зберігання, сортування, фільтрації та пошуку великих масивів структурованої інформації. Вони вирішують дидактичне завдання формування теоретичних знань і розвитку пошукових навичок у того, кого навчають. Реалізуються як бази знань або експертні системи, що володіють мовою запитів. Ці системи, як правило, формують тільки навички пошуку. Їхні інтелектуальні функції полягають у тому, що на основі аналізу результатів контролю створюється модель знань, які студент отримав протягом вивчення певної дисципліни, і формуються рекомендації з корекції цих знань [14]. Прикладом довідкових середовищ можуть

бути навчальні курси, що характеризуються широкою мовою запитів і багатим набором асоціативних зв'язків у базі даних.

Комп'ютерна система консультуючого типу допомагає сформувати уявлення, засвоїти теоретичний матеріал і отримати знання, призначена для надання контекстної допомоги або видачі необхідної інформації за запитом користувача, при цьому можливе демонстраційне розв'язання завдань із подальшим рішенням для кожного кроку, і відрізняється від інформаційно-довідкових систем наявністю підсистеми моделі студента.

Важливою перевагою цих систем є організація діалогової взаємодії студента з системою, від якості якої залежить і ефективність навчання. Ядром є авторські системи, котрі дають можливість викладачу-розробнику заповнювати базу даних (БД) необхідним навчальним матеріалом. Рисами систем цього типу є можливості активного втручання викладача у процес її розробки; розробки власних авторських методик навчання; керування пізнавальною діяльністю студентів на основі постійного зворотного зв'язку; адаптації системи до психологічних особливостей студента і рівня його знань [15].

Система консультуючого типу включає підсистеми: інформаційно-довідкову і контекстної підказки.

Керуючі комп'ютерні системи навчання є частиною всієї системи навчання і найскладнішими серед комп'ютерних навчальних систем, що призначені передусім для управління процесом навчання за допомогою інформаційних комп'ютерних технологій. Така система є діагностуючою експертною системою, яка обробляє всю доступну їй сукупність інформації та зіставляє отримані результати із заданими кінцевими цілями навчання.

Один із засобів реалізації суб'єктно-орієнтованого навчання – розробка інтелектуальних навчальних систем різних типів [16].

Тренувальні комп'ютерні системи навчання (експертно-тренувальні) ближче стоять до розв'язування проблеми і дають змогу змодельовати проблемно-орієнтований підхід, вони реалізують ту чи іншу педагогічну мету на основі формалізованих знань експертів у певній предметній галузі, в царині діагностики знань студентів і керування навчанням на рівні експертів [15]. Відмінність полягає в тому, що вирішують дидактичне завдання формування не теоретичних знань, а певних умінь і навичок. Для таких систем характерні більш «просунутий» інтерфейс, засоби фіксації навичок і умінь студента, діагностика його помилок.

Окрім з інтелектуально-тренувальних систем здатні виконувати функцію супроводу діяльності студента при роботі у певному інструментальному середовищі, містять компоненти реальної теми з наданням допомоги при виявленні помилкових дій студента.

Вважається, що сильними сторонами експертно-тренувальних систем є наявність модуля формування й аналізу моделі студента, що дає змогу адаптувати навчальний вплив системи для різних студентів; гнучкість процесу навчання; виявлення причин помилок студентів; наяв-

ність спеціалізованої бази фактів із дисципліни; можливості використання стандартних методик навчання; динамічної модифікації сценарію навчання на основі аналізу стану моделі студента; поповнення бази фактів і самонавчання системи. Слабкі сторони цих систем: трудомісткість їхньої розробки з позицій праце-витрат, часу та коштів, відсутність інструментарію, що дав би можливість реалізувати інтелектуальні впливи з боку системи на студента. Допоміжним інструментом повинні бути інтелектуальна база знань із предметних галузей на основі тезауруса, розподілу бази даних. Розробка такої системи потребує участі фахівців різного профілю: експертів із предметної галузі, програмістів, когнітологів-спеціалістів із знань, завданням яких є формалізація знань експерта при формуванні баз фактів і знань [15].

Системи супроводжувального типу допомагають відпрацювати певні навички і надалі ухвалити рішення або впровадити їх у практичну діяльність.

Супроводжувальна система містить усі компоненти експертної системи, але, на відміну від неї, не знає кінцевої мети діяльності користувача і повинна її прогнозувати.

Інтелектуальна комп'ютерна система навчання, що моделює імітації дії викладача, реалізує індивідуальне навчання з кожного питання. Викладач у навчальній аудиторії орієнтує своє заняття на середній рівень студента, має набагато менше можливостей задовольнити пізнавальні потреби окремого студента.

Створення та своєчасне коректування моделі знань [17] дасть можливість динамічно адаптувати навчальний матеріал індивідуально для студента, здійснювати інтерактивну допомогу на рівні підказок, прикладів

або пояснень. Інтелектуальні системи контролю знань допомагають проаналізувати помилки на основі протоколу тестування. Інтелектуальні технології колективної роботи дають можливість на основі моделей студентів формувати ефективні групи спілкування та спільного навчання.

Отже, потреби сучасної фармацевтичної освіти, що базуються на компетентнісному підході, ставлять завдання розробки комп'ютерних систем електронного навчання нового рівня. В їхній основі повинна бути модель знань провізора [18], яка заснована на компетенціях і залучатиме теоретичні знання, характеристики та критерії оцінювання практичних навичок, параметри середовища, у якому він працюватиме і яке збудоване на базі онтології.

Модульний підхід, котрий заснований на компетенціях, має бути в руслі концепції навчання протягом усього життя, оскільки має на меті формування висококваліфікованих фахівців, які здатні адаптуватись до різних ситуацій у сфері праці, а також продовжувати професійне зростання та освіти.

Висновки

Стандарт нового покоління освіти на фармацевтичному ринку можливо реалізувати на основі компетентнісної моделі при використанні адаптивної інтелектуальної комп'ютерної системи навчання, основною метою якої є організація персоніфікованого навчання студента. До цієї системи входить модель знань фахівця і модульність навчальних курсів, що дасть можливість оптимізувати та прискорити розробку навчальних програм і методичних матеріалів відповідно до запитів і побажань роботодавців. Це допоможе реалізувати навчання малих груп із заданими компетенціями.

Список літератури

1. Краснюк І.І. Изменение требований к подготовке фармацевтических кадров / И.И. Краснюк // Российский медицинский форум. – 2007. – № 1. – С. 24–29.
2. Фармацевтична культура і фармацевтична освіта / [О.І. Панасенко, А.С. Гоцуля, І.Л. Лимаренко, В.П. Буряк] // Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи : матеріали Всеукраїн.-практ. інтернет-конф. за участю міжнародних спеціалістів (3 квітня 2013 р.) : тези доп. – Х., 2013. – С. 164–166.
3. Черних В.П. Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України. Упорядкування та значення термінології у фармацевтичній діяльності / В.П. Черних, І.М. Перцев // Аптека. – 2011. – № 47. – С. 12–13.
4. FIP statement of policy on Good Pharmacy Education Practice [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://fip.org/www/uploads/database_file.php?id=188&table_id=
5. Богачков Ю.М. Виявлення і порівняння кваліфікацій на основі профілю компетенцій / Ю.М. Богачков, П.С. Ухань // Інформаційні технології і засоби навчання. – 2013. – Т. 37. – № 5. – С. 10–19.
6. Поліхронова В.В. Освітня парадигма інформаційного суспільства / В.В. Поліхронова // Актуальні проблеми державного управління педагогіки та психології : зб. наук. праць / МОН України, Херсонський нац. техн. ун-т. – Херсон : Олді-плюс, 2009. – Вип. 1. – С. 57–61.
7. Ефимова Г.З. Инновационный потенциал профессорско-преподавательского состава ВУЗа как фактор конкурентоспособности выпускников / Г.З. Ефимова // Современные исследования социальных проблем. – 2010. – № 2(02). – С. 16–17.
8. Громовик Б.П. Неперервна фармацевтична освіта в Україні: науково-методичні аспекти управлінсько-економічної підготовки : монографія / Б.П. Громовик, А.В. Горілик. – Л. : РАСТР-7, 2012. – 166 с.
9. Малик Г.Д. Особливості компетентнісного підходу / Г.Д. Малик // Наука і життя: українські тенденції, інтеграція у світову наукову думку : матеріали шостої Всеукр. наук.-практ. Інтернет-конф. (18–20 травня 2010 р.). – К., 2010. – Ч. 1. – С. 37–46.
10. Десятов Т. Модернізація вищої педагогічної освіти з позицій реалізації модульно-діяльнісних програм / Т. Десятов // Освіта дорослих: теорія, досвід, перспективи : зб. наук. праць. – Ніжин ; Видавець ПП Лисенко М.М. – 2013. – Вип. 6. – С. 45–53.
11. Ковальчук Л.О. Концептуальні засади суб'єктно-орієнтованого підходу та педагогічні умови його впровадження у вищій школі [Електронний ресурс] / Л.О. Ковальчук // Електронний збірник наук. праць «Особистість у єдиному освітньому просторі» : матеріали III Міжнар. Форуму (26–29 квітня 2012 р.). – Вип. 2(8). – Режим доступу: http://www.zoippo.zp.ua/pages/el_gurnal/pages/vip8.html.
12. Рижов О.А. Моделі знань у системах дистанційного навчання. Частина II. Порівняльний аналіз процесу передачі знань у системах навчання на основі IDEFO-технологій / О.А. Рижов // Клиническая информатика и телемедицина. – 2010. – Т. 6. – Вип. 7. – С. 133–139.
13. Федорук П.І. Адаптивна система дистанційного навчання та контролю знань на базі інтелектуальних Інтернет-технологій / П.І. Федорук. – Івано-Франківськ : Видавничо-дизайнерський відділ ЦІТ Прикарпатського нац. ун-ту ім. Василя Стефаника, 2008. – 315 с.
14. Ляхов А.Л. Основные свойства автоматизированных систем моделирования и управления учебным процессом в ВУЗе

- / А.Л. Ляхов, М.И. Демиденко // Математичні машини і системи. – 2008. – № 1. – С. 128–132.
15. Іванькова Н.А. Педагогічні засади застосування автоматизованої системи в умовах кредитно-модульного навчання студентів вищих медичних навчальних закладів : дис. на здобуття наукового ступеня к.пед.наук : 13.00.04 / Н.А. Іванькова. – Х., 2008. – 196 с.
 16. Гагарін О.О. Дослідження і аналіз методів та моделей інтелектуальних систем безперервного навчання / О.О. Гагарін, С.В. Титенко // Наукові вісті НТУУ «КПІ». – 2007. – №6(56). – С. 37–48.
 17. Рижов О.А. Інтелектуальна адаптивна система дистанційного навчання RATOS-AI®. Ч. 1. Концепція системи / О.А. Рижов // Запоріжський медичний журнал. – 2010. – Т. 12. – № 1. – С. 23–27.
 18. Рижов О.А. Інтелектуальна адаптивна система дистанційного навчання RATOS-AI®. Ч. 2. Концептуальна модель системи для навчання провізорів / О.А. Рижов // Запоріжський медичний журнал. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 28–36.
- References**
1. Krasiuk, I. I. (2007). *Izmenenie trebovanij k podgotovke farmacevtycheskikh kadrov* [Changing of requirements for the training of pharmaceutical personnel]. *Rossijskij medicinskij forum*, 1, 24–29 [in Russian].
 2. Panasenko, O. I., Hotsulia, A. S., Lymarenko, I. L., & Buriak, V. P. (2013). *Farmatsevtichna kultura i farmatsevtichna osvita* [Pharmaceutical education and pharmaceutical culture]. *Sotsialna farmatsiia v Ukraini: stan, problemy ta perspektyvy*. Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Internet-Conference with the Participation of International Experts (pp. 164–166). Kharkiv [in Ukrainian].
 3. Chernykh, V. P., & Pertsev, I. M. (2011). *Nazustrich VIII Natsionalnomu zizdu farmatsevtiv Ukrainy. Uporiadkuvannia znachennia terminolohii u farmatsevtichnij diialnosti* [Towards the VIII National Congress of Ukraine Pharmacists. Regulation and the significance of terminology in the Pharmaceutical activities]. *Apteka.*, 47, 12–13 [in Ukrainian].
 4. *FIP statement of policy on Good Pharmacy Education Practice [Електронний ресурс]*. Retrieved from https://fip.org/www/uploads/database_file.php?id=188&table_id=
 5. Bohachkov, Yu. M., & Ukhan, P. S. (2013). *Vyavlennia i porivniannia kvalifikatsii na osnovi profilu kompetentsii* [Identification and comparison of qualifications based on competency profile]. *Informatsiini tekhnolohii i zasoby navchannia*, 5 (37), 10–19 [in Ukrainian].
 6. Polikhromova, V. V. (2009) *Osvitnia paradyhma informatsiinoho suspilstva* [The educational paradigm of informative society]. *Aktualni problemy derzhavnoho upravlinnia pedahohiky ta psykholohii* (issue 1), (pp. 57–61). Kherson: Kherson NTU: Oldi-plus [in Ukrainian].
 7. Efimova, H. Z. (2010). *Innovacionnyj potencial professorsko-prepodavatel'skoho sostava VUZa kak faktor konkurentosposobnosti vypusnikov* [Innovative potential of the faculty of the professorial-lecturers staff of the higher educational establishment as a factor of competitiveness of its graduates]. *Sovremennye issledovaniya socialnykh problem*, 2, 16–17 [in Russian].
 8. Hromovyk, B. P. & Horilyk, A. V. (2012). *Nepererevna farmatsevtichna osvita v Ukraini: naukovy-metodychni aspekty upravlinnsko-ekonomichnoi pidhotovky* [Continual Pharmaceutical Education in Ukraine: scientific and methodological aspects of management and economic training]. Lviv: RASTR-7. [in Ukrainian].
 9. Malyk, H. D. (2010). *Osoblyvosti kompetentnisnogo pidkhodu* [Features of competence approach]. *Nauka i zhyttia: ukrainski tendentsii, intehratsiia u svitovu naukovu dumku* Proceedings of the 6th All-Ukrainian Scientific and Practical Internet-Conference (part 1), (pp. 37–46). Kyiv [in Ukrainian].
 10. Desiatov, T. (2013). *Modernizatsiia vyshchoi pedahohichnoi osvity z pozutsii realizatsii modulno-diialnisnykh program* [Modernization of higher pedagogical education based on the implementation of module-activity programs]. *Osvita doroslykh: teoriia, dosvid, perspektyvy*, (issue 6), (pp. 45–53). Nizhyn: Vydavets PP Lysenko M.M. [in Ukrainian].
 11. Kovalchuk, L. O. (2012). *Kotsceptualni zasady subiektno-oriientovanoho pidkhodu ta pedahohichni umovy yoho vprovadzhenia u vyshchii shkoli* [Conceptual foundations of the subject-oriented approach and pedagogical conditions of its implementation in higher educational establishments]. *Osobystist v yedynomu osvithnomu prostori*. Proceedings of the 3th International Forum, (issue 2). Retrieved from http://www.zoippo.zp.ua/pages/el_gurnal/pages/vip8.html [in Ukrainian].
 12. Ryzhov, O. A. (2010). *Modeli znan u systemakh dystantsiinoho navchannia. Chastyna 2. Porivnialni analiz protsesu peredachi znan u sistemakh navchannia na osnovi IDEFO-teknolohii* [Model of knowledge in the distant learning systems Part II. Comparative analysis of knowledge transfer process in the studies systems on the basis of IDEFO technologies]. *Klinicheskaya informatika i telemedicina*, (vols.6), (issue 7), (pp. 133–139) [in Ukrainian].
 13. Fedoruk, P. I. (2008). *Adaptyvna sistema dystantsiinoho navchannia ta kontroliu znan na bazi intelektualnykh Internet-tekhnohii* [The system of adaptive distance training and knowledge control based on smart internet technologies]. Ivano-Frankivsk: Vydavnycho-dyzainerskii viddil TsIT Prykarpatskoho natsionalnogo universytetu imeni Vasulia Stefanyka [in Ukrainian].
 14. Liakhov, A. L. (2008) *Osnovnye svoystva avtomatizirovannykh sistem modelirovaniya i upravleniya uchebnym processom v VUZe* [Basic properties of automated systems modelling and management of educational process in higher educational establishment]. *Matematychni mashyny i systemy*, 1, 128–132 [in Ukrainian].
 15. Ivankova, N. A. (2008). *Pedahohichni zasady zastosuvannia avtomatyzovanoi systemy v umovakh kredytno-modulnogo navchannia studentiv vyshchikh medychnykh navchalnykh zakladiv* (Dis...kand. ped. nauk). [Pedagogical principles of the automated systems in a credit-modular training students in higher medical educational institutions]. Candidate's thesis. Kharkiv: Natsionalnyi pedahohichni universytet imeni H.S. Skovorody [in Ukrainian].
 16. Haharin, O. O. (2007). *Doslidzhennia i analiz metodiv ta modelei intelektualnykh system bezperevnoho navchannia* [Research and analysis of methods and models in intellectual systems of continual education]. *Naukovi visti NTUU "KPI"*, 6(56), 37–48 [in Ukrainian].
 17. Ryzhov, O. A. (2010). *Intelektualna adaptyvna sistema dystantsiinoho navchannia RATOS-AI®. Chastyna 1. Kontsepsiia systemy* [Intellectual Adaptive Distance Training RATOS-AI®. Part 1. The concept of]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 1(12), 23–27 [in Ukrainian].
 18. Ryzhov, O. A. (2010). *Intelektualna adaptyvna sistema dystantsiinoho navchannia RATOS-AI®. Chastyna 2. Kontseptualna model systemy dlia navchannia provizoriv* [Intellectual Adaptive Distance Training RATOS-AI®. Part 2. Conceptual model system for the study of pharmacists]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4(12), 28–36 [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Демченко В.О., к. фарм. н., доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, E-mail: victOriya@ukr.net.

Рижов О.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, Запорізький державний медичний університет.

Іванькова Н.А., к. пед. н., доцент каф. медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 04.03.2014 р.



Б. С. Бурлака

Активізація розумової діяльності і пізнавальної самостійності через інформаційно-комунікаційні технології у студентів провізорів-косметологів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інформаційно-комунікаційні технології, активізація розумової діяльності.

Забезпечення держави висококваліфікованими конкурентоздатними спеціалістами в рамках Болонського освітнього формату є нині актуальною проблемою. Для підготовки спеціалістів провізорів-косметологів використовують різні педагогічні методики. З метою систематизації та узагальнення методик, що використовуються на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету, здійснили дослідження, яке дає можливість активізувати розумову діяльність і пізнавальну самостійність у студентів провізорів-косметологів на заняттях із промислової технології парфумерно-косметичних засобів. Виявили, що доцільно та раціонально використовувати інформаційно-комунікаційні технології в аудиторній та позааудиторній роботі.

Активизация мыслительной деятельности и познавательной самостоятельности через информационно-коммуникационные технологии у студентов провизоров-косметологов

Б. С. Бурлака

Обеспечение государства высококвалифицированными конкурентоспособными специалистами в рамках Болонского образовательного формата является актуальной проблемой. Для подготовки специалистов провизоров-косметологов используются различные педагогические методики. С целью систематизации и обобщения методик, используемых на кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета, проведено исследование, которое позволяет активизировать умственную деятельность и познавательную самостоятельность студентов провизоров-косметологов на занятиях по промышленной технологии парфюмерно-косметических средств. Установлено, что целесообразно и рационально использовать информационно-коммуникационные технологии в аудиторной и внеаудиторной работе.

Ключевые слова: информационно-коммуникационные технологии, активизация умственной деятельности.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

Enhancing mental activity and cognitive independence through information and communication technologies in students pharmacist cosmetologist

B. S. Burlaka

Providing state highly competitive professionals in the Bologna educational format is an urgent problem. Training for pharmacists – beauticians use different teaching methods. In order to systematize and generalize the techniques used at the Department of Drug Technology Zaporozhye State Medical University, conducted a study that allows to activate the mental activity and cognitive independence of pharmacists students - beauticians in the classroom for the industrial technology of perfume and cosmetics. Found that appropriate and efficient use of information - communication technology in classroom and extracurricular work.

Key words: Thinking, Information Technology.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

За результатами досліджень у галузі освіти, актуальним є забезпечення держави висококваліфікованими конкурентоздатними спеціалістами в рамках Болонського освітнього формату. В концепції модернізації вітчизняної освіти підкреслюється необхідність орієнтації освіти не тільки на засвоєння студентами певного масиву знань, але й на розвиток у студента пізнавальної самостійності [1,2].

Експоненціальне збільшення обсягу інформації потребує успішного, ефективного та надійного засвоєння. Однією з можливостей засвоєння інформації є орієнтація на активізацію розумової діяльності і пізнавальної самостійності у особистості, тобто використання методів, що дають змогу формувати навчання як продуктивну творчу діяльність викладача і студента [3,4].

Нині застосування комп'ютерних технологій у навчальному процесі зумовлене використанням комп'ютера не як епізодичного засобу навчання, а як

систематичного. Численні дослідження підтверджують ефективність використання інформаційних технологій у всіх ланках педагогічного процесу [5–7].

Мета роботи

Узагальнення методик, що використовуються на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету для активізації розумової діяльності та пізнавальної самостійності студентів провізорів-косметологів.

Для узагальнення інформації з характеристиками зв'язків причина-наслідок використовується такий загальнодидактичний метод навчання, як лекція тривалістю дві академічні години. Акцентується увага студентів на викладанні всіх розділів тематичного плану з висновками за кожним із них. Комплексне інформаційне середовище як мультимедійний контент сприяє ефективному засвоєнню складного матеріалу.

Аналіз та узагальнення інформації, яку студенти отримують на лекціях, здійснюється на практичних заняттях. Вирішення практичного завдання щодо виготовлення тієї чи іншої косметологічної форми складається з декількох етапів. Так, на початковому етапі студенти аналізують поставлене завдання, пропонують використання допоміжних речовин і раціональну технологію виготовлення. Потім разом із викладачем обговорюють запропоноване вирішення завдання. Встановили, що на етапі пошуку вибору інгредієнтів та ефективної технології виготовлення відбувається активізація пізнавальної діяльності у студентів.

Для ефективного запам'ятовування технологічного процесу виготовлення косметичної форми раціонально застосовувати такий метод навчання, як дискусія. Групу студентів поділяють на підгрупи, кожна з них висловлює і аргументує власний погляд на технологію виготовлення. До кожної підгрупи доцільно включати неформальних лідерів, які сприятимуть конкуренції між підгрупами та активному обговоренню технології. Особливо продуктивно створювати навчальні дискусії з використанням інтернет-технологій. Роль викладача в такій методиці полягає в ефективній модераторській дискусії.

Електронні поштові системи, інтернет-форуми, системи документообігу, мультимедійні сервіси – сучасні сервіси спілкування та комунікації, що забезпечують

необмежені можливості для обміну будь-якою інформацією. Нині для внутрішньої комунікації між студентом і викладачем, вважаємо, не обов'язково створювати новий власний ресурс, бо відкриті сервіси, котрі постійно вдосконалюються, забезпечують суб'єктивні потреби.

Одним із засобів здійснення контролю знань студентів на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету є тестування. Банки тестів, що охоплюють усі теми практичних занять, із різним рівнем складності дають змогу об'єктивно оцінювати рівень знань, умінь і навичок, сприяють незалежності оцінювання, допомагають студентам підготуватись до ліцензійних іспитів «КРОК-1», «КРОК-2».

Використання інформаційних середовищ навчання та віртуальних освітніх просторів, які побудовані за системою студент-посередник-викладач, де посередником виступають сучасні інформаційні технології, значно підвищує ефективність і мобільність навчального процесу. Наприклад, за допомогою інтернет-технологій студенти, які навчаються на кафедрі технології ліків, отримують консультації та додаткову інформацію з теми заняття.

Висновки

В організації навчального процесу у провізорів-косметологів доцільно застосовувати інформаційно-комунікаційні технології, бо саме вони суттєво сприяють розвитку конкурентноздатного спеціаліста в умовах сьогодення.

Список літератури

1. Попченко Т.П. Реформування сфери охорони здоров'я в Україні: організаційне, нормативно-правове та фінансово-економічне забезпечення : аналітична доповідь /Т.П. Попченко. – К. : НІСД, 2012. – 96 с.
2. Байденко В.И. Болонский процесс: структурная реформа высшего образования Европы / В.И. Байденко. – М. : Исслед центр проблем качества подготовки специалистов, Рос. Новый ун-т, 2002. – 128 с.
3. Болонський процес як засіб інтеграції і демократизації європейської вищої школи: тематична збірка для професорсько-викладацького складу. – К. : КНЕУ, 2005. – 234 с.
4. Денисова А.Б. Информационные технологии в образовательно-воспитательном процессе / А.Б. Денисова// «Т-Сотм – Телекоммуникации иТранспорт». – 2011. – № 10. – С. 19–21.
5. Денисова А.Б. Роль ИКТ в организации воспитательно-коммуникативной среды / А.Б. Денисова// Философские проблемы информационных технологий и киберпространства : сб. научных статей. Вып. 3. – Пятигорск: ПГЛУ, 2012. – С. 42–52.
6. Мінцер О.П. Концептуальні узагальнення щодо структурної організації комп'ютерних мереж вищих медичних навчальних закладів / [О.П. Мінцер, О.А. Рижов, В.П. Марценюк, В.В. Краснов] // Медична інформатика та інженерія. – 2013. – № 4. – С. 7–15.
7. Курьлев А.С. Проектирование систем непрерывного открытого профессионального образования: теория и практика / А.С. Курьлев. – Калининград: БГАРФ. – 2007. – 138 с.

References

1. Popchenko, T. P. (2012) *Reformuvanniasferyokhoronyz dorovia v Ukraini: orhanizatsiine, normatyvno-pravove ta finansovo-ekonomichne zabezpechennia*[Healthcare reform in Ukraine: organizational, legal, financial and economic support]. Kyiv:NISD. [in Ukrainian].
2. Bajdenko, V. I. (2002) *Bolonskijproces: strukturalnayarreformavyshhegoobrazovaniyaEvropy* [Bologna: structural reform of higher education in Europe]. Moscow. Issledcentr problem kachestva podgotovkispecialistov, Ros.Novyy un-t. [in Russian].
3. (2005) *Bolonskiyprotses yak zasibintehratsii i demokratyzatsiiy evropeiskoivyshchoishkoly. Tematichnazbirkadlyaprofessorskovykladatskohosladau*[The Bologna process as a means of integration and democratization of European higher education: a thematic collection for teaching staff]. Kyiv: KNEU. [in Ukrainian].
4. Denisova, A. B. (2011) *Informacionnyetehnologii v obrazovatel'no-vospitatel'nomprocesse. T-Comm–Telekommunikacii i Transport*,(10), 19–21.[in Russian].
5. Denisova, A. B. (2012) *Rol'IKT v organizacii vospitatel'no-kommunikativnojsredy. Filosofskieproblemyinformacionnykh tehnologij i kibberprostranstva*.(issue 3),(pp. 42–52).Pyatigorsk. [in Russian].
6. Mintser, O. P.,Ryzhov,O. A., Martseniuk,V. P.,&Krasnov, V. V.(2013) *Kontseptualniuzahalnennyashchodostrukturalnoiorh anizatsiikompiuternykhmereshvishchychkhmedychnykhnavch alnykhzakladivMedychnainformatyka ta inzheneriia*, 4, 7–15. [in Ukrainian].
7. Kurylev, A.S. (2007) *Proektirovaniesistem nepreryvnogo otkryto goprofessionalnogoobrazovaniya: teoriya y praktyka*[Designing systems for continuous open vocational education: theory and practice]. Kaliningrad:BHARF. [in Russian].

Відомості про автора:

Бурлака Б.С., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, ORCID:0000-0003-4539-7331, E-mail: burlakabogdan@gmail.com.

Надійшла в редакцію 03.03.2014 р.



Н. О. Ткаченко

Вивчення інформаційного професійного поля спеціалістів фармації

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: соціальна відповідальність, провізор, фахові видання, неперервна фармацевтична освіта.

Різноманітні складові професіоналізму формують соціальну відповідальність провізора у сучасних умовах. Періодичні професійно орієнтовані видання та науково-практичні заходи є невід'ємною частиною цього процесу. З метою визначення джерел інформаційного забезпечення працівників аптечних закладів південно-східного регіону України вивчили основні джерела професійної інформації, частоту їх використання і направленість методом анкетування 147 респондентів. Виявили, що спеціалісти приділяють дуже мало уваги вітчизняним науковим періодичним виданням, що є фаховими. Недоліком процесу ознайомлення провізорів з інноваційними пошуками та досягненнями науковців у галузі фармації є те, що тільки 20% спеціалістів фармації різних рівнів управління протягом практичної діяльності працюють із матеріалами науково-практичних конференцій. Це свідчить про відсутність мотивації до самоосвіти спеціалістів, необхідність визначення основних чинників мотивації до підвищення свого професіоналізму.

Изучение информационного профессионального поля специалистов фармации

Н. А. Ткаченко

Разнообразные составляющие профессионализма формируют социальную ответственность провизора в современных условиях. Периодические профессионально ориентированные издания и научно-практические мероприятия являются неотъемлемой частью этого процесса. С целью определения источников информационного обеспечения работников аптечных заведений юго-восточного региона Украины изучены основные источники профессиональной информации, частота их использования и направленность методом анкетирования 147 респондентов. Установлено, что специалисты уделяют незначительное внимание отечественным научным периодическим специализированным изданиям. Недостатком процесса ознакомления провизоров с инновационными поисками и достижениями ученых в области фармации является то, что только 20% специалистов фармации разных уровней управления в ходе практической деятельности работают с материалами научно-практических конференций. Это свидетельствует об отсутствии у специалистов мотивации к самообразованию, о необходимости определения мотивационных факторов в повышении профессионализма.

Ключевые слова: социальная ответственность, провизор, специализированные издания, непрерывное фармацевтическое образование.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 2 (15). – С.

The study of informational professional field of pharmacy specialists

N. O. Tkachenko

Aim. Various components of professionalism form social responsibility of pharmacist in modern conditions. Professionally oriented periodical publications, scientific and practical activities are an integral part of this process.

Methods and results. Main sources of professional information, the frequency of its use and orientation have been studied by surveying 147 respondents in order to identify sources of informational support of pharmacy workers in South-Eastern region of Ukraine. It has been found that the experts pay minor attention to the domestic scientific periodical specialized publications. The disadvantage of the process of pharmacists' review with innovative search and achievements of scientists in the field of pharmacy is that only 20% of pharmacy specialists at various levels of management in the course of their practical activities work with the materials of scientific practical conferences.

Conclusion. This attests the lack of motivation among specialists to educate themselves during the process and it requires the definition of motivational factors in increasing their professionalism.

Key words: Social Responsible, Pharmacists, Journal Article, Continuing Pharmacy Education.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15):

Професіоналізм – не лише досягнення спеціалістом вагомих виробничих показників, але й особливості його професійної мотивації, система його прагнень, ціннісних орієнтацій, сенсу праці для кожної особистості. Як інтегративна категорія професіоналізм має значення і для характеристики особистості, і для прояву професійної діяльності. Складові професіоналізму формують соціальну відповідальність провізора в сучасних умовах. Рівень професіоналізму спеціалістів фармацевтичного підприємства є показником рівня соціальної відповідальності підприємства [1]. Формування професіоналізму провізора відбувається поетапно з моменту вибору професії (етап формування

платформи). Базисом є етап навчання у професійному закладі – отримання конкретних професійних навичок і якостей. Акмеологічними ознаками професіоналізму є самодіагностика, самокорекція, саморозвиток, самомотивація.

Сьогодні на фармацевтичному ринку праці цінуються спеціалісти, які не тільки мають знання та досвід праці за професією, але й можуть прогнозувати тенденції соціальних змін, передбачати вектор розвитку суспільства та добре орієнтуватись у біоетичних проблемах системи фармацевтичної допомоги та маркетингу. Роль неперервного професійного розвитку провізора в наданні якісної кваліфікованої фармацевтичної допомоги населенню

стає все більш значною і необхідною [2]. Концепція неперервного професійного розвитку визначається як індивідуальна відповідальність провізорів (фармацевтів) за систематичне підтримання, розвиток і розширення обсягу знань, навичок і настанов для забезпечення постійної компетентності як спеціалістів протягом їхньої кар'єри. Реалізується вона за допомогою формальної, неформальної та інформальної форм. Самоосвіта, самопідготовка і навчання на практиці є невід'ємними елементами усього неперервного професійного розвитку [3–5].

Підвищення рівня знань і вмінь фахівці-провізори (фармацевти) здійснюють протягом усієї професійної діяльності, тобто відбувається неперервне формування управлінської, економічної, правової, комунікаційної та соціально-інформаційної компетентності [6]. Основними помічниками є періодичні професійно орієнтовані видання та науково-практичні заходи (семінари, конференції, симпозиуми, конгреси тощо).

Мета роботи

Вивчення джерел інформаційного професійного поля працівників аптечних закладів південно-східного регіону України та визначення частоти їх використання і спрямування.

Матеріали і методи дослідження

Збір інформації здійснювали методом анкетування [7]. Структура анкети, яку розробили, передбачала умовний поділ питань на два блоки: перший – характеристика респондентів за демографічними і психологічними критеріями: вік, посада, стаж роботи, форма власності підприємства; другий блок питань дав можливість визначити основні джерела професійної інформації фахівців регіону, частоту їх використання та спрямованість інформації для практичної діяльності.

Результати та їх обговорення

Згідно з результатами анкетування респондентів поділили за віковим критерієм. Так, основну частку становлять фахівці віком від до 25 років – 31,8%, особи старше за 50 років – майже 19%, особи віком 25–35 років – 14,6%. Однаковий віковий сегмент становлять провізори віком 31–35 та 36–40 років – по 11,9%. В анкетуванні взяли участь майже однакова кількість спеціалістів фармації віком 46–50 та 41–45 років – 6% і 5% відповідно.

Поділ провізорів за критерієм «рівень управління» показав: до управлінської ланки (завідувачі і заступники завідувачів аптек) належать 35% працівників аптечних організацій, яких опитали. Фахівці технічного рівня (провізори) – 65% респондентів (рис. 1).

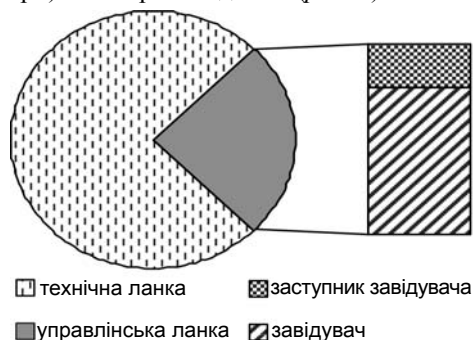


Рис. 1. Діаграма співвідношення респондентів за рівнем управління.

Вивчення місця здійснення фармацевтичної діяльності спеціалістів засвідчило, що вони працюють переважно у фармацевтичних підприємствах приватної форми власності (74,8%). Аптеки з колективною формою власності становили 2,7%, комунальною – 22,5%.

У другому блоці анкети респондентам запропонували перелік періодичних видань, за якими сьогодні спеціалісти фармації орієнтуються у сучасних тенденціях розвитку медицини та фармації. Критерій класифікації – розподіл джерел за відомостями засновників цих періодичних видань: спеціалізоване, науково-практичне, наукове та інформаційно-аналітичне видання.

Результати анкетування дали можливість визначити найбільш затребувані на практиці джерела інформації з сучасних питань медицини і фармації: спеціалізовані видання «Мистер Блистер», «Еженедельник Аптека» і «Фармацевт Практик», саме їх фахівці різних рівнів управління фармації використовують у друкованому вигляді [8].

Наступний крок досліджень – вивчення частоти використання названих літературних джерел і спрямованості інформації у процесі самоосвіти і підвищення кваліфікації.

Протягом досліджень виявили, що 38% респондентів завжди вивчають кожний номер видання, 28% знайомляться зі змістом номера і вивчають його тільки тоді, коли є необхідність отримати певну інформацію, 22% працюють із ними у вільний час. Якщо є необхідність отримати інформацію до періодичних видань звертаються лише 7% фахівців фармації. Серед опитаних є такі, які вважають, що курси підвищення кваліфікації дають достатню інформацію і знань для практичної діяльності. Цей сегмент провізорів рідко працює з інформацією, що є у періодичних виданнях – 5%.

Аналіз характеру інформації, якою цікавляться респонденти, показав: відомості щодо нових лікарських засобів і питання законодавчого і нормативного регулювання діяльності фармацевтичних (аптечних) підприємств вивчають найбільше.

На жаль, практичні фахівці мало цікавляться питаннями соціального спрямування, питаннями управління (менеджменту) у фармації і маркетингової діяльності.

Крім того, спеціалістам поставили запитання: «Як часто Ви працюєте з матеріалами науково-практичних конференцій?». 60,3% респондентів відзначили, що вивчають і працюють із ними рідко і тільки у вільний від основної роботи час. Основу практичної діяльності провізорів становить доказова медицина та наукові інновації. Таку інформацію спеціалісти можуть отримати із матеріалів науково-практичних конференцій, симпозиумів, конгресів тощо. Названі відомості необхідні для поглиблення знань протягом самопідготовки та підвищення рівня кваліфікації спеціалістів. Завжди знайомляться і вивчають матеріали конференцій лише 19,8% опитаних.

Майже така ж частка фахівців (19,9%) зовсім не цікавляться або дуже рідко знайомляться з матеріалами науково-практичних конференцій, бо вважають, що інформація конференцій призначена лише для науковців і керівників управлінської ланки (рис. 2).

Позитивним результатом анкетування є те, що 98%



Рис. 2. Діаграма розподілу думки респондентів щодо вивчення матеріалів науково-практичних конференцій.

опитаних вважають необхідним проведення централізованих заходів на кожному підприємстві щодо інформованості співробітників про нові тенденції фармацевтичної науки та практики з періодичністю один раз на півроку.

Саме таку періодичність вважають оптимальною 63% респондентів. Серед тих, хто згоден із централізованими заходами на кожному підприємстві, є ті, хто вважає, що інформувати необхідно тільки про тенденції практичної фармації. Частка таких осіб становить 17%. 7% опитаних висловлюють думку, що централізовані заходи потрібно присвятити лише сучасним тенденціям фармацевтичної науки.

Висновки

Дуже мало уваги спеціалісти приділяють вітчизняним науковим періодичним виданням, котрі є фаховими (журнал включено до переліку видань, що визнані МОН України). Майже половина опитаних спеціалістів рідко працюють зі спеціалізованими виданнями, котрі є наявності на їхніх підприємствах. Недоліком процесу ознайомлення провізорів з інноваційними пошуками та досягненнями науковців у галузі фармації є те, що тільки 20% фахівців фармації різних рівнів управління під час практичної діяльності працюють із матеріалами науково-практичних конференцій. Це можна пояснити відсутністю мотивації у самоосвіті спеціалістів у робочому процесі. Порушена проблема потребує наступних досліджень із визначення чинників мотивації до самоосвіти та підвищення професіоналізму.

Список літератури

1. Ткаченко Н.О. Сучасний стан і характеристика соціальної відповідальності підприємницької діяльності / Н.О. Ткаченко, Н.М. Червоненко, Є.Г. Книш // Запорозький медичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 76–82.
2. Громовик Б.П. Фармацевтична логістика: фокус на допомозі пацієнту: монографія / Б.П. Громовик, Л.М. Унгурян. – Л.: РАСТР-7, 2013. – 212 с.
3. Громовик Б.П. Неперервна фармацевтична освіта в Україні: науково-методичні аспекти управлінсько-економічної підготовки: монографія / Б.П. Громовик, А.В. Горілик. – Л.: РАСТР-7, 2012. – 166 с.
4. Деркач Ю. Неформальна освіта як умова неперервного навчання молоді / Ю. Деркач // Вісник львівського університету. Серія педагогічна. – 2008. – Вип. 23. – С. 17–22.
5. Концептуальні питання безперервної фармацевтичної освіти / [Б.П. Громовик, Б.Л. Парновський, О.М. Заліська та ін.] // Фармацевтичний журнал – 2010. – № 3. – С. 29–37.
6. Галій Л.В. Теоретичне обґрунтування поняття фармацевтичної компетенції / Л.В. Галій // Вісник фармації. – 2009. – № 3. – С. 49–51.
7. Зозулев А.В. Маркетинговые исследования: теория, методология, статистика: учебное пособие / А.В. Зозулев, С.А. Солнцев. – М.: Рыбари; К.: Знания, 2008. – 643 с.
8. Ткаченко Н.О. Вивчення інформаційного забезпечення аптечних закладів / Н.О. Ткаченко, Н.М. Червоненко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 5. – С. 16–22.

References

1. Tkachenko, N. O., Chervonenko, N. M., Knysh, E. G. (2013). Suchasnyi stan i kharakterystyka sotsialnoi vidpovidalnosti pidpryemnytskoi diialnosti [The current state and characteristics of social responsibility of business]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 2(77), 76–82 [in Ukrainian].

2. Hromovyk, B. P. & Ungurian, L. M. (2013). *Farmatsevychna lohistyka: focus na dopomozhi patsientu [Pharmaceutical Logistics: Focus on helping the patient]*. Lviv: RASTR-7. [in Ukrainian].
3. Hromovyk, B. P. & Horilyk, A. V. (2012). *Neperervna farmatsevychna osvita v Ukraini: naukovo-metodychni aspekty upravlinsko-ekonomichnoi pidhotovky [Continuing Pharmaceutical Education in Ukraine: the scientific and methodological aspects of management and economic training]*. Lviv: RASTR-7. [in Ukrainian].
4. Derkach, Yu. (2008). *Neformalna osvita yak umova neperervnoho navchannia molodi [Informal education as a condition of continuous training of youth]*. *Visnyk Ivivskoho universytetu. Seriiia pedahohichna*, 23, 17–22 [in Ukrainian].
5. Gromovyk, B. P., Parnavckyyi, B. L., Zaliska, O. M., Slabyi, M. V., & Horilyk, A. V. (2010). *Kontseptualni pytannia bezperervnoi farmatsevychnoi osvity [Conceptual issues of continuing pharmacy education]*. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 29–37 [in Ukrainian].
6. Galii, L. V. (2009). *Teoretychne obgruntuvannia poniattia farmatsevychnoi kompetensii [The theoretical grounding of the pharmaceutical competence concept]*. *Visnyk farmatsii*, 3, 49–51 [in Ukrainian].
7. Zozulev, A. V. & Solncev, S. A. (2008). *Marketingovye issledovaniya: teoriya, metodolohiya, statistika [Marketing research: theory, methodology, statistics]*. Moscow: Rybari.; Kyiv: Znaniya. [in Russian and Ukrainian].
8. Tkachenko, N. O., & Chervonenko, N. M. (2013). *Vyvchennia informatsiinoho zabezpechennia apteknykh zakladiv [Study information of pharmacy agencies]*. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 16–22 [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Ткаченко Н.О., к. фарм. н., доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, E-mail: tkachenko@zsmu.zp.ua.

Надійшла в редакцію 19.03.2014 р.