

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

**2013, №1 (11)**



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

**№1  
(11)  
2013**

Науково-практичний журнал

Видається з квітня 1997 року.

Виходить один раз на 4 місяці

**Executive board of editors:**

- I.A. Mazur** – Editor in chief – D.Sc., Professor  
**M.A. Voloshyn** – Vice-editor in chief –  
D.Sc., Professor.  
**S.I. Kovalenko** – Vice-editor in chief –  
D.Sc., Professor.  
**O.YU. Voskoboinik** – Secretary – Ph.D.  
**M.O. Avramenko** – Ph.D., Associate professor.  
**D.YE. Barkovskiy** – D.Sc., Associate professor.  
**I.F. Bielenichev** – D.Sc., Professor.  
**O.YE. Berezin** – D.Sc., Professor.  
**S.O. Vasiuk** – D.Sc., Professor.  
**V.A. Vizir** – D.Sc., Professor.  
**V.V. Hladyshev** – D.Sc., Professor.  
**O.M. Kamyshnyi** – D.Sc., Associate professor.  
**YU.M. Kolesnyk** – D.Sc., Professor.  
**O.A. Kremzer** – Phd, Associate professor.  
**O.A. Ryzhov** – D.Sc., Associate professor.  
**O.I. Panasenko** – D.Sc., Professor.  
**V.I. Pertsov** – D.Sc., Professor.  
**V.D. Syvolap** – D.Sc., Professor.  
**V.O. Tumanskyi** – D.Sc., Professor.

**Board of consulting editors:**

- V.I. Bachurin** – D.Sc., Professor.  
**V.A. Bocharov** – D.Sc., Professor.  
**L.M. Boiarska** – Ph.D., Professor.  
**V.P. Heorhiievskiy** – Associate member of the  
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,  
Professor.  
**B.S. Zimenkivskiy** – member of Higher School  
Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc., Professor.  
**O.YU. Maiorov** – D.Sc., Professor.  
**O.S. Nikonenko** – Associate member of the  
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,  
Professor.  
**O.B. Riabokon** – D.Sc., Professor.  
**V.P. Chernykh** – Associate member of the  
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,  
Professor.  
**O.O. Tsurkan** – D.Sc., Professor.

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.  
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:**

- P.O. Гоцуля** – начальник  
редакційно-видавничого відділу,  
**O.C. Савеленко** – літературний редактор,  
**O.I. Чумакова** – дизайнер і верстка.

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

- I.A. МАЗУР** – головний редактор – доктор фармацевтичних наук, професор.  
**M.A. ВОЛОШИН** – заступник головного редактора – доктор медичних наук, професор.  
**C.I. КОВАЛЕНКО** – заступник головного редактора –  
доктор фармацевтичних наук, професор.  
**O.YU. ВОСКОБОЙНИК** – відповідальний секретар – кандидат фармацевтичних наук.  
**M.O. АВРАМЕНКО** – кандидат фармацевтичних наук, доцент.  
**Д.Є. БАРКОВСЬКИЙ** – доктор медичних наук, доцент.  
**I.Ф. БЄЛЕНІЧЕВ** – доктор біологічних наук, професор.  
**O.C. БЕРЕЗІН** – доктор медичних наук, професор.  
**C.O. ВАСЮК** – доктор фармацевтичних наук, професор.  
**V.A. ВІЗІР** – доктор медичних наук, професор.  
**V.V. ГЛАДИШЕВ** – доктор фармацевтичних наук, професор.  
**O.M. КАМИШНИЙ** – доктор медичних наук, доцент.  
**YU.M. КОЛЕСНИК** – доктор медичних наук, професор.  
**O.A. КРЕМЗЕР** – кандидат фармацевтичних наук, доцент.  
**O.A. РИЖОВ** – доктор фармацевтичних наук, доцент.  
**O.I. ПАНАСЕНКО** – доктор фармацевтичних наук, професор.  
**V.I. ПЕРЦОВ** – доктор медичних наук, професор.  
**V.D. СИВОЛАП** – доктор медичних наук, професор.  
**V.O. ТУМАНСЬКИЙ** – доктор медичних наук, професор.

**РЕДАКЦІЙНА РАДА:**

- V.I. БАЧУРІН** – доктор медичних наук, професор.  
**V.A. БОЧАРОВ** – доктор медичних наук, професор.  
**Л.М. БОЯРСЬКА** – кандидат медичних наук, професор.  
**V.P. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ** – член-кор. НАН України,  
доктор фармацевтичних наук, професор.  
**B.C. ЗІМЕНКІВСЬКИЙ** – академік ВШ України,  
доктор фармацевтичних наук, професор.  
**O.YU. МАЙОРОВ** – доктор медичних наук, професор.  
**O.C. НИКОНЕНКО** – член-кор. НАН України,  
доктор медичних наук, професор.  
**O.B. РЯБОКОНЬ** – доктор медичних наук, професор.  
**V.P. ЧЕРНИХ** – член-кор. НАН України,  
доктор хімічних наук, доктор фармацевтичних наук, професор.  
**O.O. ЦУРКАН** – доктор фармацевтичних наук, професор.

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 №7 від 19.02.2013 р.  
Підписано до друку 22.02.2013 р. Віддруковано в типографії  
ТОВ «БЕСТ-ПРИНТ» 69057, м. Запоріжжя, вул. Рекордна, б. 20  
тел. (061) 701-32-60  
Свідоцтво про державну реєстрацію АО1 №020818 від 13.02.2008 р.  
Тираж 200 прим. Замовлення № 2/13

**Фармакогнозія та хімія природних сполук**

*А.Г. Котов, Е.Е. Котова, Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних, М.В. Буряк, Я.В. Груненко* Дослідження з розробки та введення монографії на сировину кори дуба до Державної фармакопеї України 4

*С.В. Панченко, В.Г. Корнієвська, Ю.І. Корнієвський, М.С. Фурса* Компонентний склад ефірної олії валеріани лікарської 8

*Т.В. Хортєцька, Г.П. Смоїловська, О.В. Мазулін* Дослідження складу макро- та мікроелементів рослинної сировини *Plantago media* L. флори України 12

**Експериментальна та клінічна фармакологія**

*І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пруголо, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш* Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу 15

*Т.С. Британова, Є.С. Пруголо, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш* Вивчення діуретичної активності іліден-похідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R1-1,2,4-тріазолу 18

*Т.І. Ермоленко, І.А. Зупанець, С.К. Шебеко* Вивчення впливу нового уролітичного засобу на основі сукцинатів на азотвидільну функцію нирок при нирковій недостатності у щурів 21

*Л.Б. Іванцик, Я.О. Бутко, Н.А. Гербіна, Т.П. Осолодченко* Вивчення протимікробної активності нової комбінованої мазі з етонієм в умовах *in vivo* 25

*І.Л. Кечин, В.В. Гладішев, Г.П. Лисянська, Н.О. Горчакова, С. Кечун* Нові можливості фармакологічної корекції ренін-ангіотензинової системи при цереб्रो-васкулярній патології за рахунок інтраназального транспорту діючої субстанції еналаприлу maleату 28

*К.В. Монатко, О.А. Подплетня* Нейропротекторні властивості ліофільного порошку кавуна на моделі гентаміцинової нефропатії 31

*Г.О. Сирова, Є.Р. Грабовецька, Р.О. Бачинський, С.А. Наконечна, Л.В. Лук'янова* Експериментальне вивчення специфічної дії ібупрофену та його композиції з кофеїном 34

**Синтез біологічно активних сполук**

*А.І. Бондар, С.М. Коваленко, О.В. Заремба* Аналіз похідних цис-(3s,16s)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти методом вискоєфективної рідинної хроматографії 38

*Р.Б. Винницька, Р.Т. Конечна, А.С. Крвавич, Н.Є. Стадницька, Л.Р. Журахівська, Н.Г. Марінцова, С.В. Половкович, В.П. Новіков* Синтез аналогів природних шиконінів та їх антимікробна активність 42

*С.В. Колісник* Синтез, властивості та біологічна активність N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]аміно кислот 46

*Л.І. Кучеренко, В.В. Ващенко, З.Б. Моряк, О.О. Портна, Л.І. Шаповалова, М.О. Авраменко, Н.В. Парнюк, О.В. Хромільова, К.П. Шабельник* Оптимізація методики визначення технологічних домішок у субстанції тіотриазоліну 49

*С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова* Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину 54

**Pharmacognosy and chemistry of natural compounds**

*A.G. Kotov, E.E. Kotova, N.V. Khokhlenkova, T.G. Yarnykh, N.V. Buryak, Y.V. Hrunenko* Research on the development and introduction of monographs on raw oak bark to SPH of Ukraine 4

*S.V. Panchenko, V.G. Korniyevskaya, Y.I. Korniyevsky, M.S. Fursa* Composition of essential oil valerian 8

*T.V. Hortetskaya, G.P. Smoylovskaya, A.V. Mazulin* The study of macro-and micronutrients plant material *Plantago media* L. Ukrainian flora 12

**Experimental and clinical pharmacology**

*I.M. Bilay, A.J. Galushko, I.V. Hnitko, E.S. Pruhlo, A.G. Kaplaushenko, V.V. Parchenko, A.S. Hotsulya, O.I. Panashenko, E.G. Knish* Hypolipidemic activity of some 1,2,4-triazoles 15

*T.S. Britanova, Ye.S. Pruglo, A.S. Hotsulya, A.I. Panashenko, Ye.G. Knysch* Study of the diuretic activity ylidenderivatives halogenides of 3,5-R-4-amino-1,2,4-triazole 18

*T.I. Ermolenko, I.A. Zupanets, S.K. Shebeko* The effect of the new, succinate based urolytic medication on nitrogen secreting function of the kidneys in acute renal insufficiency model 21

*L.B. Ivantsyk, I.A. Butko, N.A. Herbina, T.P. Osolodchenko* Study of antimicrobial activity of a new combinatid aethonium – containing ointment under *in vivo* experiment 25

*I.L. Kechyn, V.V. Gladyshev, G.P. Lysyansky, N.A. Gorchakova, S. Kechyn* New possibilities of pharmacological correction of renin-angyotenzyn system in cerebrovascular disease by intranasal transport active substance – enalapril maleate 28

*K.V. Monatko, E.A. Podpletnyaya* Nephroprotective activity of lyophilic powder of wathermelon in a model of gentamicin nephropathy 31

*G.O. Syrova, E.R. Hrabovetskaya, R.O. Bachynskiy, S.A. Nakonechna, L.V. Lukyanova* Experimental study of specific action of ibuprofen and its combinations with caffeine 34

**Synthesis of the biologically active compounds**

*A.I. Bondar, S.M. Kovalenko, O.V. Zaremba* Analysis of derivatives cis-(3s, 16s)-eburnamenn-14-carboxylic acid by high performance liquid chromatography 38

*R.B. Vynnytska, R.T. Konechna, A.S. Krvavych, N.E. Stadnytska, L.R. Zhurahivska, N.G. Marintsova, S.V. Polovkovych, V.P. Novikov* Synthesis of analogues of natural shikonin and their antimicrobial activity 42

*S.V. Kolisnyk* Synthesis, properties and biological activity of N-[2-(benzoylamino)(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetyl] aminoacids 46

*L.I. Kucherenko, V.V. Vashchenko, Z.B. Moryak, E.A. Portnaya, L.I. Shapovalova, N.A. Avramenko, N.V. Parnyuk, O.V. Khromileva, K.P. Shabelnik* Optimization of method of technological admixtures determination in thiotriazolin substance 49

*S.V. Levich, A.S. Shkoda, K.V. Alexandrova* Synthesis and physico-chemical properties of S-substituted derivatives of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthines 54

<i>Л.М. Мосула</i> Синтез нових неконденсованих систем з бензотіазольним фрагментом у положенні тіазолідинового циклу	59	<i>L.M. Mosula</i> Synthesis of the novel, non-condensed systems with benzothiazole fragment at position of thiazolidone ring	59
<i>М.І. Романенко, О.Ю. Черчесова, О.О. Мартинюк, О.Б. Рябицький, С.О. Васюк, А.С. Коржова</i> Синтез, спектральні та стереохімічні властивості бензиліденгідразидів 7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофеноксипропіл)теофілініл-8-тіооцтової кислоти	63	<i>M.I. Romanenko, O. Cherchesova, O. Martyniuk, A.B. Ryabytsky, S.O. Vasjuk, A.S. Korzhova</i> Synthesis, spectral and stereochemical properties of 7-β-hydroxy-γ-(p-chlorophenoxy)propyl-theophyllinyl-8-thioacetic acid benzyliden hydrazides	63
<b>Технологія виробництва ліків</b>		<b>Pharmaceutical manufacturing</b>	
<i>В.В. Гладышев, Г.К. Кучина, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк</i> Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема	69	<i>V.V. Gladyshev, G.K. Kuchina, B.S. Burlaka, I.A. Biruk</i> Research of rheological properties softnasal medicinal form of diltiazem	69
<i>О.В. Кривов'яз, Ю.О. Томашевська</i> Екстемпоральна рецептура зубних паст	73	<i>O.V. Krivov'yaz, J.O. Tomashevskaya</i> Extemporaneous formulation of toothpaste	73
<b>Фармацевтичний менеджмент і маркетинг</b>		<b>Management and marketing in pharmaceutical practice</b>	
<i>О.З. Децик, І.М. Карпинець</i> Комплекс заходів профлактики алкоголізму на рівні первинної медичної допомоги	76	<i>O.Z. Detsyk, I.M. Karpinets</i> Alcoholism prevention complex in primary health care	76
<i>О.М. Євтушенко, З.М. Мнушко</i> Прогнозування витрат, пов'язаних з усуненням наслідків побічної реакції на лікарські засоби	80	<i>A.M. Yevtushenko, Z.M. Mnushko</i> Prediction of costs associated with the elimination of the consequences of adverse drug reaction	80
<i>З.М. Мнушко, Н.В. Алекперова, І.В. Пестун</i> Узагальнення історії розвитку та факторів успіху відомої аптечної мережі США	85	<i>Z.M. Mnushko, N.V. Alekperova, I.V. Pestun</i> Summary of the development history and success factors known pharmacy network USA	85
<b>Аналіз та стандартизація біологічно активних сполук та лікарських форм</b>		<b>Analysis and standardization of biologically active substances and medicinal</b>	
<i>О.Г. Смалюх, С.В. Сур</i> Стандартизація плодів моркви дикої за складом і вмістом флавоноїдів	88	<i>O.G. Smalyuk, S.V. Sur</i> Standardization of wild carrot ( <i>Daucus carota</i> L.) seeds in composition and contents flavonoids	88
<i>Л.І. Шульга, В.С. Кисличенко, О.Ф. Пімінов</i> Застосування тривимірної флуоресцентної спектроскопії для якісної ідентифікації складної настойки	94	<i>L.I. Shulga, V.S. Kislichenko, A.F. Piminov</i> The use of three-dimensional fluorescence spectroscopy for qualitative identification of complex infusion	94
<b>Оригінальні дослідження</b>		<b>Original research</b>	
<i>О.А. Воробьева</i> Состояние качества жизни у больных старших возрастных групп со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания	98	<i>O.A. Vorobjova</i> Condition of quality of life in older patients with stable angina pectoris II-III functional class: correlation with clinical features of the disease	98
<i>А.В. Клименко</i> Сравнительный анализ диагностических возможностей ультразвукового исследования и компьютерной томографии у больных хроническим панкреатитом, которым требуется хирургическое лечение	103	<i>A.V. Klymenko</i> Comparative analysis of diagnostic possibilities of ultrasound investigation and computed tomography in chronic pancreatitis patients of surgical therapy group	103
<i>В.Д. Сиволоп, Н.С. Михайловская, Ван Гуань</i> Гендерные особенности клинического течения прогрессирующей стенокардии у больных сахарным диабетом 2 типа	106	<i>V.D. Syvolop, N.S. Mikhailovskaya, Wang Guan</i> Gender clinical features of progressive angina pectoris in patients with type 2 diabetes	106
<i>В.О. Туманський, С.І. Тертишний, А.О. Попович</i> Гломерулярні зміни у хворих на хронічний інтерстиціальний гнійний нефрит	111	<i>V.A. Tumanskiy, S.I. Tertysnyy, A.A. Popovich</i> Glomerular changes in patients with chronic interstitial purulent nephritis	111
<i>В.В. Чугунов, Л.О. Васякіна</i> Динаміка клініко-патопсихологічних розладів у хворих на пневмоконіоз залежно від стадії легеневої хвороби	114	<i>V.V. Chugunov, L.A. Vasyakina</i> Dynamics of clinical-patopsychological disorders in patients with pneumoconiosis in dependence on the stage of pulmonary disease	114
<b>Питання фармацевтичної освіти</b>		<b>Innovations in pharmaceutical education</b>	
<i>Т.П. Зарічна, Н.О. Ткаченко, Н.М. Червоненко, В.О. Демченко, І.М. Алексєєва</i> Досвід викладання основних положень Директиви ЄС про косметичні засоби провізорам-косметологам	119	<i>T.P. Zarychnaya, N.A. Tkachenko, N.M. Chervonenko, V.A. Demchenko, I.N. Alekseeva</i> The experience of teaching the basic provisions of the EU cosmetics pharmacists-cosmetologist	119



А.Г. Котов<sup>1</sup>, Е.Е. Котова<sup>1</sup>, Н.В. Хохленкова<sup>2</sup>, Т.Г. Ярних<sup>2</sup>, М.В. Буряк<sup>2</sup>, Я.В. Груненко<sup>2</sup>

## Дослідження з розробки та введення монографії на сировину кори дуба до Державної фармакопеї України

<sup>1</sup>ДП «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Київ,

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** кора дуба,  
мікроскопія, макроскопія,  
тонкошарова хроматографія.

Виконано порівняльний аналіз показників якості кори дуба відповідно до вимог Європейської фармакопеї для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази на кору дуба з Європейською фармакопеею. Наявність у монографії Європейської фармакопеї таких показників, як макро- та мікроскопія, ідентифікація, кількісне визначення танінів допускає прийняття цих методів аналізу якості лікарської рослинної сировини у відповідній монографії Державної фармакопеї України. Проте досліджена вітчизняна рослинна сировина не відповідала вимогам монографії Європейської фармакопеї за вмістом танінів. Показано необхідність введення до монографії національної частини з ідентифікацією кори дуба методом тонкошарової хроматографії.

### Исследования по разработке и введению монографии на сырье дуба кора в Государственную фармакопею Украины

А.Г. Котов, Э.Э. Котова, Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних, М.В. Буряк, Я.В. Груненко

Проведен сравнительный анализ показателей качества коры дуба в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи для определения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы на кору дуба с Европейской фармакопеей. Наличие в монографии Европейской фармакопеи таких показателей, как макро- и микроскопия, идентификация, количественное определение таннинов, допускает принятие этих методов анализа качества лекарственного растительного сырья в соответствующей монографии Государственной фармакопеи Украины. Однако исследованное отечественное растительное сырье не всегда удовлетворяло требованиям монографии Европейской фармакопеи по содержанию таннинов. Показана необходимость введения национальной части к монографии с идентификацией коры дуба методом тонкослойной хроматографии.

**Ключевые слова:** кора дуба, микроскопия, макроскопия, тонкослойная хроматография.

### Research on the development and introduction of monographs on raw oak bark to SPh of Ukraine

A.G. Kotov, E.E. Kotova, N.V. Khokhlenkova, T.G. Yarnykh, N.V. Buryak, Y.V. Hrunenko

The comparative analysis of quality indexes by bark oak in accordance with requirements Eph is conducted for determination of possibility of harmonization of requirements of national legislative base on the oak bark with Eph. Presence in a monograph Eph such indexes, as macro- and microscopy, authentication, quantitative determination of tannins, acceptance of these methods of analysis of quality of plant materials assumes in the proper monograph of SPh of Ukrainian. The necessity of introduction to the monograph of national part is retined with authentication of raw material by the method of TLC.

**Key words:** oak bark, microscopy, macroscopy, TLC.

Порівняльний аналіз показників якості кори дуба відповідно до вимог Європейської фармакопеї (ЄФ) та ГФ XI показав, що у зазначених документах набір показників якості суттєво не відрізняється [1].

#### Мета роботи

Дослідження якості кори дуба, що використовується в Україні, для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази – Державної фармакопеї України (ДФУ) – на даний вид лікарської рослинної сировини (ЛРС) з Європейською фармакопеею.

#### Матеріали і методи дослідження

Використовуючи раніше розроблений алгоритм [2,6] і враховуючи те, що кора дуба описана в ЄФ і ГФ XI, для досягнення мети необхідно дослідити вітчизняну сировину на відповідність вимогам ЄФ.

У якості об'єктів дослідження використано 10 зразків кори дуба, зібрані у 2007–2009 рр. у Житомирській області. Усі зразки – сировина промислової заготівлі, яку збирали, сушили і зберігали відповідно до вимог зберігання лікарської рослинної сировини.

#### Результати та їх обговорення

Макроскопічні дослідження показали, що за винятком показника товщини кори всі наявні серії сировини за зовнішніми ознаками відповідають вимогам монографії

ЄФ. Слід зазначити, що 60% сировини більш ніж 3 мм завтовшки. Це необхідно буде врахувати при розробці національної частини монографії ДФУ (табл. 1).

У ході мікроскопічних досліджень у всіх зразках виявлено діагностичні анатомічні структури, характерні для дуба звичайного (табл. 2, рис. 1–5).

Результати досліджень за показниками ідентифікація С (якісна реакція), сторонні домішки, втрата в масі при висушуванні, загальна зола та кількісне визначення наведено в таблиці 3. Слід зазначити, що за розділом «Сторонні домішки» жодна серія не відповідала вимогам ЄФ [7].

Тест «Ідентифікація С» витримали всі зразки. Ця якісна реакція, заснована на утворенні червоного забарвлення при взаємодії випробовуваного розчину кори дубу з розчином ваніліну у кислоті хлористоводневій, не є специфічною для даної сировини. Наприклад, з розчинами кори вільхи, ясеню, осики воно також утворюється.

Тому, на нашу думку, актуальним є дослідження з розробки уніфікованого методу, що дозволить чітко ідентифікувати кору дуба серед інших рослинних об'єктів. У процесі пошуку інформації з теми та аналізу інших фармакопейних прийнятних методик з використанням доступних речовин порівняння вибір зупинили на підході до ідентифікації сировини методом тонкошарової

Таблиця 1

**Результати макроскопічних досліджень кори дуба згідно до вимог монографії ЄФ «Oak bark»**

Вимоги ЄФ, монографії «Oak bark»	Зразок									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Трапляються жолобчасті та зморщені шматочки кори завтовшки не більше 3 мм	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+
	(1,1)	(3,1)	(3,4)	(2,5)	(2,9)	(3,5)	(5,0)	(6,1)	(4,5)	(2,8)
Зовнішня поверхня світло-зелена або зеленувато-сірого кольору	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Зовнішня поверхня гладенька, зрідка з сочевичками	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Внутрішня поверхня матова, коричневого або червоно-коричневого кольору	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Внутрішня поверхня має злегка рельєфні подовжні борозенки від 0,5 мм до 1 мм завширшки	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
У зламі заїдлива та волокниста	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Примітка: «+» – сировина відповідає вимогам монографії ЄФ «Oak bark».

Таблиця 2

**Результати мікроскопічних досліджень кори дуба згідно до вимог монографії ЄФ «Oak bark»**

Вимоги ЄФ, монографії «Oak bark»	Результати аналізу (усі зразки)
Порошок від світло-коричневого до червонувато-коричневого кольору, волокнистий	+
У порошку виявляються: – групи товстостінних волокон, оточених помірно потовщеними паренхімними обкладками, що містять призми кальцію оксалату;	+
– фрагменти корка, змішані з тонкостінними плоскими клітинами з коричнюватим або червонуватим вмістом;	+
– численні поодинокі або згруповані склереїди, деякі великі, з потовщеними багат шаровими оболонками та розгалуженими порами;	+
– інші склереїди – менші за розміром, з тоншими оболонками та простими порами, часто з густим коричневим вмістом;	+
– фрагменти паренхіми, що містять друзи кальцію оксалату;	+
– фрагменти тонкостінних ситовидних трубок з ситовидними полями на скошених кінцях.	+



Рис. 1. Групи товстостінних волокон, оточених помірно потовщеними паренхімними обкладками, що містять призми кальцію оксалату.

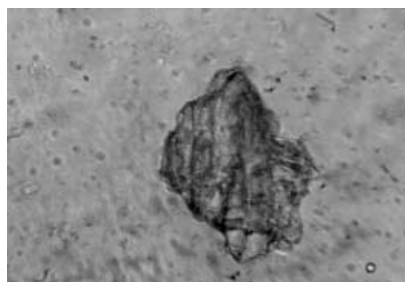


Рис. 2. Фрагменти корка, змішані з тонкостінними плоскими клітинами з коричнюватим або червонуватим вмістом.

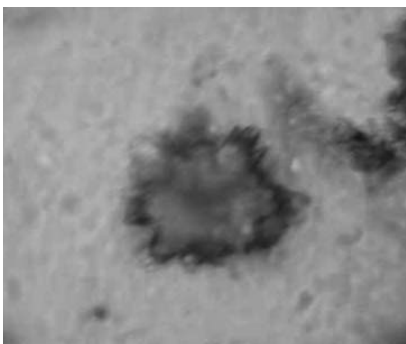


Рис. 4. Фрагменти паренхіми, що містять друзи кальцію оксалату.

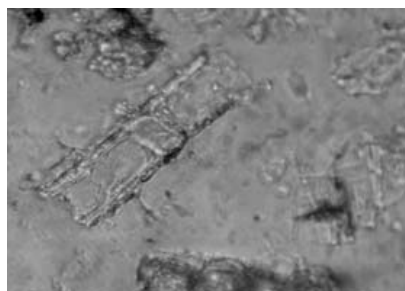


Рис. 5. Фрагменти тонкостінних ситовидних трубок з ситовидними полями на скошених кінцях.

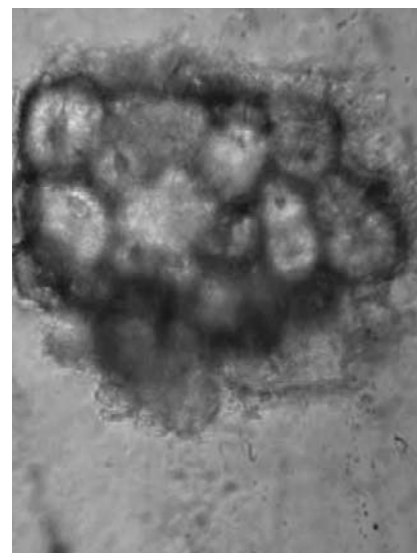


Рис. 3. Численні поодинокі або згруповані склереїди, деякі великі, з потовщеними багат шаровими оболонками та розгалуженими порами, інші склереїди менші за розміром, з тоншими оболонками та простими порами, часто з густим коричневим вмістом.

Таблиця 3

**Результати дослідження зразків дуба кори на відповідність вимогам ЄФ і запропонованої національної частини**

Показник	Вимоги	Зразок									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ідентифікація С Якісна реакція	Червоне забарвлення. З розчином ваніліну у кислоті хлористоводневій	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сторонні домішки	Не більше 2%	4,5	5,3	4,2	6,2	5,6	9,6	4,2	4,5	7,3	8,6
Втрата в масі при висушуванні, %	Не більше 10%	8,38	7,48	8,21	8,49	7,65	8,06	7,55	8,23	7,08	8,24
Загальна зола, %	Не більше 8%	7,98	7,96	7,02	7,84	7,84	7,24	4,68	6,99	6,99	7,18
Вміст	Не менше 3% танінів в перерахунку на пірогалол і суху сировину	3,17	2,67	3,18	2,33	2,63	0,96	3,00	2,89	1,84	1,93
Ідентифікація А	Шматочки кори завтовшки зазвичай не більше 3 мм (до 6 мм).	1,1	3,1	3,4	2,5	2,9	3,5	5,0	6,1	4,5	2,8
Ідентифікація D	Послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та інші зони	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сторонні домішки	Не більше 5% шматків кори, потемнілої з внутрішньої поверхні; не більше 5% шматків кори більше 6 мм завтовшки; не більше 2% сторонніх часток, у тому числі не більше 1% домішок мінерального походження	3,0	3,3	2,4	4,9	3,8	8,4	2,2	3,5	6,5	7,2
		1,5	2,0	1,8	1,3	1,8	1,2	2,0	1,0	0,8	1,4
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 15%	8,38	7,48	8,21	8,49	7,65	8,06	7,55	8,23	7,08	8,24
Вміст	Не менше 2,5% танінів у перерахунку на пірогалол і суху сировину	3,17	2,67	3,18	2,33	2,63	0,96	3,00	2,89	1,84	1,93

Примітка: «+» – сировина відповідає вимогам монографії ЄФ «Oak bark»

хроматографії (ТШХ) [4,8,9]. Цей метод описаний у монографії ЄФ «Tormentil» [7]. У його основі лежить на хроматографування досліджуваного розчину рослини з розчином порівняння (катехін) у суміші: кислота оцтова льодяна – ефір – гексан – етилацетат (20:20:20:40). Зони виявляють обробкою хроматограми розчином міцного синього в солі. При дослідженні кори дубу за цією методикою виявлено, що хроматографічний профіль досліджуваних розчинів рослини досить специфічний: крім катехіну (рис. 6, d) у верхній частині хроматограми виявляється кислота галова (рис. 6, i).

Відповідно до «Порядку розробки монографій на ЛРС» [2] останнім часом у методики якісного і кількісного аналізу вводять стандартизовані екстракти з відповідної сировини, наприклад ехінацеї [5]. Тому, враховуючи такий підхід, для розробки (у національну частину монографії) методики ідентифікації біологічно активних речовин (БАР) дуба звичайного напрацьовано стандартизовані сухі екстракти кори дубу, які застосовували для ідентифікації сировини у якості розчинів порівняння. Це дозволило достовірно ідентифікувати кору дуба.

При розробці методики у якості розчинів порівняння використовували фармакопейні стандартні зразки катехіну і пірогалолу, а також розчини стандартизованого екстракту кори дуба сухого і стандартизованого екстракту перстачу прямостоячого сухого. Хроматографування, виявлення зон, що ідентифікуються, проводили як описано вище (рис. 6).

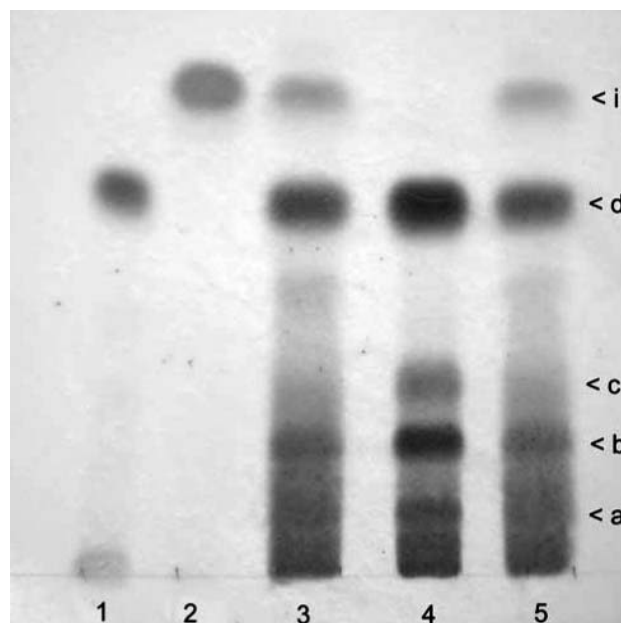


Рис. 6. Хроматограми, отримані у процесі розробки тесту «Ідентифікація. Метод ТШХ».

Примітки: 1 – розчин катехіну; 2 – розчин кислоти галової; 3 – випробовуваний розчин кори дуба; 4 – розчин сухого стандартизованого екстракту перстачу прямостоячого; 5 – розчин сухого стандартизованого екстракту дуба.

У процесі випробування серій кори дубу визначено, що у всіх зразках на хроматограмах виявлялись регламентовані зони, що відповідають катехіну та кислоті галовій, а також інші регламентовані зони (рис. б, а, b, с).

При проведенні тесту «Кількісне визначення», описаного у ЄФ, дослідження проводили відповідно до методики [3,7]. Як видно з отриманих даних, не всі зразки відповідали вимогам ЄФ за кількісним вмістом. Слід зазначити, що кореляцію між товщиною кори і вмістом танінів у перерахунку на пірогалол не визначено.

#### Список літератури

1. Котов А.Г. Порівняльний аналіз нормативної документації на сировину «Дуба кора» / А.Г. Котов, Е.Е. Котова, Н.В. Хохленкова, Т.Г. Ярних, М.В. Буряк, О.Г. Вовк // Фармаком. – 2010. – №3. – С. 57–61.
2. Котов А.Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослину сировину до Державної Фармакопеї України / А.Г. Котов // Фармаком. – 2009. – №1. – С. 5–19.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. Лекарственные растения мировой и отечественной медицины: [Справочное пособие] / Н.В. Попова, Т.В. Ильина, В.Н. Ковалев, А.И. Павлий. – Х.: Б. и., 1995. – 96 с.

#### Висновки

1. Порівняльний аналіз показників якості кори дуба звичайного відповідно до вимог монографії ЄФ показав, що більше ніж на 70% вітчизняна лікарська рослинна сировина не відповідала за такими показниками, як товщина кори та кількісне визначення.

2. Для ідентифікації сировини методом ТШХ розроблено гармонізовану з вимогами ЄФ методику з використанням доступних вітчизняних стандартів, що запропоновано для включення до національної частини монографії ДФУ «Дуба кора».

5. Питання введення до Державної Фармакопеї України монографії «Ехінацеї пурпурової корені» / Э.Э. Котова, А.Г. Котов, О.Г. Вовк, Т.М. Тихоненко, Я.А. Груненко // Фармаком. – 2009. – №3. – С. 5–15.
6. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / Гризодуб А.И., Георгиевский Г.В., Тихоненко Т.М., Георгиевский В.П. // Фармаком. – 2004. – №4. – С. 3–17.
7. European Pharmacopoeia. – Strasbourg: Council of Europe, 2001. – 2416 p.
8. Herbal medicine. Expanded commission e monographs. First edition. – 2000. – P. 752.
9. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals / Wichtl M., Bisset N.G. – Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1994. – 566 p.

#### Відомості про авторів:

Котов А.Г., к. фарм. н., ст. наук. співроб., керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ УНФЦЯЛЗ.

Котова Е.Е., к. фарм. н., ст. наук. співроб. відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ.

Хохленкова Н.В., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків НФаУ.

Ярних Т.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків НФаУ.

Буряк М.В., асистент каф. технології ліків НФаУ.

Груненко Я.В., ст. лаборант відділу ДФУ ДП УНФЦЯЛЗ.

Надійшла в редакцію 04.07.2012 р.





С.В. Панченко<sup>1</sup>, В.Г. Корнієвська<sup>1</sup>, Ю.І. Корнієвський<sup>1</sup>, М.С. Фурса<sup>2</sup>

## Компонентний склад ефірної олії валеріани лікарської

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Ярославська державна медична академія

**Ключові слова:** валеріана лікарська, газова хромато-мас-спектроскопія, ефірна олія.

Методом порівняльної газової хроматографії у зразках ефірних олій *Valeriana collina* Wallr. і *V. stolonifera* Czern, зібраних в Запорізькій області, виявлено від 60 до 65 складових, а у *V. grossheimii* Worosch., зібраної в АР Крим та вирощеної в культурі, – відповідно 59 та 61 складова. За допомогою хромато-мас-спектроскопії в ефірних оліях ідентифіковано ряд компонентів: *Valeriana collina* Wallr. – 42, *V. stolonifera* Czern – 43 хімічних сполуки, *V. grossheimii* Worosch – 36, а в культурі – 35 речовин.

### Компонентный состав эфирного масла валерианы лекарственной

С.В. Панченко, В.Г. Корниевская, Ю.И. Корниевский, Н.С. Фурса

На основании результатов сравнительной газовой хроматографии в образцах эфирных масел *Valeriana collina* Wallr. и *V. stolonifera* Czern, собранных в Запорожской области, определили от 60 до 65 составных компонентов, а у *V. grossheimii* Worosch., собранной в АР Крым и в культуре, соответственно 59 и 61 компонент. При помощи хромато-масс-спектроскопии в эфирных маслах идентифицирован ряд компонентов: *Valeriana collina* Wallr. – 42, *V. stolonifera* Czern – 43 химических вещества, *V. grossheimii* Worosch – 36, а в культуре – 35 веществ.

**Ключевые слова:** валериана лекарственная, газовая хромато-масс-спектроскопия, эфирное масло.

### Composition of essential oil valerian

S.V. Panchenko, V.G. Korniyevskaya, Y.I. Korniyevsky, M.S. Fursa

As a result of a comparative gas chromatography in essential oils identified *Valeriana collina* Wallr. and *V. stolonifera* Czern from 60 to 65 constituent elements, while *V. grossheimii* Worosch. meeting in the Crimea and in the culture respectively 59 and 61 components. Using gas chromatography-mass spectroscopy established the structure of essential oils *Valeriana collina* Wallr. – 42, *V. stolonifera* Czern – 43 substances, *V. grossheimii* Worosch – 36, and the culture of 35 substances.

**Key words:** valeriana officinalis, gas chromato-mass spectroscopy, essential oil.

Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis* L.s.l.) є збірним видом, до складу якого на Україні входять 15 видів, у тому числі найбільш поширені на півдні України валеріана пагононосна (*V. stolonifera* Czern), в. горбкова (*Valeriana collina* Wallr.) та ендемік Криму валеріана Гроссгейма (*V. grossheimii* Worosch.) [8].

Валеріана лікарська як лікарська рослина має давню історію використання людством.

Починаючи з XIX ст., біологічну активність валеріани пов'язують з її ефірною олією [1,9,19,31]. Вміст ефірної олії у валеріани залежить від виду рослини, її віку, екології, часу заготівлі, умов сушіння та зберігання сировини [1,3–7]. Крім того, опубліковано ряд робіт з інформацією про існування дикорослих видів валеріани з великою кількістю різних хемотипів (рослин, що мають однаковий зовнішній вигляд, але суттєво відрізняються за складом ефірної олії) [7,11–15,20–28]. У зв'язку з цим вчені різних країн світу продовжують вивчення складу ефірної олії кореневищ з коренями валеріани [16–18, 25–26,29,30]. Крім того, згідно з останніми даними, нейромедіаторна активність рослини може бути зумовлена валеріановими кислотами [9,16,18,19]. Транквілізуюча дія валеріани пов'язана з валепотріатами [1], що сприяють усуненню почуття страху і тривоги, допомагають при безсонні.

Експерименти на тваринах показали заспокійливий ефект валеріани на центральну нервову систему, а також її властивість запобігати спазмам. Здійснено велику

кількість клінічних досліджень, особливо в геріатрії, за участю хворих, які страждали на безсоння і нервові розлади. Як правило, препарати валеріани скорочують час засинання і покращують якість сну [1]. Валеріана рекомендується для лікування нейро-вегетативних розладів і легких порушень сну як у дорослих, так і у дітей. Часто валеріану застосовують разом з іншими седативними рослинними препаратами, наприклад, пасифлорою або глідом.

За сучасними даними, хімічний склад ефірної олії валеріани лікарської дуже складний, в ній ідентифіковано 84 речовини [7,28]. При дослідженні різних зразків сировини збірного виду валеріани лікарської встановлено три хемотипи ефірної олії, що відрізнялись за кількісним складом компонентів, що підтверджують і здійснені дослідження [3–7,10,18].

### Мета роботи

За допомогою газово-рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектором вивчити склад ефірної олії в пагононосної (*V. stolonifera* Czern.), в. горбкової (*V. collina* Wallr.) та в. Гроссгейма (*V. grossheimii* Worosch.).

### Матеріали і методи дослідження

Зразки сировини заготовлені у жовтні 2011 року: в. пагононосної (Запорізька обл., Канцерівська балка), в. горбкова (правий берег Дніпра, м. Запоріжжя); в. Гроссгейма (АР Крим, Кримський заповідник, Альмінське лісництво) та вирощена в культурі с.м.т. Томаківка, Дніпропетровська обл.



## Результати хромато-мас-спектрометричної ідентифікації зразків ефірних олій валеріани

Час утримання, хв	Назва компонента	Площа піків, %			
		V.s.	V.c.	V.g.	V.g.k
5.25	Етил 3-метилбутират	-	-	0.340	-
5.3	Етил 2-метилбутират	-	-	0.710	-
5.28-6.18	Ізовалеріанова кислота	0.548	0.506	0.978	4.83
7.59-7.62	α-Пінен	0.285	2.111	0.24	-
8.07-8.12	α-Фенхен	0.709	5.012	-	-
8.08-8.18	Камфен	0,180	1.650	3.99	-
9.03-9.06	β-Пінен	0.117	0.588	0.35	-
10.64	Пара-цимен	-	-	0.12	-
10.78-10.8	Лимонен	0.205	0.802	0.82	-
13.79	Ізоамілвалерат	-	-	0.19	-
15.98-16.03	Борнеол	1.679	0.360	0.16	4.576
16.26	Терпинен-4-ол	0.667	0.593	0.28	0.315
16.79-16.86	Миртенол	1.952	0.548	0.59	0.680
17.88-18.19	Метилкарвакрол	0.297	-	0.10	-
17.89	Метилтимол	-	-	0.20	-
18.6	Метилізокарвакрол	-	-	0.11	-
18.24	Гексилізовалерат	0.176	-	-	0.194
19.63-19.67	Борнілацетат	11.259	11.411	13.07	4.792
19.83	Сабінілацетат	0.350	0.225	-	-
19.69	Ізоборнілацетат	-	0.259	-	-
19.84	Пінокарвілацетат	-	-	0.14	-
20.56-20.68	Миртенілацетат	7.752	3.183	12.54	0.486
20.88	Терпинілацетат	0.458	0.684	-	0.608
20.91-21.13	α-Терпинілацетат	0.447	-	0.37	1.090
20.59-21.82	Миртанілацетат	0.192	-	0.22	-
21.29	Евгенол	-	-	0.14	-
22.12	β-Елемен	0.338	0.312	0.26	0.374
22.35	Ізозінгіберен	0.385	0.614	-	0.327
22.53	Диметиловий ефір тімогідроксінона	1.255	1.342	0.50	1.006
22.82	β-Каріофілен	1.056	0.922	-	1.901
23.07	α-Гвайен	0.300	0.352	0.43	0.266
23.32	β-фарнезен	-	-	-	0.210
23.46	Сейшеллен	0.197	-	-	-
23.54	Гумулен	0.571	0.556	0.51	0.810
23.63	Алло-аромадендрен	0.458	0.571	-	0.658
23.67	Дегідроаромадендрен	0.396	0.300	0.41	-
23.86	γ-Куркумен	0.243	0.336	-	-
23.89	β-Іонон	1.020	1.019	-	-
23.92	Аγ-куркумен	0.357	0.576	0.58	0.345
24.00	Гермакрен D	-	0.480	-	-
24.17	Зінгіберен	1.277	2.070	0.54	1.688
24.28	Біциклогермакрен	0.686	0.777	-	1.201
24.41	β-Бісаболен	0.486	0.840	0.15	0.915
24.60	Борніл ізовалерат	-	-	-	0.880
24.63	σ-Кадинен	-	0.191	0.12	-
24.73-	7-епі-α-селінен	0.795	0.905	0.49	0.657
24.96	цис-α-бісаболен	0.429	0.313	-	0.758
24.91-25.09	4-ізопропіл-4а,5-діметилоктагідро-2(1н)-нафталенон	1.545	1.879	0.52	2.109
25.31	Миртенілізовалерат	8.143	7.894	1.56	9.459
25.69	1,6-гермакрадіен-5-ол	-	-	0.10	-
25.73	Спатуленол	1.383	1.508	-	2.317
25.81	Каріофіленоксид	1.221	1.235	-	1.647
25.82	α-Кадинол	-	-	1.67	-
27.35-27.43	Валеранон	7.425	9.535	22.15	6.925
27.40	α-Бісаболон	0.450	0.510	-	1.363
27.87-27.89	Валереналь	16.354	12.376	-	11.568
28.91	транс-валереніл ацетат	0.085	0.287	-	1.059
29.24	цис-валереніл ацетат	0.725	0.431	-	0.509
32.16	транс-валереніл ізовалерат	-	0.316	-	0.504

Примітки: V.s. – валеріана пагононосна, V.c – в. горбкова, V.g. – в. Гросгейма, V.g.k – в. Гросгейма культура.

Ефірні олії зі зразків сировини отримували методом перегонки з водяною парою згідно ДФУ 1,2 [2]. У колбу місткістю 2000 мл додавали 500 мл очищеної води та 40 г свіжоподрібленої на порошок сировини. Дистиляцію проводили зі швидкістю від 3 мл/хв до 4 мл/хв протягом 4 годин. Отримані ефірні олії розчинили у 5 мл гексану, зневоднювали безводним сульфатом натрію і досліджували методом капілярної газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням. Вміст ефірних олій у зазначених зразках кореневищ з коренями склав 1,25% для в. пагононосною, в. горбковою та 1,35% для в. Гросгейма.

Отримані зразки ефірних олій хроматографували на газовому хроматографі серії 6890N виробництва «Agilent Technologies» (інжектор 7883 В; мас-селективний детектор 5975).

Умови хроматографування: об'єм проби – 1 мкл; колонка – DB-WaX 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм з сорбентом Макрогол 20000 з товщиною шару 0,25 мкм; температура колонки – 40°C 9 хв, підвищення температури 4°C/хв до 250°C, витримка при 250°C 9 хв. Температура випаровувача 300°C, ділення потоку (гелій) = 1:20; V<sub>He</sub> = 1,9 мл/хв (52 см/с).

Детектування: електронно-ударна іонізація (70 еВ); температура камери іонізації 230°C; температура квадруплю 150°C. Ідентифікацію компонентів зразків проводили за допомогою бібліотеки спектрів NIST05a.

#### Результати та їх обговорення

Результати ідентифікації компонентів чотирьох зразків ефірних олій наведено в таблиці 1. Вміст окремих компонентів у зразках ефірних олій оцінювали методом нормалізації (площу піків представляли у відсотках до суми всіх площ піків на хроматограмі зразка, за винятком піку розчинника).

З даних, наведених в таблиці 1, видно, що ряд компонентів, які входять до складу ефірних олій у зразках ефірних олій *Valeriana collina Wallr.*, *V. stolonifera Czern*, зібраних в Запорізькій області, виявлено від 60 до 65 складові, а у *V. grossheimii Worosch.*, зібраної в АР Крим та вирощеної в культурі, відповідно 59 і 61 складових. За допомогою хромато-мас-спектроскопії в ефірних оліях ідентифіковано ряд компонентів *Valeriana collina Wallr.* – 42, *V. stolonifera Czern* – 43 хімічні сполуки, *V. grossheimii Worosch* – 36, а в культурі – 35 хімічних сполук. *Valeriana collina Wallr.*, подібність ефірної олії – 38 сполук; різниця складу – гермакрен D – 0,480%; ізоборнілацетат – 0,259%. Головні компоненти: валереналь – 12,376%, борнілацетат – 11,411%, валеранон – 9,535%; міртенілізовалерат – 7,894%; α-фенхен – 5,012%; міртенілацетат – 3,183%. *V. stolonifera Czern* – подібність ефірної олії – 38 сполук; різниця складу

– метилкарвакрол – 0,297%, гексилізовалерат – 0,176%, α-терпенілацетат – 0,447%, сейшеллен – 0,197%, миртанілацетат – 0,192. Головні компоненти ефірної олії – валереналь – 16,354%, борнілацетат – 11,259%, мертенілізовалерат – 8,143%, мертенілацетат – 7,752%, валеранон – 7,425%. *V. grossheimii Worosch.* зібраної в АР Крим – подібність ефірної олії 17 сполук, а різниця складу 19 сполук ефірної олії, а *V. grossheimii Worosch.* вирощеної в культурі – подібність ефірної олії 17 сполук, різниця складу 18; головні компоненти ефірної олії борнілацетат – 13,07–4,792%; міртенілацетат – 12,54–0,486%; валеранон – 22,15–6,925%.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 1, встановлено, що для всіх зразків ефірних олій валеріан характерні однакові 18 компонентів: ізовалеріанова кислота (0,506–4,830%), борнеол (0,160–4,576%), терпінен-4-ол (0,280–0,667%), міртенол (0,548–1,952%), борнілацетат (4,792–13,07%), миртенілацетат (0,486–12,540%), миртанілацетат (0,192–12,540%), β-елемен (0,260–0,374%), диметилловий ефір тімогідрокінона (0,500–1,342%), α-гвайен (0,266–0,430%), гумулен (0,510–0,810%), аг-куркумен (0,345–0,580%), зінгіберен (0,540–2,070%), β-бісаболон (0,150–0,915%), 7-епі-α-селінен (0,49–0,905), 4-ізопропіл-4а,5-діметилоктагідрол-2(1н)-нафталенон (0,520–2,109%), миртенілізовалерат (1,560–9,459%), валеранон (6,925–22,150%). Головні компоненти всіх чотирьох досліджуваних зразків ефірних олій валеріани є борнілацетат (4,792–13,07%), миртенілацетат (0,486–12,54%), миртенілізовалерат (1,560–9,459%), валеранон (6,925–22,15%), максимум накопичення цих сполук спостерігається у валеріани Гросгейма.

#### Висновки

1. Методом порівняльної газово-рідинної хроматографії в досліджених зразках ефірної олії *Valeriana collina Wallr* виявлено 60 характерних складових, *V. stolonifera Czern* – 65, а у *V. grossheimii Worosch.*, зібраної в АР Крим та вирощеної в культурі, – відповідно 59 та 61 складова.

2. За допомогою хромато-мас-спектроскопії в ефірних оліях ідентифіковано ряд компонентів: *Valeriana collina Wallr.* – 42, *V. stolonifera Czern* – 43 хімічних сполуки, *V. grossheimii Worosch* – 36, в культурі – 35 хімічних сполук.

3. Для всіх зразків ефірних олій валеріан характерні однакові 18 компонентів; головними компонентами всіх чотирьох досліджуваних зразків ефірних олій валеріани є борнілацетат (4,792–13,07%), міртенілацетат (0,486–12,54%), міртенілізовалерат (1,560–9,459%), валеранон (6,925–22,15%), максимум накопичення цих сполук визначено у валеріани Гросгейма.

#### Список літератури

1. Валерианотерапия нервно-психических болезней / Н.С. Фурса, В.Г. Корниевская, Е.А. Григорьева, С.Н. Соленикова, И.Н. Каграманян, Ю.И. Корниевский. – Запорожье: «ИВЦ с/х», 2000. – 348 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІПЕГ, 2001. – 556 с.; Доповнення 1. – Харків: РІПЕГ, 2004. – 520 с.; Доповнення 2. – Харків: РІПЕГ, 2008. – 608 с.
3. Корнієвська В.Г. Ефірна олія валеріани лікарської / В.Г. Корнієвська, С.В. Сур, І.П. Лесик // Фармац. журн. – 2000. – №3. – С. 95–97.
4. Порівняльна характеристика ефірної олії валеріани лікарської / В.Г. Корнієвська, Ю.І. Корнієвський, М.С. Фурса, С.В. Сур, О.Г. Макаренко, С.В. Доля // Запоріжський мед. ж. – 2003. – №1. – С. 107–110.

5. Порівняльна характеристика компонентів ефірної олії валеріани лікарської / Ю.І. Корнієвський, В.Г. Корнієвська, О.Г. Макаренко, С.В. Панченко, Д.В. Кутова // Запорозький мед.ж. – 2009. – №1 (52). – С. 91–94.
6. Склад ефірної олії – діагностична ознака сировини валеріани / В.Г. Корнієвська, С.В. Сур, Ю.І. Корнієвський, М.С. Фурса // «Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины»: Тез. доп. наук. конф. – Харків, 2000. – С. 154–156.
7. Сур С.В. Состав эфирных масел лекарственных растений / Сур С.В. // Растительные ресурсы. – 1993. – №1. – С. 98–117.
8. Флора УРСР. – К., 1961. – 491 с.
9. American Herbal Pharmacopoeia. Valerian Root. – April, 1999. – 25 s.
10. Bos R. A structure of faurinone, a sesquiterpene ketone isolated from *Valeriana officinalis* / Bos R., Hendriks H., Kloosterman J. & Sipma G. // Phytochemistry. – 1983. – Vol. 22. – P. 1505–1506.
11. Bos R. Composition of the essential oils from underground parts of *Valeriana officinalis* L. s.l. and several closely related taxa / Bos R., Woerdenbag H. J., Hendriks H. & Scheffer J.J.C. // Flav. Fragr. J. – 1997. – Vol. 12. – P. 359–370.
12. Bos R. Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives, and valepotriates in *Valeriana officinalis* roots and rhizomes, and the selection of plants suitable for phytomedicines / Bos R., Woerdenbag H.J., Van Putten F.M.S., Hendriks H. & Scheffer J.J.C. // Planta Medica. – 1998. – Vol. 64. – P. 143–147.
13. Bos R. Essential oil composition of *Valeriana officinalis* ssp. *collina* cultivated in Bulgaria / Bos R., Hendriks H., Pras N., Stojanova A.S. & Georgiev E.V. // J. Essent. Oil Res. – 2000. – Vol. 12. – P. 313–316.
14. Bicchi C. Influence of fibre coating in headspace solid-phase microextraction–gas chromatographic analysis of aromatic and medicinal plants / Bicchi C., Drigo S. & Rubiolo P. // J. Chromatogr. A. – 2000. – Vol. 892. – P. 469–485.
15. Bicchi C. Headspace sorptive extraction (HSSE) in the headspace analysis of aromatic and medicinal parts / Bicchi C., Cordero C., Iori C., Rubiolo P. & Sandra P. // J. High Res. Chromatogr. – 2000. – Vol. 23. – P. 539–546.
16. Chemical Informacion Review Document for Valerian (*Valeriana officinalis*) [CAS No. 8057-49-6] and Oils [CAS No. 8008-88-6] Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program U.S. – November 2009. – 61.
17. Davies N.W. Gas chromatographic retention indices of monoterpenes and sesquiterpenes on methyl silicone and Carbowax 20M phases / Davies N.W. // J. Chromatogr. – 1990. – Vol. 503. – P. 1–25.
18. ESCOP Monographs. – ESCOP, Thieme, – London, 2003. – P. 539–546.
19. European Pharmacopoeia. – 5th ed. – Vol. 2. // Council of Europe. – Strasbourg, 2005. – P. 2667–2668.
20. Fokialakis N. Essential Oil Constituents of *Valeriana italica* and *Valeriana tuberosa*. Stereochemical and Conformational Study of 15-Acetoxyvalerone / Fokialakis N., Magiatis P. and Mitaku S. // Z. Naturforsch. – 57 c., – 791D796 (2002); received May 16/June 28, 2002.
21. Georgiev E.V. On the Bulgarian valerian essential oil / Georgiev E.V., Stojanova A.S. & Tchapanov V.A. // J. Essent. Oil Res. – 1999. – Vol. 11. – P. 352–354.
22. Gränicher F. Essential oils from normal and hairy roots of *Valeriana officinalis* var. *sambucifolia* / Gränicher F., Christen P. & Kapetanidis I. // Phytochemistry. – 1995. – Vol. 40. – P. 1421–1424.
23. Hendriks H. Eugenyl isovaleriate and isoeugenyl isovaleriate in the essential oil of valerian root / Hendriks H., Smith D. & Hazelhoff B. // Phytochemistry. – 1977. – Vol. 16. – P. 1853–1854.
24. Hendriks H. Study of three types of essential oil of *Valeriana officinalis* L. s.l. by combined gas chromatography–negative ion chemical ionization mass spectrometry / Hendriks H. & Bruins A.P. // J. Chromatogr. – 1980. – Vol. 190. – P. 321–330.
25. Letchamo W. Essential oil of *Valeriana officinalis* L. cultivars and their antimicrobial activity as influenced by harvesting time under commercial organic cultivation / Letchamo W., Ward W., Heard B. & Heard D. // J. Agric. Food Chem. – 2004. – Vol. 52. – P. 3915–3919.
26. Paul C. Paciforgianes and tamariscene as constituents of *Frullania tamarisci* and *Valeriana officinalis* / Paul C., König A.W. & Muhle H. // Phytochemistry. – 2001. – Vol. 57. – P. 307–313.
27. Pavlovic M. The essential oil of *Valeriana officinalis* L. s.l. growing wild in Western Serbia / Pavlovic M., Kovacevic N., Tzakou O. & Couladis M. // J. Essent. Oil Res. – 2004. – Vol. 16. – P. 397–399.
28. Raal A. Variation in the composition of the essential oil of *Valeriana officinalis* L. roots from Estonia / Raal A., Orav A., Arak E., Kailas T., and Mati Müürisepp. // Proc. Estonian Acad. Sci. Chem. – 2007. – Vol. 56, №2. – P. 67–74.
29. Tori M., Yoshida M., Yokoyama M. & Asakawa Y. A guaiane-type sesquiterpene, valeracetate from *Valeriana officinalis* / Tori M., Yoshida M., Yokoyama M. & Asakawa Y. // Phytochemistry. – 1996. – Vol. 41. – P. 977–979.
30. Violon C. Comparative study of the essential oils of in vivo and in vitro grown *Valeriana officinalis* L. and *Centranthus macrosiphon* Boiss. by coupled gas chromatography–mass spectrometry / Violon C., Sonck W. & Verduyck A. // J. Chromatogr. – 1984. – Vol. 288. – P. 474–478.
31. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. – Vol. 1. – WHO, Geneva, 1999. – P. 267–276.

**Відомості про авторів:**

Панченко С.В., здобувач, ст. лаборант каф. фармакогнозії, фармакології і ботаніки ЗДМУ.

Корнієвська В.Г., к. фарм. н., доцент курсу ботаніки ЗДМУ.

Корнієвський Ю.І., к. фарм. н., доцент, зав. курсу ботаніки ЗДМУ.

Фурса М.С., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії та фармацевтичної технології ЯДМА.

Надійшла в редакцію 07.07.2012 р.



Т.В. Хортецька, Г.П. Смойловська, О.В. Мазулін

## Дослідження складу макро- та мікроелементів рослинної сировини *Plantago media L.* флори України

Запорізький державний медичний університет

### Ключові слова:

подорожник середній,  
макроелементи, мікроелементи,  
атомно-адсорбційна спектроскопія.

Досліджено склад макро- і мікроелементів листя та кореневищ з коренями *Plantago media L.* У досліджуваній сировині ідентифіковано та визначено кількісний вміст 15 елементів.

### Исследование состава макро- и микроэлементов растительного сырья *Plantago media L.* флоры Украины

Т.В. Хортецкая, Г.П. Смойловская, А.В. Мазулин

Исследован состав макро- и микроэлементов листьев и корневищ с корнями *Plantago media L.* Идентифицировано и определено количественное содержание 15 элементов в исследуемом сырье.

**Ключевые слова:** подорожник средний, макроэлементы, микроэлементы, атомно-адсорбционная спектроскопия.

### The study of macro-and micronutrients plant material *Plantago media L.* Ukrainian flora

T.V. Hortetskaya, G.P. Smoylovskaya, A.V. Mazulin

The macro- and microelement composition of a leaves and of rhizomes with roots of *Plantago media L.* are investigated. 15 elements were identified and its quantities were determined in the investigated raw material.

**Key words:** *Plantago media L.*, macroelement, microelements, atomic-adsorption spectroscopy.

Спостереження, зроблені у різних регіонах світу, показують, що існує певний зв'язок між вмістом у рослинах, лікарській рослинній сировині та харчах макро- та мікроелементів і частотою виникнення деяких захворювань. На людину впливає цілий комплекс чинників, і вміст неорганічних елементів є лише одним із аспектів зазначених зв'язків, але безперечно цінність біологічно активних речовин рослин полягає в тому, що вони містяться в рослинній сировині у природних збалансованих комплексах та не є чужими для організму людини [4,6].

Робота практично усіх регуляторних систем організму так чи інакше залежить від балансу неорганічних елементів. Мінеральні речовини наявні в організмі людини в невеликих концентраціях, але беруть участь у багатьох процесах: регулюють рідинний баланс організму, чутливість нервових і м'язових клітин, підтримують кислотно-лужну рівновагу, сприяють активізації біохімічних процесів, підвищують захисні функції організму тощо. Макро- і мікроелементи є складовою частиною клітин і тканин [5,10].

Дефіцит чи надлишок хімічних елементів впливає на всі ланки харчових ланцюгів, призводить до нестачі або надлишку їх в організмі, до зміни характеру декодування, ослаблення або посилення синтезу біологічно активних речовин, що містять мікроелементи, до перебудови процесів проміжного обміну речовин, до нової адаптивної злагоженості або дисфункцій, що викликають захворювання людини. Іони марганцю стимулюють процеси остеотворення, і його недостатність призводить до деформуючого коксартрозу. Цинк є одним із важливих елементів для організму людини. Нестача цинку порушує процес утворення кісток, а введення цинку

прискорює процес регенерації. Цинк входить до ряду ферментів, що відіграють велику роль в окислювально-відновлювальних реакціях і необхідні для синтезу білків, вітамінів В, С і Р [8].

Хімічні елементи, що знаходяться в рослинах, найчастіше виявляються в комплексі з біологічно активними речовинами органічної природи (ферментами, вітамінами, гормонами) та впливають на їх біосинтез. Виявлені природні концентратори мікроелементів у рослин можна з успіхом використовувати у медицині для коригуючої терапії [2,13].

Пошук нових рослин, що можуть бути додатковою лікарською сировиною до офіційних видів, з великим вмістом біологічно активних речовин пояснює інтерес до вивчення подорожника середнього (*Plantago media L.*).

Подорожник середній має коротке кореневище, обсажене тонким шнуроподібним корінням. Листя черешкове, зібране у прикореневу розетку. Квітконоси прямостоячі, безлисті. Квітки дрібні, непоказні, зібрані в густу кінцеву голівку. Плід – коробочка з дрібним насінням [9,11].

Багатий хімічний склад рослин роду подорожник робить їх цінним лікувально-профілактичним засобом. Рослини роду містять вітаміни К, С, полісахариди, флавоноїди, іридоїди, гідроксикоричні кислоти [1,3,7,12]. Також у значній кількості вони містять мікро- та макроелементи, що відіграють важливу роль у життєдіяльності людини, беручи участь у багатьох обмінних процесах: ключових перетвореннях вуглеводного обміну, містяться в речовинах, що відповідають за постачання організму кисню, підтримці електролітного балансу клітин [10].

У зв'язку з тим, що подорожники використовують у медицині багатьох країн як кровоспинний засіб, становить

інтерес вивчення сполучення елементів кровотворного комплексу, зокрема заліза, цинку, марганцю тощо [6,14].

#### Мета роботи

Вивчення вмісту життєво необхідних мікро- та макроелементів у листі та кореневищах з коренями подорожника середнього флори півдня України для вивчення можливості подальшого їх використання у якості фітозасобів.

#### Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження обрано листя та кореневище з коренями подорожника середнього, зібраного на території Запорізької області у 2010–2012 рр. Зразки для визначення елементного складу збирали згідно до методики заготівлі лікарських рослин. Неодмінною умовою для збору листя була відсутність осадів протягом 3–5 днів перед збором.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів проводили на приладі ДСФ-8 методом атомно-абсорбційної спектроскопії при випарюванні проб з кратерів електродів у розряді дуги змінного струму силою 16 А, напругою 220 В та експозиції 60 с з використанням атомізатора ІВС-28. Вимір інтенсивності ліній у спектрах проб фіксували за допомогою мікрофотометра МФ-4.

Підготовлену наважку проби повітряно-сухої рослинної сировини вміщували до кварцового тиглю, змочували розчином кислоти сірчаної, висушували в сушильній шафі за температури 105°C. Тиглі поміщали до холодної муфельної печі. Температуру печі доводили за годину до 500°C, охолоджували. Реагенти, що використовували в приготуванні розчину випробовування, додавали до розчину порівняння в тих же кількостях, що і у випробуванні. Випробування і кожен розчин порівняння поміщали у прилад та реєстрували дані.

Для кількісного аналізу користувались штучно виготовленими стандартними зразками, специфічними для виду речовин, призначеними для визначення макро- та мікроеlementів у матеріалах рослинного походження після їх озонення.

Для виготовлення основи використовували такі неорганічні сполуки:  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Для кожного з них за результатами фотометрування будували калібрувальну криву залежності середніх значень емісії розчинів порівняння від концентрації та визначали кількість елементів у випробуваному розчині за побудованим калібрувальним графіком.

#### Результати та їх обговорення

Результати визначення макро- та мікроелементного складу у листі та кореневищах з коренями подорожника середнього наведено у таблиці 1.

Дані атомно-адсорбційної спектрометрії свідчили про наявність у листі та кореневищах з коренями *Plantago media* L. 15 неорганічних елементів.

У листі подорожника середнього у найбільших кількостях акумулювались (у мг/г): калій – 25,00±2,00;

Таблиця 1

**Вміст макро- та мікроелементів у рослинній сировині подорожника середнього, заготовленої у с. Кушугум Запорізької області (червень-серпень 2010–2012 рр.) ( $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ ),  $\mu = 6$**

Неорганічний елемент	Подорожник середній вміст, мг/г	
	листя	кореневища з коренями
Магній (Mg)	10,00 ± 0,95	13,00 ± 1,05
Кальцій (Ca)	15,00 ± 1,12	19,50 ± 1,63
Калій (K)	25,00 ± 2,00	13,00 ± 1,16
Натрій (Na)	8,35 ± 0,72	1,30 ± 0,90
Алюміній (Al)	0,83 ± 0,05	2,15 ± 0,12
Манган (Mn)	0,50 ± 0,03	1,10 ± 0,07
Ферум (Fe)	0,33 ± 0,02	2,15 ± 0,14
Фосфор (P)	1,40 ± 0,11	1,25 ± 1,00
Силіцій (Si)	11,70 ± 1,09	17,35 ± 0,79
Купрум (Cu)	0,0002 ± 0,0001	0,0065 ± 0,0005
Стронцій (Sr)	0,167 ± 0,012	0,217 ± 0,019
Цинк (Zn)	0,020 ± 0,002	1,100 ± 0,051
Молібден (Mo)	< 0,0002 ± 0,0001	< 0,0002 ± 0,0001
Нікол (Ni)	< 0,0003 ± 0,0001	0,0065 ± 0,0005
Плюмбум (Pb)	0,0016 ± 0,0001	0,0100 ± 0,0005

кальцій – 15,00±1,12; силіцій – 11,70±1,09, магній – 10,00±0,95, натрій – 8,35±0,72; фосфор – 1,40±0,11.

Накопичення макро- та мікроелементів у коренях подорожника середнього відрізняється від накопичення їх у листі та становить (у мг/г): кальцій – 19,50±1,63; силіцій – 17,35±1,49, калій – 13,00±1,16; магній – 13,00±1,05, ферум – 2,15±0,14, алюміній – 2,15±0,17, натрій – 1,30±0,90; фосфор – 1,25±0,10.

Вміст неорганічних елементів, що мають токсикологічне значення, не перевищував гранично припустимих концентрацій, встановлених загальносанітарними стандартами.

У найменшій кількості наявні такі елементи (мг/г): нікол – до 0,0065±0,0005; молібден – до 0,0002±0,0001; плюмбум – до 0,0100±0,0005. Подорожник середній містить значні кількості мікро- і макроелементів, що дозволяє використовувати їх для профілактики і лікування різних захворювань.

#### Висновки

1. Вперше досліджено склад макро- і мікроелементів листя та кореневищ з коренями подорожника середнього (*Plantago media* L.).

2. Встановлено наявність 15 елементів, серед яких у сировині переважав вміст калію, кальцію, силіцію, магнію, феруму, фосфору.

3. Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення подорожника середнього як перспективної лікарської рослини кровоспинної дії.

### Список літератури

1. Варлих В.К. Полная иллюстрированная энциклопедия лекарственных растений России / В.К. Варлих. – М.: РИПОЛ классик, 2008. – 672 с.
2. Влияние экологических факторов на химический состав некоторых дикорастущих растений Красноярского края / А.А. Ефремов, Н.В. Шаталина, Е.Н. Стрижева, Г.Г. Первышина // Химия раст. сырья. – 2002. – №3. – С. 53–56.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення 3. / Держ. п-во «Український науковий центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий центр якості лікарських засобів», 2009. – С. 202–205.
4. Дослідження макро- і мікроелементного складу сировини *Geum urbanum L.* / С.А. Козира, М.А. Кулагіна, О.В. Радько, А.Г. Сербін // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №3. – С. 36–37.
5. Кобзар А.Я. Фармакогнозія в медицині: навч. посіб. / А.Я. Кобзар. – К.: Медицина, 2007. – 544 с.
6. Круглов Д.С. Анализ состава фитосборов, используемых для профилактики железодефицитной анемии / Д. С. Круглов // Российская Академия Естествознания. Научный журнал «Фундаментальные исследования». – 2007. – №10. – Режим доступа до жур.: <http://www.rae.ru>
7. Мисин В.М. Сезонная динамика изменения содержания антиоксидантов фенольного типа в листьях подорожника и одуванчика / В.М. Мисин, Н.Н. Сажина, А.Ю. Завьялов // Химия растительного сырья. – 2010. – №3. – С. 103–106.
8. Мінеральний склад кістки в різні терміни репаративного процесу / В.З. Сікора, В.І. Бумейстер, О.О. Устянський [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – №2. – С. 150–153.
9. Определитель высших растений Украины / [Доброчаева Д.Н., Котов М.И., Прокудин Ю.Н. и др.]; под ред. Ю.Н. Прокудина. – К.: Наук. думка, 1987. – 548 с.
10. Полякова В.А. Изменение основных морфометрических и некоторых биохимических показателей высшего наземного растения подорожника большого (*Plantago major*) в зависимости от степени загрязнения почв города Самары тяжелыми металлами / В.А. Полякова, О.Н. Макурина // В мире научных открытий. – 2010. – №5 (11), Ч. 1. – С. 53–57.
11. Самылина И.А. Фармакогнозия: атлас: учеб. пособие: в 2 т. / И.А. Самылина, О.Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – Т.2. – С. 25–30.
12. Соснина С.А. Сравнительное фармакогностическое изучение, стандартизация сырья и фитопрепаратов видов рода *Plantago L.*: автореф. дис. ... канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» / С.А. Соснина. – Пермь, 2009. – 25 с.
13. Biochemical studies on *Plantago major L.* and *Cyamopsis tetragonoloba L.* / M.I. Kobeasy, Os.M. Abdel-Fatah, S.M. Abd El-Salam, Z.El-Ola M. Mohamed // International Journal of Biodiversity and Conservation. – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 83–91.
14. Samuelsen A.B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major L.* Areview / A.B. Samuelsen // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – №71. – P. 1–21

### Відомості про авторів:

Хортецька Т.В., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Смойловська Г.П., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Мазулін О.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 06.11.2012 р.



І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пругло, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля,  
О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

## Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** похідні  
1,2,4-тріазолу, гіполіпідемічна дія.

Вивчено вплив досліджуваних заміщених 1,2,4-тріазолу на рівні загального холестеролу,  $\beta$ -ліпопротеїнів, тригліцеридів у сироватці крові та холестеролу в тканинах аорти при експериментальній гіперліпідемії. Виявлено ряд сполук, що характеризуються гіполіпідемічною дією. Встановлено окремі закономірності між структурою та фармакологічною дією.

### Гиполипидемическая активность некоторых производных 1,2,4-триазола

І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пругло, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, А.І. Панасенко, Є.Г. Книш

Изучено влияние исследуемых замещенных 1,2,4-триазола на уровень общего холестерина,  $\beta$ -липопротеинов, триглицеридов в сыворотке крови и холестерина в тканях аорты при экспериментальной гиперлипидемии. Обнаружен ряд соединений, обладающий гиполипидемическим действием. Установлены некоторые закономерности между структурой и фармакологическим действием.

**Ключевые слова:** производные 1,2,4-триазола, гиполипидемическое действие.

### Hypolipidemic activity of some 1,2,4-triazoles

І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітько, Є.С. Пругло, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

The effects of studied substituted 1,2,4-triazoles on the levels of total cholesterol,  $\beta$ -lipoproteins, triglyceride in serum and cholesterol level the aortic tissues on experimental hyperlipidemia model presented in this article. The series of substances with hypolipidemic action was discovered. Some «structure-action» relationships were found.

**Key words:** 1,2,4-triazole, hypolipidemic action.

Атеросклероз є о однією з найчастіше діагностованих хвороб сучасності [1,4]. Хворим з клінічними проявами атеросклерозу або з високим ризиком його розвитку призначають гіполіпідемічні лікарські засоби, найефективнішими з яких є статини [3]. Вони суттєво знижують рівень загального холестеролу на 25–30%, помірно знижують рівень тригліцеридів і підвищують концентрацію ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Але статини мають ряд побічних ефектів, таких як гепатотоксичність і розвиток міопатій [6].

Велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу, що характеризуються низькою токсичністю та проявляють широкий спектр фармакологічної активності.

#### Мета роботи

Пошук нових високоефективних і нетоксичних речовин зі значною гіполіпідемічною дією серед похідних 1,2,4-тріазолу; встановлення залежності хімічної структури від гіполіпідемічної дії.

#### Матеріали і методи дослідження

Експериментальну гіперліпідемію моделювали на білих нелінійних щурах, шляхом перорального зондового введення холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та 0,125% олійного розчину вітаміну D<sub>2</sub> в дозі 350 000 ОД/кг протягом 5 діб [5]. Досліджувані похідні 1,2,4-тріазолу вводили зондовим дозі 1/10 від LD<sub>50</sub> за годину до введення атерогенної суміші. На шосту добу після наркотизації тварин діетиловим естером здійснювали забір крові з біфуркації аорти. Кров центрифугували, виділяли сироватку. У якості препаратів порівняння використано аторвастатин

(10 мг/кг), фенофібрат (60 мг/кг) та нікотинову кислоту (300 мг/кг). Такі дози наведено в методичних рекомендаціях з доклінічних досліджень нових лікарських речовин [7].

Формування атеросклерозу визначали за рівнем ЗХС, ЛПНЩ, ТГ і ХС у тканинах аорти.

Ефективність випробовуваних сполук при експериментальній гіперліпідемії оцінювали за зниженням рівня загального холестеролу (ЗХС визначали набором Cormay, Liquick Cor-CHOL), тригліцеридів (ТГ Cormay, Liquick Cor-TG), рівнем  $\beta$ -ліпопротеїнів ( $\beta$ -ЛП) у сироватці крові за турбідиметричним методом [2] та визначали за вмістом ХС у тканинах аорти [9].

Отримані дані після біохімічного дослідження обробляли за допомогою програми STATISTICA (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5), де достовірність визначали за допомогою t-критерію Стьюдента [8].

У дослідженнях використано морфолінієві солі 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот (табл. 1).

Сполуки синтезовано на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора О.І. Панасенка та професора Є.Г. Книша

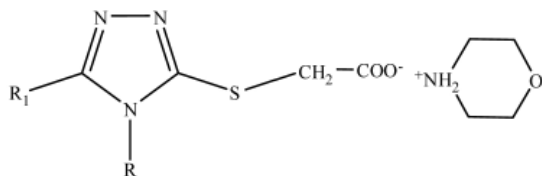
#### Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановлено (табл. 2), що серед 12 сполук морфолінієвих солей 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот ефективно (на 37,76%) рівень загального холестеролу знижував морфолінієву 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що перевищував активність аторвастатину на 8,11%, а рівень тригліцеридів на 36,05% (активніше ніж нікотинова кислота на 20,04%).



Таблиця 1

**Морфолінієві солі  
2-(4-R-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот**



Сполука	R	R1
1	H	4-піридин-1-іл
2	H	2-піридин-1-іл
3	CH3	4-піридин-1-іл
4	C2H5	4-піридин-1-іл
5	C2H5	фуран-2-іл
6	феніл	2-піридин-1-іл
7	феніл	3-піридин-1-іл
8	феніл	4-піридин-1-іл
9	2-метилфеніл	4-піридин-1-іл
10	2-метоксифеніл	феніл
11	2-метоксифеніл	4-піридин-1-іл
12	4-бромфеніл	4-піридин-1-іл

Також встановлено, що серед досліджуваних сполук морфоліній 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат найефективніше знижував рівень β-ліпопротеїнів (на 55,72%) та холестеролу в тканинах аорти (на 39,16%).

Достовірне зниження ЗХС спостерігали при введенні сполуки 2 (зниження на 37,76%,  $P \leq 0,01$ ) та сполуки 5

(зниження на 7,56%,  $P \leq 0,001$ ). Також відзначено сполуку 9 (зниження на 41,66%,  $P \leq 0,01$ ) та сполуку 12 (зниження на 20,29%,  $P \leq 0,01$ ).

Найактивніше зниження рівня ТГ спостерігали при введенні сполуки 2 (зниження на 36,05%,  $P \leq 0,05$ ), менш активно себе проявили сполука 5 (зниження на 3,32%) ( $P \leq 0,01$ ) та сполука 11 (зниження на 3,77%) ( $P \leq 0,05$ ). Разом з тим, достовірного зниження рівня ЗХС, β-ЛПП і ХС у тканинах аорти сполука 11 не проявляла.

Відносно до β-ЛПП достовірне зниження спостерігали при введенні сполуки 2 (зниження на 55,72%) ( $P \leq 0,001$ ) та менш активною була сполука 5 (зниження на 19,63%,  $P \leq 0,05$ ). Також сполуки 2 та 5 активно знижували рівень ХС у тканинах аорти відповідно зниження на 39,16% ( $P \leq 0,001$ ) та зниження на 14,66% ( $P \leq 0,001$ ).

Достовірне зниження ХС у тканинах аорти спостерігали при введенні сполуки 4 (на 23,24%,  $P \leq 0,05$ ) та сполуки 7 (на 20,12%,  $P \leq 0,05$ ). Проте достовірних змін впливу цих сполук на рівень ЗХС, ТГ і β-ЛПП не визначено ( $P > 0,05$ ).

У результаті досліджень встановлено окремі закономірності залежності дії від хімічної будови. Так, при переході в ряду від 2-метилфенільного до 4-бромфенільного та 2-метоксифенільного радикалів за положенням N<sub>4</sub>-атома ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату спостерігають поступову втрату гіпохолестеролемічної активності.

Середньоєфективну дозу досліджуваної сполуки 2 при пероральному введенні визначено на підставі залежності активності сполук від використаних доз методом пробіт-аналізу. На основі отриманих в експерименті даних розраховано середньоєфективну дозу сполуки 2, що складає 65,22 мг/кг.

Таблиця 2

**Вплив похідних 1,2,4-тріазолу на рівень ЗХС, ТГ, β-ЛПП і ХС у тканинах аорти (n=7)**

Сполука	ЗХС		ТГ	
	ммоль/л	% до контролю	ммоль/л	% до контролю
Контроль#	2,61±0,11	-	1,53±0,14	-
Контроль*	2,50±0,19	-	1,23±0,33	-
Контроль~	3,59±0,15	-	1,82±0,09	-
Аторвастатин~	2,53±0,09*	-29,65	1,60±0,08	-12,09
Фенофібрат~	2,70±0,17*	-24,79	1,56±0,08	-14,44
Нікотинова кислота~	2,86±0,18*	-20,25	1,53±0,13	-16,01
1#	2,40±0,23	-7,98	1,34±0,16	-12,15
2*	1,55±0,17*	-37,76	0,79±0,08*	-36,05
3*	2,63±0,10	5,15	0,87±0,11	-29,07
4*	2,74±0,31	9,84	1,64±0,25	7,48
5~	2,34±0,14*	-7,56	1,07±0,06*	-3,32
6*	2,70±0,08	8,07	1,30±0,07	5,81
7*	2,26±0,19	-9,55	1,54±0,09	25,58
8*	2,54±0,08	1,83	1,01±0,12	-17,44
9~	2,09±0,14*	-41,66	1,57±0,06	-13,89
10~	3,57±0,11	-0,48	1,12±0,02	-38,23
11~	3,01±0,28	-16,16	1,75±0,08*	-3,77
12~	2,86±0,13*	-20,29	2,08±0,18	14,21

Сполука	β-ЛП		ХС у тканинах аорти	
	ум. од.	% до контролю	ммоль/л	% до контролю
Контроль#	24,50±1,97	-	28,36±1,73	-
Контроль*	23,49±3,40	-	27,18±2,08	-
Контроль~	95,57±6,86	-	31,61±2,46	-
Аторвастатин~	78,3±2,62*	-18,09	21,01±1,68*	-29,53
Фенофібрат~	81,6±2,91*	-14,65	25,77±1,03*	-25,91
Нікотинова кислота~	84,4±4,43*	-11,66	28,81±1,70	-9,10
1#	21,94±1,39	-11,88	16,54±1,86	-8,88
2*	10,40±0,85*	-55,72	25,51±0,44*	-39,16
3*	20,84±1,58	-11,25	25,51±0,44	-6,15
4*	19,87±2,13	-15,39	24,20±1,76*	-6,15
5~	86,00±1,70*	-19,63	24,95±1,28*	-14,66
6*	25,19±1,14	7,24	21,71±1,07	-8,18
7*	21,29±1,24	-9,37	27,88±2,21*	-20,12
8*	27,19±3,35	15,75	26,31±1,82	2,59
9~	96,57±5,08	1,05	25,56±3,63	-7,20
10~	104,14±7,31	8,97	23,35±2,00	-9,85
11~	106,86±4,70	11,81	23,08±1,85	-17,64
12~	94,29±2,89	-1,35	21,01±1,68	-18,61

Примітки: \* – дані достовірні  $p < 0,05$ ;  $n = 7$  – кількість тварин у кожній групі.

При переході ряду від метильного до фенільного та 2-метилфенільного радикалів за положенням  $N_4$ -атома ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату спостерігається поступова втрата гіпотригліцеридемічної активності.

При заміні 4-піридильного замісника на 2-піридильний по п'ятому положенню ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфолінію 2-(5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату спостерігається зниження гіпо-β-ліпопротеїнемічної активності.

Результати здійснених досліджень показали, що серед 12 досліджуваних сполук морфолінію 2-(5-(2-піридин-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (спол. 2) виявляє

найбільш виражену гіполіпідемічну активність, а також дають підставу вважати цю речовину перспективною для поглибленого вивчення та створення на її основі нового лікарського засобу.

#### Висновки

Досліджені сполуки похідних 1,2,4-тріазолу характеризуються гіполіпідемічною дією.

Сполука 2 за умов експериментальної гіперліпідемії найактивніше знижує рівень ЗХС (на 37,76%,  $P \leq 0,01$ ), ТГ (на 36,05%,  $P \leq 0,05$ ), β-ЛП (на 55,72%,  $P \leq 0,001$ ) та ХС у тканинах аорти (на 39,16%,  $P \leq 0,001$ ).

#### Список літератури

1. Береславская Е.Б. Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Береславская Е.Б. – М., 2005. – 128 с.
2. Карпов П.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Карпов П.С., Дудко В.А. – Томск: SST, 1998. – 656 с.
3. Климов А.Н. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева – Л.: Медицина, 1984. – 164 с.
4. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / Колб В.Г., Камышников В.С. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 206–208.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – [15-е изд.], перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2005. – 1200 с.
6. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
7. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Yousufzai S.Y.K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S.Y.K., Siddiqi M. // Experientia. – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.

#### Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.  
 Галушко А.Ю., студентка 5-го курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.  
 Гнітько І.В., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.  
 Пругло Є.С., к. фарм. н., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.  
 Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізколідної хімії ЗДМУ.  
 Парченко В.В., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.  
 Гоцуля А.С., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.  
 Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.  
 Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління і економіки фармації ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 30.10.2012 р.



Т.С. Британова, Є.С. Пругло, А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

## Вивчення діуретичної активності іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолу

Запорізький державний медичний університет

### Ключові слова:

4-аміно-1,2,4-тріазолу, іліденохідні,  
діуретична активність.

Досліджено вплив іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолу на ексреторну функцію нирок. Встановлено певні закономірності залежності структури речовин від їх діуретичної активності. Серед досліджених речовин знайдено сполуки, що викликають збільшення діурезу.

### Изучение диуретической активности илиденпроизводных галогенидов 3,5-R-4H-амино-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазола

Т.С. Британова, Е.С. Пругло, А.С. Гоцуля, А.И. Панасенко, Е.Г. Книш

Изучено влияние илиденпроизводных галогенидов 3,5-R-4H-амино-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазола на выделительную функцию почек. Установлены определенные закономерности зависимости структуры веществ от их диуретической активности. Среди изученных веществ найдены соединения, которые вызывают увеличение диуреза.

**Ключевые слова:** 4-амино-1,2,4-триазолы, илиденпроизводные, диуретическая активность.

### Study of the diuretic activity ylidenderivatives halogenides of 3,5-R-4-amino-1,2,4-triazole

T.S. Britanova, Ye.S. Pruglo, A.S. Hotsulya, A.I. Panasenko, Ye.G. Knysch

Influence of ylidenderivatives of 3,5-R-4H-amino-R<sub>1</sub>-1,2,4-triazole halogenides on kidney's secretory function. was studied We have established some relationships of diuretic activity with structure of synthesized substances. Among the studied compounds the substances that cause an increase diuresis were found.

**Key words:** 4-amino-1,2,4-triazole, ylidenderivatives, diuretic activity.

Діуретичні засоби відіграють важливу роль у лікуванні цілого ряду захворювань (артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, цироз печінки, гостра та хронічна ниркова недостатність тощо) [7,8]. Але значна їх кількість не завжди відповідає потребам сучасної медицини [4]. Насамперед, це пов'язано з побічною дією, яку можуть проявляти ці лікарські засоби. Тому пошук діуретичних препаратів з меншою токсичністю та більшою ефективністю є актуальним і відповідає стратегії сучасної фармацевтичної науки [6]. Згідно до спеціалізованої літератури, значної уваги щодо вивчення діурезу заслуговують похідні 1,2,4-тріазолу [2,3,5,6].

#### Мета роботи

Виявлення впливу іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолу на ексреторну функцію нирок та обговорення взаємозв'язку «будова-дія».

#### Матеріали і методи дослідження

Для вивчення діуретичної активності використано 29 сполук іліденохідних галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолу. Для встановлення впливу досліджуваних сполук на ексреторну функцію нирок використано метод Є.Б. Берхіна на білих нелінійних щурах по 7 щурів у кожній серії, яких утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. Щурів отримано з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. До початку експерименту щурів витримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім тваринам за допомогою зонду внутрішньошлунково вводили досліджувані речовини. Сечу збирали через кожну годину протягом 4 годин [1]. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД<sub>50</sub>. Дослідження й аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з еталонними діуретиками: гіпотіазидом і

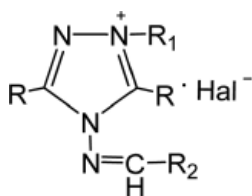
фуросемідом. Утримання тварин проводили згідно до положень Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Отримані дані оброблено статистично за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office 2007 та «STATISTICA® for Windows 6.0». Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Уїтні-Манна. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – p<0,05.

#### Результати та їх обговорення

У результаті досліджень встановлено, що через 2 години після введення більшість сполук проявляє діуретичну активність, а п'ять з них (сполуки 8, 9, 22, 23, 24) ефективніші за еталон порівняння гіпотіазид. Продемонстровано, що на силу дії цієї групи сполук впливають як замісники за ядром 1,2,4-тріазолу, так і замісники за аміногрупою. Результати експериментальних даних впливу досліджуваних похідних на ексреторну функцію нирок наведено в таблиці 1.

Аналіз даних таблиці показує, що галогеніди 1-алкіл-4-(4-нітро-бензиліден)-4H-1,2,4-тріазолу (сполуки 11–13) виявляють помірну діуретичну активність при 2-годинній дії. Слід зазначити, що при 4-годинній дії активність цих сполук зберігається і дещо зростає, найактивнішою серед них є сполука 12. Дослідження 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-алкіл-4H-1,2,4-тріазолу галогенідів (сполуки 1–6) показує, що цей ряд сполук проявляє помірну діуретичну активність. При 2-годинній дії активність збільшується швидше порівняно з 4-годинною дією. Водночас, введення нітрогрупи в ядро фурану (сполуки 7–10) дещо підсилює активність, що зберігається також і при 4-годинній дії, але є меншою.

Таблиця 1



Вплив досліджуваних сполук на екскреторну функцію нирок

№	Сполука				Діурез				
	з/п	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hal	Через 2 години		Через 4 години	
						(M±m), мл	% до контролю	(M±m), мл	% до контролю
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,238**	-	
1	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	фуран-2-іл	Br	2,26±0,17***	42,3	3,59±0,126***	32,8	
2	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	фуран-2-іл	Br	1,99±0,14**	54,4	3,61±0,083***	33,7	
Контроль					1,77±0,28	-	3,64±0,433***	-	
3	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	фуран-2-іл	Br	2,71±0,09****	53,2	4,43±0,149****	21,6	
4	H	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub>	фуран-2-іл	Br	2,00±0,12**	12,9	3,01±0,128****	-17,2	
5	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	фуран-2-іл	Br	2,10±0,14**	18,6	3,40±0,098***	-6,7	
6	H	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	фуран-2-іл	Br	1,61±0,13**	-8,9	3,50±0,109***	-3,9	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,092****	-	
7	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	5-нітро-фуран-2-іл	Br	2,73±0,09****	51,6	3,69±0,086***	33,7	
8	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	5-нітро-фуран-2-іл	Br	3,14±0,22****	74,6	4,63±0,270****	67,9	
9	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	5-нітро-фуран-2-іл	Br	3,41±0,08****	89,7	5,11±0,238****	85,5	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,24**	-	
10	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	5-нітро-фуран-2-іл	Br	2,21±0,12***	39,6	3,96±0,26***	46,8	
Контроль					1,69±0,10**	-	2,54±0,10**	-	
11	H	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub>	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	2,00±0,15*/	18,6	3,23±0,13***	27,0	
12	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	2,29±0,11***	35,6	3,70±0,10***	45,5	
13	H	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	1,94±0,14**	15,2	2,96±0,16****	16,3	
Контроль					1,53±0,15****	-	2,49±0,13**	-	
14	H	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	1,70±0,11****	11,4	2,77±0,15****	11,5	
Контроль					1,39±0,10****	-	2,11±0,12**	-	
15	H	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	1,87±0,10***	35	2,59±0,23**	22,3	
16	H	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	2,04±0,11***	47,4	3,09±0,14****	45,9	
17	H	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	1,81±0,11***	30,9	2,90±0,15****	37,2	
Контроль					1,69±0,10**	-	2,54±0,10**	-	
18	H	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	2,10±0,09***	24,6	3,10±0,25***	21,9	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,09****	-	
19	H	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	5-нітро-фуран-2-іл	Br	2,51±0,16***	39,7	4,06±0,25***	47,2	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,24**	-	
20	H	CH <sub>2</sub> COOH	5-нітро-фуран-2-іл	Cl	2,17±0,13***	36,9	2,94±0,19****	9,0	
Контроль					1,59±0,10****	-	2,70±0,24**	-	
21	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	фуран-2-іл	Br	1,79±0,18**	12,6	2,57±0,15**	-4,8	
22	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	фуран-2-іл	Br	2,64±0,16***	66,7	4,36±0,13****	61,4	
23	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	фуран-2-іл	Cl	2,70±0,24***	70,2	4,44±0,10****	64,6	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,09****	-	
24	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	5-нітро-фуран-2-іл	Br	3,51±0,16****	95,2	5,49±0,16****	99,0	
Контроль					1,69±0,10**	-	2,54±0,10**	-	
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	фуран-2-іл	Br	1,73±0,11*/	2,5	2,86±0,13****	12,3	
Контроль					1,39±0,10****	-	2,11±0,12**	-	
26	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	1,63±0,06****	17,5	2,26±0,10**	6,8	
27	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	1,67±0,09**	20,6	2,39±0,10**	12,8	
28	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	1,91±0,13***	38,1	2,64±0,09**	25,0	
Контроль					1,80±0,09**	-	2,76±0,09****	-	
29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	5-нітро-фуран-2-іл	Cl	2,59±0,19**	43,7	3,23±0,21***	17,1	
Фуросемід					3,60±0,13****	159,8	6,26±0,18****	196,0	
Гіпотіазид					2,14±0,20***	54,6	3,86±0,19***	82,4	

Примітка: результат достовірності порівняно з контрольною групою – \*; фуросемідом – \*\*; гідрохлоргіазидом – \*\*\*.

Заміна у першому положенні 1,2,4-тріазольного циклу алкільного замісника на залишки кетону (сполуки 14–18) за наявності бензиліденових замісників по аміногрупі майже не впливає на активність сполук. Значну активність серед зазначених сполук (сполуки 14–18) проявляє сполука 16, активність якої майже не знижується і при 4-годинній дії. Заміна бензиліденового замісника на 5-нітрофуран-2-карбальдегід призводить до підвищення активності при 2-годинній дії, що зберігається і при 4-годинній дії та навіть дещо збільшується (сполука 19). При введенні залишку кетону замість залишку кислоти ацетатної активність суттєво не змінюється (сполука 20). Однак поява двох метильних груп у ядрі тріазолу (сполука 29) сприяє підвищенню активності досліджуваних сполук. Також діуретична активність зростає при заміні залишку фурану на залишок 5-нітрофурану у сполуки 24, що перевищує еталон порівняння гіпотіазид при

2-годинній дії, її активність збільшується при 4-годинній дії. При введенні двох метильних груп у ядро тріазолу у галогенідів 4-(бензиліденаміно)-1-(2-оксо-2-фенілетил)-4H-1,2,4-тріазолію (сполуки 25–28) спостерігають зниження активності як при 2- так і при 4-годинній дії. Отже, проведені дослідження показують, що похідні 4H-4-аміно-1,2,4-тріазолу проявляють різнобічну діуретичну активність, яка залежить від положення та природи замісника у ядрі цієї гетероциклічної структури.

#### Висновки

1. Досліджувані іліденопохідні галогенідів 3,5-R-4H-аміно-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолію впливають на екскреторну функцію нирок.

2. Найбільш виражену діуретичну дію має сполука 24, активність якої перевищує сечогінний ефект гіпотіазиду і такою дією наближається до фуросеміду, що робить її перспективною для подальшого вивчення.

#### Список літератури

1. Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, №5. – С. 3–11.
2. Діуретична активність 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін. // Фармац. журн. – 2008. – №4. – С. 57–63.
3. Исследование диуретической активности замещенных 1,2,4-триазола / Шикова В.В., Панасенко А.И., Книш Е.Г., Васильковский Б.М. // Тез. докл. IX рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2002. – С. 725–726.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., исп. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2005. – 523 с.
5. Панасенко О.І. Вивчення впливу на функцію нирок похідних 4-іліденаміно-1,2,4-тріазолу, галогенідів 1-алкіл(аралкіл, амінокарбоніл-метил)-4-іліденаміно-1,2,4-тріазолію / О.І. Панасенко // Вісник фармації. – 2004. – №1. – С. 61–65.
6. Koparir M. 5-Furan-2-yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4H [1,2,4]triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism / Koparir M., Cetin A., Cansiz A. // Molecules. – 2005. – Vol. 10. – P. 475–480.
7. Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues / Mathew V., Keshavayya J., Vaidya V., Giles D. // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 823–840.
8. Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4] triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents / Koranya A., Eman A., Thoraya F., Mohamed A. // Act. Pol. Pharm., Drug Research. – 2011. – Vol. 68, №2. – P. 237–247.

#### Відомості про авторів:

Британова Т.С., к. фарм. н., асистент каф. УЕФ медичного та фармацевтичного товарознавства ЗДМУ.

Пругло Є.С., к. фарм. н., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ.

Гоцуля А.С., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної і неорганічної хімії ЗДМУ.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. УЕФ медичного та фармацевтичного товарознавства ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 14.06.2012 р.



Т.І. Єрмоленко<sup>1</sup>, І.А. Зупанець<sup>2</sup>, С.К. Шебеко<sup>2</sup>

## Вивчення впливу нового уролітичного засобу на основі сукцинатів на азотвидільну функцію нирок при нирковій недостатності у щурів

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет,

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** комплекс сукцинатів і рослинних екстрактів, експериментальна ниркова недостатність, азотвидільна функція нирок.

Наведено результати вивчення впливу комплексу сукцинатів і рослинних екстрактів на азотвидільну функцію нирок у щурів за умов експериментальної ниркової недостатності. Застосування цього комплексу у дозі 2,0 мл/кг позитивно впливає на показники азотвидільної функції у щурів, зокрема сприяє підвищенню екскреції сечовини, креатиніну, сечової кислоти нирками та зниженню їх вмісту у крові тварин відповідно. Показано, що досліджуваний засіб характеризується комплексною діуретичною, спазмолітичною та цитопротекторною дією на моделі експериментальної патології нирок і є перспективним об'єктом для подальшого доклінічного та клінічного вивчення у якості нефропротекторного та уролітичного засобу.

### Изучение влияния нового уролитического средства на основе сукцинатов на азотвыделительную функцию почек при почечной недостаточности у крыс

Т.И. Ермоленко, И.А. Зупанец, С.К. Шебеко

Представлены результаты изучения влияния комплекса сукцинатов и растительных экстрактов на азотвыделительную функцию почек у крыс при экспериментальной почечной недостаточности. Применение данного комплекса в дозе 2,0 мл/кг положительно влияет на показатели азотвыделительной функции у крыс, а именно способствует повышению экскреции мочевины, креатинина, мочевой кислоты почками и снижению их содержания в крови животных соответственно. Показано, что исследуемое средство оказывает комплексное диуретическое, спазмолитическое и цитопротекторное действие на модели экспериментальной патологии и является перспективным объектом для дальнейшего доклинического и клинического изучения в качестве нефропротекторного и уролитического средства.

**Ключевые слова:** комплекс сукцинатов и растительных экстрактов, экспериментальная почечная недостаточность, азотвыделительная функция почек.

### The effect of the new, succinate based urolytic medication on nitrogen secreting function of the kidneys in acute renal insufficiency model

T.I. Ermolenko, I.A. Zupanets, S.K. Shebeko

The results of the investigation dedicated to the effect of the succinate complex on nitrogen secreting function at the conditions of experimental kidney insufficiency. It was found that complex application in the dose 2,0 ml/kg is promoted the nitrogen secreting function of the kidneys in rats, namely, increased excretion of urea, creatinine, uric acid by the kidneys and decreases their contents in the blood of animals. The investigated remedy has diuretic, spasmolytic and cytoprotective action in rats with experimental kidney pathology and is the perspective object for further pre-clinical and clinical study as nephroprotective and urolytic remedy.

**Key words:** complex of succinates and plant extracts, experimental kidney insufficiency, nitrogen-secreting kidney function.

Згідно до статистичних даних, спостерігають збільшення загальної кількості хворих на сечокам'яну хворобу. Серед пацієнтів урологічного профілю понад 40% страждають на уролітаз, і майже половина з них мають тенденцію до рецидивного каменеутворення [16].

Загальні принципи лікування включають два основних напрямки: руйнування та / або елімінацію конкременту і корекцію метаболічних порушень [1–3,7,8,10,11].

Розширення арсеналу вітчизняних оригінальних препаратів уролітичної дії постає сьогодні актуальним завданням експериментальної та клінічної фармакології.

Так, нині розроблено та впроваджується у виробництво новий оригінальний комбінований уролітичний лікарський засіб, призначений для лікування сечокам'яної хвороби. До складу препарату входить буферна суміш сукцинатів натрію, калію і магнію з рослинними компонентами, що зумовлюють його уролітичну, нефропротекторну, спазмолітичну та діуретичну дію. Буферна суміш препарату підтримує рН сечі в межах

6,8–7,3, що сприяє значному підвищенню розчинності кислих солей.

У межах вивчення фармакодинаміки препарату на моделі етиленглікової ниркової недостатності значний інтерес становить дослідження біохімічних маркерів, що характеризують азотвидільну функцію нирок.

Відомо, що етиленгліколь, введений тваринам у нетоксичних концентраціях, піддається в організмі окисленню до вуглекислоти і води з утворенням проміжних продуктів: гліколевого альдегіду, гліколевої, гліоксидової, щавлевої та інших кислот, що є токсичними сполуками. Основним проявом гліколевих інтоксикацій є розвиток ниркової недостатності з переважним дифузним ураженням проксимальних каналців. Картина біохімічних порушень при цьому виді інтоксикації характеризується накопиченням у великій кількості продуктів азотистого обміну (сечовини, сечової кислоти і креатиніну) [4,9].

#### Мета роботи

Вивчення впливу комплексу сукцинатів і рослинних

екстрактів (комплекс Сц+РЕ) на азотвидільну функцію нирок за умов розвитку експериментальної ниркової недостатності (ЕНН) у щурів.

#### Матеріали і методи дослідження

Дослідження впливу комплексу (Сц+РЕ) на азотвидільну функцію нирок проводили на моделі експериментальної ниркової недостатності у щурів, що відтворювали шляхом щоденного (протягом 14 діб) внутрішньошлункового введення 1% водного розчину етиленгліколю в об'ємі 8 мл/кг [6,13,15,18].

У дослідженні використано 96 білих щурів обох статей масою 220–250 г, яких розподілено на 4 дослідні групи по 24 тварини у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, що отримували досліджуваний комплекс у дозі 2,0 мл/кг; 4 група – тварини, що отримували Фітолізин у дозі 1,3 г/кг (1/5 чайної ложки пасти на 1 кг маси тіла тварини), що являє собою середньотерапевтичну дозу, перераховану з урахуванням коефіцієнтів видової чутливості за методом Ю.Р. Риболовлева [14]. При дозуванні Фітолізину 1 чайну ложку пасти розчиняли у 10 мл фізіологічного розчину та вводили отриманий розчин у дозі 2,0 мл/кг.

Експерименти виконано відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [17].

У ході експерименту (у вигляді вихідних даних і станом на 14 добу) оцінювали наступні показники: сечовина крові, екскреція сечовини, креатинін крові, екскреція креатиніну, сечова кислота крові, екскреція сечової кислоти [4].

Отримані результати оброблено методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера–Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [5,12].

#### Результати та їх обговорення

Результати, наведені в таблиці 1, свідчать, що у інтакт-

Таблиця 1  
Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Фітолізину на показники обміну сечовини у щурів з ЕНН (n=96)

Групи тварин	Доза, мл/кг	Вміст сечовини в крові, ммоль/л	Екскреція сечовини, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	6,27±0,29	413,60±35,42
Контрольна патологія (n=24)	–	11,63±0,60*	134,16±15,34*
Комплекс (Сц+РЕ) (n=24)	2,0	6,72±0,28**/**	493,55±44,98**/**
Фітолізин (n=24)	2,0	9,57±0,78**	369,87±30,61**

Примітки: \* – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\*\* – достовірність відмінностей відносно до препарату Фітолізин ( $p \leq 0,05$ ).

тних тварин вміст сечовини в крові складає в середньому 6,3 ммоль/л, за добу екскретується 413,6 ммоль сечовини. У групі контрольної патології кількість сечовини, що виділяється нирками, за добу знижується у трічі, а її рівень у крові підвищується в 1,9 рази. Зазначене свідчить про розвиток ниркової недостатності.

Застосування протягом 14 діб комплексу (Сц+РЕ) призводить до зростання виведення сечовини нирками в 3,7 рази порівняно з групою контрольної патології, її вміст у сечі збільшується навіть порівняно з інтактним контролем на 19%, що свідчить про інтенсивне виведення нирками продуктів азотистого обміну, що накопичуються при патології. При цьому рівень сечовини в крові щурів знижується (у 1,7 рази) і досягає даних інтактного контролю.

Введення препарату порівняння Фітолізину також збільшує виведення сечовини нирками в 2,8 рази, але не досягає показників інтактного контролю, оскільки є нижчим на 11%. Вміст сечовини в крові в цій групі щурів також знижується порівняно з групою контрольної патології в 1,2 рази, проте також не досягає показників інтактних тварин (на 53%).

При цьому досліджуваний комплекс ефективніше нормалізує вміст сечовини в крові й екскрецію сечовини з сечею, перевищуючи дію препарату Фітолізин на 30 і 34% (відповідно в крові і сечі).

Отже, комплекс (Сц+РЕ) нормалізує вміст сечовини в крові і сечі тварин з експериментальною патологією. За вираженістю дії досліджуваний комплекс достовірно перевершує препарат порівняння Фітолізин.

Вміст ендogenous креатиніну крові щурів (табл. 2) групи інтактного контролю складає в середньому 212,4 мкмоль/л, за добу екскретується 58,54 ммоль креатиніну.

Таблиця 2  
Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Фітолізину на вміст креатиніну в крові та його екскрецію у щурів з ЕНН (n=96)

Групи тварин	Доза, мл/кг	Вміст креатиніну в крові, мкмоль/л	Екскреція креатиніну, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	212,4±11,1	58,54±1,25
Контрольна патологія (n=24)	–	360,8±16,4*	18,14±1,05*
Комплекс (Сц+РЕ) (n=24)	2,0	214,5±28,0**	115,14±0,44**
Фітолізин (n=24)	2,0	278,8±22,4***	113,65±1,22**

Примітки: \* – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\*\* – достовірність відмінностей відносно до препарату Фітолізин ( $p \leq 0,05$ ).

У групі контрольної патології кількість креатиніну, що екскретується нирками, за добу знижується в трічі, а її рівень в крові підвищується в 1,7 рази, що свідчить про розвиток ниркової недостатності.



Внутрішньошлункове введення комплексу (Сц+РЕ) в дозі 2,0 мл/кг на фоні розвитку патології призводить до зростання екскреції креатиніну нирками в 6,3 рази порівняно з групою контрольної патології, що ілюструє інтенсивне виведення нирками продуктів азотистого обміну, які накопичуються при патології. Рівень ендogenous креатиніну в крові щурів знижується у 1,7 рази і знаходиться на рівні показників інтактного контролю.

Лікувальне застосування Фітолізину також сприяє підвищенню виведення креатиніну нирками в 6,3 рази, проте не досягає показників інтактного контролю. Вміст ендogenous креатиніну в крові у щурів цієї експериментальної групи також знижується порівняно з групою контрольної патології в 1,3 рази, проте суттєво відрізняється від показників інтактних тварин.

Відповідно, комплекс (Сц+РЕ) нормалізує вміст ендogenous креатиніну в крові і сечі тварин з ЕНН. За вираженістю дії досліджуваній комплекс достовірно перевершує препарат порівняння Фітолізин.

Таблиця 3  
Вплив комплексу (Сц+РЕ) і Фітолізину на обмін сечової кислоти у щурів з ЕНН (n=96)

Група тварин	Доза, мл/кг	Вміст сечової кислоти в крові, ммоль/л	Екскреція сечової кислоти, ммоль/доба
Інтактний контроль (n=24)	–	145,26±7,68	10,73±1,28
Контрольна патологія (n=24)	–	212,87±2,58*	5,36±0,83*
Комплекс (Сц+РЕ) (n=24)	2,0	159,88±7,03**/***	21,40±1,82*/**
Фітолізин (n=24)	2,0	210,19±14,30*	16,69±1,67*/**

Примітки: \* – достовірність відмінностей відносно до інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ); \*\* – достовірність відмінностей відносно до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\*\* – достовірність відмінностей відносно до препарату Фітолізин ( $p \leq 0,05$ ).

Наведені в таблиці 3 дані свідчать, що внутрішньошлункове введення 1% розчину етиленгліколю на 14 добу викликає збільшення вмісту сечової кислоти в крові щурів у 1,5 рази. При цьому добова екскреція се-

чової кислоти нирками знижується у двічі. Збільшення вмісту сечової кислоти в крові і зниження її екскреції свідчить про розвиток ниркової недостатності, зокрема про паренхиматозне ураження нирок, що має місце при отруєнні етиленгліколем.

Введення комплексу (Сц+РЕ) шурам на фоні розвитку ниркової недостатності призводить до зниження рівня сечової кислоти в крові в 1,3 рази і практично досягає значень інтактного контролю. Екскреція сечової кислоти нирками підвищується порівняно з групою контрольної патології в 4 рази. Слід зазначити, що добове виведення сечової кислоти з сечею в даній групі щурів перевищує інтактні показники у двічі, що свідчить про посилення виведення нирками сечової кислоти і, відповідно, зниження урикемії.

Дія препарату порівняння Фітолізин направлена на підвищення екскреції сечової кислоти. Порівняно з групою контрольної патології добовий вміст сечової кислоти в сечі знижується в тричі, перевищуючи дані інтактного контролю в 1,6 рази. Проте рівень сечової кислоти в крові щурів цієї групи залишається підвищеним порівняно з інтактним контролем в 1,4 рази, достовірно не відрізняючись від даних контрольної патології.

Отже, комплекс (Сц+РЕ) сприяє зниженню рівня сечової кислоти в крові щурів з експериментальною нирковою патологією, інтенсивно виводячи її надлишок з сечею. За зазначеним видом дії досліджуваній комплекс достовірно ефективніший за препарат порівняння Фітолізин.

#### Висновки

1. Результати досліджень свідчать, що застосування комплексу (Сц+РЕ) у дозі 2,0 мл/кг позитивно впливає на показники азотвидільної функції нирок у щурів, про що свідчить підвищення екскреції нирками таких азотистих сполук, як сечовина, креатинін, сечова кислота та відповідне зниження їх вмісту в крові тварин.

2. За ступенем впливу на азотвидільну функцію нирок досліджуваній комплекс не поступається препарату порівняння Фітолізин за усіма вивченими параметрами.

3. Комплекс (Сц+РЕ) є перспективним об'єктом для подальшого експериментального та клінічного вивчення у якості нефропротекторного та уролітичного засобу.

#### Список літератури

1. Аляев Ю.Г. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью / Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко, Е.В. Философова // РМЖ. – 2006. – №2. – С. 18–22.
2. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // Consilium-medicum: приложение – Урология. – 2003. – С. 18–22.
3. Кадыров З.А. Принципы консервативной терапии мочекаменной болезни и профилактики рецидивов камнеобразования / З.А. Кадыров, В.Г. Истратов, С.И. Сулейманов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 70, №1. – С. 21–25.
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справ. в 2 т. / В.С. Камышников. – Мн.: Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Любарцева Л.А. Влияние комбинированного растительного препарата ренолита на течение экспериментального нефролитиаза у крыс / Л.А. Любарцева, В.Е. Соколова, М.А. Ангарская // Фармакология и токсикология. – 1975. – Вып. 10. – С. 79–82.
7. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии / В.М. Миро-

- шников – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 239 с.
8. *Оспанова Т.С.* Флавоноїдні препарати у патогенетичній терапії хронічного гломерулонефриту / Т.С. Оспанова, Ж.Д. Семидоцька, О.А. Халанський // Ліки. – 1996. – №6. – С. 19–26.
  9. *Папаян А.В.* Маркери функції почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности / А.В. Папаян, В.В. Архипов, Е.А. Береснева // Терапевтический архив. – 2004. – №4. – С. 83–90.
  10. *Петков В.* Современная фитотерапия / В. Петков – София. Медицина и физкультура. – 1988. – С. 260–403.
  11. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. – М.: Из-во «Литтерра». – 2006. – 818 с.
  12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
  13. *Ромендик Л.М.* К методике воспроизведения модели хронического нефрозо-нефрита у крыс / Л.М. Ромендик // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1964. – №3. – С. 84–86.
  14. *Рыболовлев Ю.Р.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – №6. – С. 1513–1516.
  15. A comparative study on several models of experimental renal calcium oxalate stones formations in rats / J. Liy, Z. Cao, Z. Zhang et al. // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2007. – Vol. 27. – P. 83–87.
  16. *Barsoum R.S.* Chronic Kidney Disease in the Developing World / R.S. Barsoum // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354. – P. 997.
  17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
  18. L'intoxication par l'ethylene-glycol. Un contrepoison: l'ion citrate / Ch. Debray, Ch. Vaille, Et. Martin et al. // Semaine hopitiaux Paris. – 1968. – Vol. 44, №67. – P. 3301–3309.

**Відомості про авторів:**

Єрмоленко Т.І., ст. наук. співробітник проблемної лабораторії каф. урології, нефрології та андрології ХНМУ.  
Зупанець І.А., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.  
Шебеко С.К., к. фарм. н., доцент каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Надійшла в редакцію 01.10.2012 р.



Л.Б. Іванцик<sup>1</sup>, Я.О. Бутко<sup>1</sup>, Н.А. Гербіна<sup>1</sup>, Т.П. Осолодченко<sup>2</sup>

## Вивчення протимікробної активності нової комбінованої мазі з етонієм в умовах *in vivo*

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

<sup>2</sup>Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова АМНУ, м. Харків

**Ключові слова:** гнійна рана, лікування, мазь, протимікробна активність.

Вивчено протимікробну активність нової мазі з етонієм на моделі гнійно-некротичного процесу у щурів відносно до збудників ранової інфекції (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*), а також порівняно її ефективність з мазями Левомеколь та Інфларакс. За отриманими результатами експерименту встановлено, що мазь з етонієм характеризується вираженою протимікробною дією, про що свідчить відсутність мікробного забруднення та скорочення терміну загоєння на 7 днів, тоді як препарати порівняння сприяли скороченню терміну загоєння на 5 днів порівняно з контрольною патологією. Отже, нова розроблена мазь з етонієм є перспективною для подальших фармакологічних досліджень з метою лікування гнійних ран.

### Изучение противомикробной активности новой комбинированной мази с этониумом в условиях *in vivo*

Л.Б. Иванцик, Я.А. Бутко, Н.А. Гербина, Т.П. Осолодченко

Изучена противомикробная активность новой мази с этониумом на модели гнойно-некротического процесса у крыс в отношении к возбудителям раневой инфекции (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*), а также проведено сравнение ее эффективности с мазями Левомеколь и Инфларакс. Согласно полученным результатам эксперимента установлено, что мазь с этониумом проявляет выраженное противомикробное действие, о чем свидетельствует отсутствие микробного загрязнения и сокращение срока заживления на 7 дней, тогда как препараты сравнения способствовали сокращению срока заживления на 5 дней по сравнению с контрольной патологией. Таким образом, новая разработанная мазь с этониумом является перспективной для дальнейших фармакологических исследований с целью лечения гнойных ран.

**Ключевые слова:** гнойная рана, лечение, мазь, противомикробная активность.

### Study of antimicrobial activity of a new combinatid aethonium - containing ointment under *in vivo* experiment.

L.B. Ivantsyk, I.A. Butko, N.A. Herbina, T.P. Osolodchenko

The investigation of antimicrobial activity of new ointment with aethonium using the model of purulent necrosis process in rats against excitors of wound infection (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*) and the comparison of its efficiency with ointments Laevomecol and Inflarax was carried out. According to the results of experiment it was established that the ointment with aethonium has an expressed antimicrobial effect shows the absent of microbial contamination and decrease of the term of healing to 7 days when the reference drugs promoted healing to 5 days as compared with the group of control pathology. So, the new developed ointment with aethonium is a perspective subject for further pharmacological investigations with a view to treatment of purulent wounds.

**Key words:** purulent wound, treatment, ointment, antimicrobial effect.

Проблема лікування і загоєння ран залишається актуальною для сучасної хірургічної практики. Це пов'язано зі збільшенням кількості хірургічних інфекційних захворювань і післяопераційних ускладнень [6,9]. Основними факторами, що впливають на виникнення ускладнень ран, є зниження імунологічної резистентності, яка призводить до зміни мікрофлори ран, підвищення антибіотикорезистентності збудників і неконтрольованого застосування хіміотерапевтичних засобів [8,11].

За даними більшості авторів, основними збудниками гнійно-ранової інфекції є стафілококи та стрептококи (50–65%) [7]. Останніми роками все частіше у гнійному вмісті висівають синьогнійну (30%) та кишкову паличку (25%), протей (10%), інші види ентеробактерій (до 15%) і грибів (7–8%) [1]. Ці мікроорганізми трапляються як у монокультури, так і в асоціаціях [4]. З розвитком місцевої гнійної інфекції склад мікрофлори часто змінюється, особливо у випадках неефективного лікування.

Незважаючи на досягнення медичної науки та за-

стосування нових технологій, важливим методом лікування гнійних ран залишається місцеве лікування під пов'язкою з використанням мазей [3,10].

Сучасний фармацевтичний ринок України представляє широкий вибір мазей для лікування гнійних ран, але не всі мазі відповідають сучасним клінічним вимогам: багато мазей вузького спектра дії, до складу входять антибактеріальні препарати першого покоління, до яких є резистентність у збудників ранової інфекції. Виходячи з цього, зростає інтерес до антисептиків, які не мають набутої резистентності. З цією метою вчені НФаУ розробили комбіновану мазь з антисептиком, до складу якої увійшли етоній, тіотріазолін, лідокаїну гідрохлорид і гідрофільна основа.

#### Мета роботи

Вивчення протимікробної дії нової мазі з етонієм та її порівняння з комбінованими мазями вітчизняного виробництва. Препарати порівняння обрано за спектром фармакологічної дії та показниками до застосування – Інфларакс (ТОВ ФК «Здоров'я», м. Харків) та Левомеколь (ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ).

**Матеріали і методи дослідження**

Вивчення протимікробних активності мазей проводили на моделі експериментальної гнійно-некротичної рани, інфікованої сумішшю мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 + *Escherichia coli* ATCC 25922 + *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2785 + *Candida albicans* ATCC 885/653) відповідно до методичних рекомендацій [2]. Моделювання місцевого інфекційного процесу проводили на 20 білих безпорідних щурах масою 230–260 г. Тварин розподілили на 4 групи (по 5 тварин у кожній).

Для отримання гнійної рани тваринам підшкірно вводили 0,5 мл 10% розчину кальцію хлорид. Через 3–4 дні утворилась зона з некротичною ділянкою шкіри. В центр зони некрозу внутрішньошкірно вводили 1 мл суспензії добових агарових культур *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* 885/653 у співвідношенні 1:4.

Тварин 1 групи не лікували (контрольна патологія), тваринам 2–4 груп наносили мазь з етонієм, Левомеколь, Інфларакс один раз на добу, щодня до повного загоєння. Ефективність лікування оцінювали за кількісною динамікою мікроорганізмів у рані (КУО/мл) та за планіметричними показниками загоєння ран (площа ран і процент зменшення ран за добу). Процент зменшення рани за добу визначали за формулою (1.1):

$$[(S - S_n) \times 100 / S_1] \quad (1.1),$$

де  $S$  – площа рани при попередньому вимірюванні;  $S_n$  – площа рани при даному вимірюванні;  $t$  – кількість днів між вимірюванням.

Мікробіологічні дослідження в умовах *in vivo* проводили в ДУ «ІМІНАМН» під керівництвом зав. лаб. біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ Т.П. Осолодченко.

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням непараметричного аналога однофакторного дисперсійного аналізу – критерій Крускала-Уоліса, після чого застосовували критерій Мана-Уїтні. Для визначення статистичних розбіжностей використовували стандартний пакет програм «Statistica 6.0» [5].

**Результати та їх обговорення**

Результати планіметричного і мікробіологічного дослідження мазі з етонієм, Левомеколь та Інфлараксу на моделі гнійно-некротичного процесу наведено в таблиці 1.

Слід зазначити, що розвиток гнійно-некротичного процесу у щурів всіх груп за клінічними показниками відбувався гостро. На зовнішній вигляд тварини були малорухомі, в'ялі, з катаральними явищами, кон'юнктивітом, шерсть потьмяніла, відсутній апетит. Місцево спостерігали некротичні осередки на шкірі, які були гіперемовані, набрякли та містили гнійний ексудат (сіро-жовтого з кров'яно-коричневим до чорного кольору згустком і запахом розкладання тканини з газоутворенням). Рівень мікробного навантаження у рані складав  $10^7$ – $10^8$  КУО/мл (вихідні дані).

У групі тварин КП на 3 день рівень мікробного обсеменення був високий (*S. aureus*  $3 \times 10^6$ – $6 \times 10^7$  КУО/мл, *E. coli*  $2 \times 10^6$ – $4 \times 10^6$  КУО/мл, *Ps. aeruginosa*  $5 \times 10^7$ – $6 \times 10^8$  КУО/мл, *C. albicans*  $2 \times 10^3$ – $4 \times 10^4$  КУО/мл) та площа некротичної ділянки шкіри зменшилась на 26% (рис. 1) порівняно з вихідними даними. На 5 день ступінь бактеріального обсеменення був вищим критичного у *S. aureus*  $4 \times 10^6$ – $8 \times 10^6$  КУО/мл та у *Ps. aeruginosa*  $3 \times 10^7$ – $8 \times 10^7$  КУО/мл, нижчими *E. coli*  $3 \times 10^4$ – $5 \times 10^5$  КУО/мл та *C. albicans*  $10^3$ – $3 \times 10^3$  КУО/мл, площа рани зменшилась на 42%. На 15 день на місці некрозу в 20% тварин групи КП

Таблиця 1

**Вивчення протимікробної дії досліджуваних мазей на моделі гнійних ран у щурів, n=5**

Група	Показники, КУО/мл	Дні спостереження							
		Вихідні дані	1-й	3-й	5-й	7-й	10-й	12-й	15-й
Контроль-на група	<i>S. aureus</i>	$3 \times 10^7$ – $10^8$	$5 \times 10^6$ – $4 \times 10^8$	$3 \times 10^6$ – $6 \times 10^7$	$4 \times 10^6$ – $8 \times 10^6$	$2 \times 10^4$ – $8 \times 10^5$	$10^3$ – $6 \times 10^4$	$10^3$ – $0,8 \times 10^5$	$10^2$ – $10^3$
	<i>E. coli</i>	$2 \times 10^7$ – $3 \times 10^8$	$3 \times 10^6$ – $5 \times 10^7$	$2 \times 10^6$ – $4 \times 10^6$	$3 \times 10^5$ – $5 \times 10^4$	$10^4$ – $3 \times 10^4$	$10^3$ – $5 \times 10^4$	$0,6 \times 10^3$ – $10^3$	ПК
	<i>P. aerug.</i>	$6 \times 10^7$ – $4 \times 10^8$	$10^8$ – $2 \times 10^8$	$5 \times 10^7$ – $6 \times 10^8$	$3 \times 10^7$ – $8 \times 10^7$	$10^6$ – $2 \times 10^7$	$10^5$ – $4 \times 10^6$	$10^4$ – $0,7 \times 10^5$	$10^3$
	<i>C. albic.</i>	$10^5$ – $5 \times 10^5$	$10^4$ – $2 \times 10^4$	$2 \times 10^3$ – $4 \times 10^4$	$4 \times 10^3$ – $3 \times 10^3$	$10^3$ – $8 \times 10^3$	$10^2$ – $4 \times 10^2$	ПК	-
	<i>S, мм<sup>2</sup></i>	693,2±47,1	597,8±48,7	512,8±41,9*	402,8±40,0*	292,6±36,6*	160,8±19,8*	64,2±12,8*	14,6±2,6*
Мазь з етонієм	<i>S. aureus</i>	$2 \times 10^7$ – $6 \times 10^7$	$2 \times 10^6$ – $10^7$	$5 \times 10^4$ – $3 \times 10^5$	$10^2$ – $6 \times 10^2$	ПК	-	-	-
	<i>E. coli</i>	$10^7$ – $5 \times 10^8$	$7 \times 10^7$ – $3 \times 10^6$	$10^4$ – $10^5$	$2 \times 10^3$ – $10^4$	ПК	-	-	-
	<i>P. aerug.</i>	$6 \times 10^7$ – $5 \times 10^8$	$3 \times 10^6$ – $5 \times 10^7$	$2 \times 10^5$ – $6 \times 10^5$	$5 \times 10^3$ – $8 \times 10^3$	ПК	-	-	-
	<i>C. albic.</i>	$10^5$ – $5 \times 10^5$	$3 \times 10^3$ – $3 \times 10^4$	$10^2$ – $2 \times 10^3$	ПК	-	-	-	-
	<i>S, мм<sup>2</sup></i>	605,2±45,6	388,8±32,4*	182,4±27,4* <sup>@</sup>	81,2±12,6* <sup>@</sup>	18,4±2,7* <sup>@</sup>	ПЗ	-	-
«Інфларакс»	<i>S. aureus</i>	$3 \times 10^7$ – $2 \times 10^8$	$2 \times 10^6$ – $10^7$	$10^4$ – $2 \times 10^5$	$10^3$ – $2 \times 10^3$	$10^2$ – $4 \times 10^2$	ПК	-	-
	<i>E. coli</i>	$10^7$ – $6 \times 10^8$	$7 \times 10^5$ – $2 \times 10^6$	$10^4$ – $3 \times 10^5$	$5 \times 10^3$ – $2 \times 10^4$	$10^2$ – $2 \times 10^3$	-	-	-
	<i>P. aerug.</i>	$3 \times 10^7$ – $7 \times 10^8$	$2 \times 10^6$ – $2 \times 10^7$	$10^5$ – $4 \times 10^5$	$10^3$ – $8 \times 10^3$	$4 \times 10^2$ – $2 \times 10^3$	ПК	-	-
	<i>C. albic.</i>	$2 \times 10^5$ – $5 \times 10^5$	$8 \times 10^3$ – $2 \times 10^4$	$10^3$ – $3 \times 10^3$	$10^2$ – $2 \times 10^3$	$10^2$ – $0,5 \times 10^2$	-	-	-
	<i>S, мм<sup>2</sup></i>	575,4±36,6	435,6±21,0*	234,8±11,8* <sup>@</sup>	102,4±12,3* <sup>@</sup>	38,2±5,1* <sup>@</sup>	7,2±1,4* <sup>@</sup>	ПЗ	-
«Левомеколь»	<i>S. aureus</i>	$5 \times 10^6$ – $5 \times 10^7$	$2 \times 10^6$ – $10^7$	$2 \times 10^4$ – $6 \times 10^5$	$2 \times 10^3$ – $5 \times 10^3$	$10^2$ – $5 \times 10^2$	ПК	-	-
	<i>E. coli</i>	$3 \times 10^7$ – $2 \times 10^8$	$5 \times 10^5$ – $7 \times 10^6$	$10^4$ – $3 \times 10^5$	$4 \times 10^3$ – $3 \times 10^4$	$5 \times 10^2$ – $2 \times 10^3$	ПК	-	-
	<i>P. aerug.</i>	$6 \times 10^7$ – $2 \times 10^8$	$3 \times 10^6$ – $10^7$	$2 \times 10^5$ – $6 \times 10^5$	$10^3$ – $7 \times 10^3$	$3 \times 10^2$ – $2 \times 10^3$	$10^2$ – $3 \times 10^3$	-	-
	<i>C. albic.</i>	$2 \times 10^5$ – $5 \times 10^5$	$10^4$ – $4 \times 10^4$	$10^3$ – $3 \times 10^3$	$2 \times 10^2$ – $2 \times 10^3$	ПК	-	-	-
	<i>S, мм<sup>2</sup></i>	657,8±23,1	482,0±17,6*	308,0±16,7* <sup>@#</sup>	178,6±15,5* <sup>@#</sup>	62,8±7,1* <sup>@</sup>	17,0±0,4* <sup>@</sup>	ПЗ	-

Примітки:  $S$  – площа ран, мм<sup>2</sup>; ПК – поодинокі колонії, КУО/мл; ПЗ – повне загоєння, n-кількість щурів у групі; \* – відхилення вірогідне відносно до вихідних даних,  $p < 0,05$ ; @ – відхилення вірогідне відносно до контрольної патології,  $p < 0,05$ ; # – відхилення вірогідне відносно до мазі з етонієм,  $p < 0,05$ .

спостерігали процес загоєння ран, проте в 80% тварин ще були кірки на шкіри, а також виявлено поодинокі колонії мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*  $10^2$ - $10^3$  КУО/мл. Повну епітелізацію ран у щурів цієї групи спостерігали на 17 день.

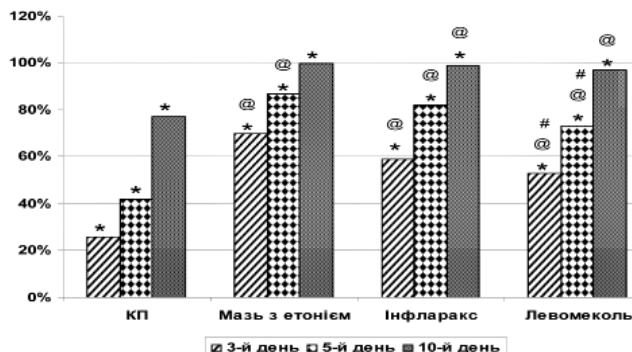


Рис. 1. Динаміка загоєння площі ран на моделі гнійно-некротичної рани на щурах.

Примітки: \* – відхилення вірогідне відносно до вихідних даних,  $p < 0,05$ ; @ – відхилення вірогідне відносно до контрольної групи,  $p < 0,05$ ; # – відхилення вірогідне відносно до мазі з етонієм,  $p < 0,05$ .

У дослідній групі тварин, лікованих маззю з етонієм, вже на 3 день рівень мікробного забруднення був нижчим критичного рівня та склав для *S. aureus*  $5 \times 10^4$ - $3 \times 10^5$  КУО/мл, *E. coli* –  $10^4$ - $10^5$  КУО/мл, *Ps. aeruginosa* –  $2 \times 10^5$ - $6 \times 10^5$  КУО/мл, *C. albicans* –  $10^3$ - $2 \times 10^3$  КУО/мл. Площа некрозу зменшилась на 70% порівняно з вихідними даними. На 5 день лікування рівень мікробного забруднення склав для *Ps. aeruginosa*  $5 \times 10^3$ - $8 \times 10^3$  КУО/мл, *E. coli* –  $2 \times 10^3$ - $10^4$  КУО/мл, поодинокі колонії для *S. aureus* –  $10^2$ - $6 \times 10^2$  КУО/мл, *C. albicans* –  $2 \times 10^2$ - $6 \times 10^2$  КУО/мл; спостережено зменшення площі некротичної ділянки шкіри на 87% порівняно з вихідними даними. На 7 день у тварин цієї групи висівали поодинокі колонії *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, визначено відсутність *C. albicans*, за планіметричними даними площа зменшилась на 97%. На 10 день у всіх тварин цієї групи відсутнє мікробне

обсеменіння, спостережено повне загоєння ран.

У групі тварин, лікованих маззями Левомеколь та Інфларакс, на 3 день рівень мікробного забруднення склав для *S. aureus*  $10^4$ - $10^5$  КУО/мл, *E. coli* –  $10^4$ - $10^5$  КУО/мл, *Ps. aeruginosa* –  $10^5$  КУО/мл, *C. albicans* –  $10^3$  КУО/мл, площа ран зменшилась на 53% та 59% відносно вихідних даних. На 5 день: *S. aureus* –  $10^3$  КУО/мл, *E. coli* –  $10^3$ - $10^4$  КУО/мл, *Ps. aeruginosa* –  $10^2$ - $10^3$  КУО/мл, *C. albicans* –  $10^2$ - $10^3$  КУО/мл, площа загоєння зменшилась на 73% та 82%. На 10 день лікування маззями у щурів визначено тенденцію до повного загоєння ран (97% та 99%), але при бактеріологічному дослідженні у групі тварин, лікованих маззю Інфларакс, залишались поодинокі колонії *S. aureus* і *Ps. aeruginosa*, відсутні колонії *E. coli* та *C. albicans*. У групі тварин, лікованих маззю Левомеколь, визначено відсутність колоній *C. albicans*, але спостережено поодинокі колонії *S. aureus*, *E. coli* і незначну кількість колоній *Ps. aeruginosa*. Повне загоєння та очищення ран відбулось на 12 день.

Отже, на моделі гнійно-некротичного процесу, викликаної мікс-інфекцією, мазь з етонієм виявила протимікробну дію, про що свідчать бактеріологічні та планіметричні показники. При порівнянні лікувальної дії найефективніший перебіг ранозагоєння спостерігали при лікуванні маззю з етонієм, про що свідчить скорочення терміну загоєння на 7 днів, порівняно з групою КП та препаратами порівняння – на 5 днів раніше.

#### Висновки

На моделі локалізованої гнійно-некротичної рани у щурів, викликаної асоціаціями мікроорганізмів (*S. aureus* + *E. coli* + *Ps. aeruginosa* + *C. albicans*) виявлено антимікробну дію нової мазі з етонієм.

За мікробіологічними показниками та терміном загоєння ран мазь з етонієм сприяла загоєнню ран на 10 день лікування, а препарати порівняння – мазі Інфларакс і Левомеколь – на 12 день.

Результати вивчення антимікробної дії нової мазі з етонієм підтверджують її перспективність для подальшого фармакологічного вивчення з метою лікування гнійних ран.

#### Список літератури

- Абаев Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестник хирургии. – 2005. – Т. 164, №3. – С. 107–111.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / за ред. Волянського Ю.Л. – К., 2004. – 38 с.
- Даценко Б.М. Патогенетическое обоснование местного лечения очагов гнойной инфекции / Б.М. Даценко, Т.И. Тамм, С.Г. Белов, А.В. Кириллов // Клінічна хірургія. – 2007. – №11–12. – С. 19–20.
- Кондратенко П.Г. Хирургическая инфекция: Практическое руководство / П.Г. Кондратенко, В.В. Соболев – Донецк, 2007. – 512 с.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К: Моріон, 2000. – 320 с.
- Пиптюк О.В. Моніторинг ведення післяопераційних хворих на перитоніт / О.В. Пиптюк, І.К. Чупрій, К.Л. Чупрій // Український Журнал Хірургії. – 2011. – №3 (12). – С. 60–61.
- Салманов А.Г. Аналіз етіологічної структури збудників нозокоміальних інфекцій у хірургічних стаціонарах України в 2009 р. / А.Г. Салманов, В.Ф. Марієвський, С.І. Доан // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – №3 (5). – С. 199–225.
- Сипливиий В.О. Антибіотикорезистентність збудників ранової інфекції / В.О. Сипливиий, К.В. Конь // Клінічна хірургія. – 2009. – №11–12. – С. 77–78.
- Kramer A. Prevention of post-operative infections after surgical treatment of bite wounds / Kramer A. et al // GSM Krankenhaushygiene Interdiszip. – 2010. – Vol. 5 (2). – P. 1–14.
- Bergquist L.M. Microbiology: Principles and health science applications / L.M. Bergquist, B. Pogolian. – Philadelphia: Saunders, 2000. – 581 p.
- Surgical infections: a microbiological study / S. Saini, N. Gupta, M.S. Griwan et al. // Braz. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 8, №2. – P. 1560–1590.

#### Відомості про авторів:

Іванчик Л.Б., аспірант каф. фармакології НФаУ.  
Бутко Я.О., к. фарм. н., доцент каф. фармакології НФаУ.  
Гербіна Н.А., к. фарм. н., асистент каф. заводської технології ліків НФаУ.  
Осолодченко Т.П., к. біол. н., зав. лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ ІМІНАМН.

Надійшла в редакцію 22.10.2012 р.



І.Л. Кечин<sup>1</sup>, В.В. Гладішев<sup>1</sup>, Г.П. Лисянська<sup>1</sup>, Н.О. Горчакова<sup>2</sup>, S. Kechyn<sup>3</sup>

## Нові можливості фармакологічної корекції ренін-ангіотензинової системи при цереброваскулярній патології за рахунок інтраназального транспорту діючої субстанції еналаприлу малеату

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна,

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна,

<sup>3</sup>Imperial College London, Англія

**Ключові слова:** гель-еналаприл, інтраназальний шлях введення, хронічна гіпертензивна ангиопатія мозку, неускладнені гіпертензивні кризи.

Проаналізовано результати вивчення клінічної ефективності та переносимості інтраназальної лікарської форми еналаприлу малеату у 18 пацієнтів з неускладненими гіпертензивними кризами порівняно з традиційним введенням 30 хворим еналаприлу у вигляді таблеток в еквівалентних дозах. Виявлена висока ефективність і безпека запропонованої лікарської форми є підставою для широкого використання інтраназального гель-еналаприлу при неускладнених церебральних гіпертензивних кризах у хворих з артеріальною гіпертензією високої категорії ризику цереброваскулярних ускладнень.

### Новые возможности фармакологической коррекции ренин-ангиотензиновой системы при цереброваскулярной патологии за счет интраназального транспорта действующей субстанции эналаприла малеата

И.Л. Кечин, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, Н.А. Горчакова, S. Kechyn

Проанализированы результаты изучения клинической эффективности и переносимости интраназальной лекарственной формы эналаприла малеата у 18 пациентов с неосложненными гипертензивными кризами по сравнению с 30 больными, принимавшими эналаприл в виде таблеток в эквивалентных дозах. Высокая эффективность и безопасность новой лекарственной формы является основанием для широкого использования интраназального гель-еналаприла при неосложненных церебральных гипертензивных кризах у больных с артериальной гипертензией высокой категории риска развития цереброваскулярных осложнений.

**Ключевые слова:** гель-эналаприл, интраназальный путь введения, хроническая гипертензивная ангиопатия мозга, неосложненные гипертензивные кризы.

### New possibilities of pharmacological correction of renin-angiotensin system in cerebrovascular disease by intranasal transport active substance - enalapril maleate

I.L. Kechyn, V.V. Gladyshev, G.P. Lysyansky, N.A. Gorchakova, S. Kechyn

In this article we have studied the clinical effectiveness of the intranasal form of Enalapril Maleate among 18 patients with uncomplicated hypertensive crises and compared the results to 30 patients with identical pathology taking Enalapril in tablet form. The results have shown high effectiveness and safety of the new drug form. This suggests that intranasal form of Enalapril Maleate can be widely used as a treatment during uncomplicated hypertensive crises among patients suffering from arterial hypertension with high risk of the development of cerebrovascular complications.

**Keywords:** gel enalapril intranasal route of administration, chronic hypertensive cerebral angiopathy, uncomplicated hypertensive crises.

Ренін-ангіотензинова система (РАС) належить до найважливіших регуляторних систем організму. Вона відповідальна за забезпечення водно-солевого гомеостазу і регуляції артеріального тиску (АТ), відповідає за адаптивні реакції на центральному рівні, в тому числі при її гострих порушеннях [2]. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років дають підставу вважати, що активація РАС головного мозку відіграє суттєву роль у розвитку цереброваскулярної патології і, перш за все, за рахунок індукції ангіотензином-II нейрональної мітохондріальної дисфункції [3].

Відомо, що перевагою інтраназального застосування лікарських препаратів є можливість прямої дії на центральну нервову систему. При інтраназальному шляху введення діюча речовина з оболонки нервів, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в структури головного мозку [4]. Інтраназально шлях введення біологічно активних сполук застосовують при дослідженні впливу препаратів на центральну нервову

систему. Важливою перевагою інтраназального шляху введення препаратів для системного розподілу є підвищення біодоступності субстанцій у зв'язку з відсутністю ефекту першого проходження через печінку, зручність і легкість застосування, що призводить до поліпшення комплаєнтності пацієнтів, а головне, розвитку швидкого системного ефекту [6]. Швидкість розвитку системного терапевтичного ефекту при інтраназальному введенні порівнянна з ін'єкційним шляхом введення. Системний ефект розвивається вже через 5–10 хвилин після аплікації препарату [5]. Нині немає жодного інгібітора АПФ, здатного проникати через гематоенцефалічний бар'єр і ефективно блокувати надмірну активацію РАС головного мозку [8]. Для збільшення інтраназальної абсорбції препаратів компанія Natestch запропонувала використовувати нетоксичні субстанції, що зв'язуються з білками слизової оболонки за принципом рецепторної взаємодії і відкривають транспортні канали. При цьому біодоступність препаратів підвищується на 30–50%, що

в 3–6 разів перевищує ефективність застосування традиційних «підсилювачів абсорбції» [7]. Другим шляхом до вирішення проблеми низької біодоступності діючих субстанцій є розробка нових рецептур допоміжних речовин і технічних засобів для інтраназального введення. Розроблено і впроваджено у практику рецептуру виготовлення інтраназального гелю з еналаприлом за рахунок модифікації складу допоміжних речовин для покращення біодоступності діючої субстанції [1].

#### Мета роботи

Вивчити ефективність інтраназального шляху введення еналаприлу малеату на динаміку АТ у хворих на артеріальну гіпертензію з неускладненими церебральними кризами на фоні ремодульованих сонних артерій.

#### Матеріали і методи дослідження

У відкритому порівняльному контрольованому дослідженні взяли участь 48 амбулаторних хворих на есенціальну АГ з неускладненими церебральними кризами на фоні ремодульованих сонних артерій, вік пацієнтів – від 41 до 65 років ( $56,1 \pm 6,7$  років). Серед хворих 18 осіб з неускладненими церебральними гіпертензивними кризами (домінування загальноомозкової симптоматики за відсутності осередкової) на фоні АГ II ст. і хронічної гіпертензивної ангіопатії головного мозку (співвідношення інтима/медіа =  $1,21 \pm 0,08$ ) [8]. У дослідженні взяли участь по 24 чоловіка і жінки, асиметрія ЛШК – понад 71%. Групу порівняння склали 30 хворих з аналогічною патологією, які отримували еналаприлу малеат у таблетках в еквівалентній дозі.

Дослідження проведено на висоті клінічних проявів кризи, через добу після початку лікування, а також через

10 днів мототерапії. Хворі обстежені згідно з протоколом МОЗ України. У всіх обстежуваних виявлено ознаки гіпертензивної ангіопатії сітківки, що разом з ремодульованими брахіоцефальними артеріями є маркером хронічної гіпертензивної ангіопатії мозку. Оцінювали динаміку АТ, клінічних симптомів і необов'язкових подій, що виникли в процесі лікування. Аналізували динаміку систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ), ЧСС.

Критерії виключення з дослідження: хворі з систолічною дисфункцією, судинними ускладненнями в анамнезі, цукровим діабетом, системними захворюваннями сполучної тканини, документованою ІХС, ХОЗЛ, клапанними вадами серця, симптоматичними АГ, порушеннями ритму і провідності.

Брахіоцефальний кровоплин аналізували з допомогою дуплексної доплерографії на апараті Vivid-3 Expert General Electric, США за стандартною методикою. Вираховували співвідношення інтима/медіа, що дає підставу оцінити ступінь ремодуляції брахіоцефальних артерій. Досліджуваний препарат призначали у вигляді 2% інтраназального гелю по 0,5 мл в обидва носових ходи двічі на добу. Добова доза еналаприлу малеату не перевищувала 20 мг у дослідній і контрольних групах.

#### Результати та їх обговорення

Встановлено, що через добу від початку лікування гель еналаприл ефективно знижує САТ і ДАТ на фоні значного покращення загального стану (табл. 1), тоді як еналаприл у таблетках продемонстрував лише тенденцію до редукції САТ і ДАТ у хворих з церебральними ГК (табл. 2). Істотних відмінностей у динаміці ЧСС під впливом лікування не зафіксовано. При двотижневій

Таблиця 1

**Динаміка офісного артеріального тиску під впливом гелю еналаприлу у хворих на АГ з неускладненими церебральними кризами**

Динаміка показників		Артеріальний тиск			
		САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	АТ сер., мм рт. ст.	ЧСС, уд/хв
Криз	1	178,35±2,30	100,30±2,1	127,14±2,80	72,00±8,5
24 години	2	155,3±3,80 16,9% <sub>1,2</sub> $p_{1-2} < 0,05$	88,05±3,0 12,2% <sub>1,2</sub> $p_{1-2} < 0,05$	109,50±3,70 13,9% <sub>1,2</sub> $p_{1-2} < 0,05$	72,90±7,0
2 тижні	3	142,20±3,9 -20,3% <sub>1,3</sub> -8,4% <sub>2,3</sub> $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	84,4±2,5 -15,9% <sub>1,3</sub> -4,2% <sub>2,3</sub> $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	104,20±1,8 -18,1% <sub>1,3</sub> -4,9% <sub>2,3</sub> $p_{1-3} < 0,03$ $p_{2-3} > 0,05$	61,20±5,3 -16% <sub>1,3</sub> $p_{1-3} < 0,05$

Таблиця 2

**Динаміка офісного артеріального тиску під впливом таблеток еналаприлу малеату у хворих на АГ з неускладненими церебральними кризами**

Показники		САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	АТсер., мм рт. ст.	ЧСС, уд/хв
Криз	1	169,0±10,1	106,2±9,8	132,96±1,26	82,2±8,0
Через 24 години	2	153,1±9,5 -9,4%	93,1±6,9 -12,3%	124,95±2,06 -6,01%	74,1±6,1
2 тижні	3	141,3±9,5* -16,4%	89,4±6,3* -15,8%	112,4±2,70 -11,9% <sub>1,3</sub> -5,7% <sub>2,3</sub> $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$	72,5±5,6



терапії гелю еналаприл суттєвіше впливав на рівень АТ: через 2 тижні лікування цільовий рівень АТ зафіксовано у 13 хворих (72,3%), у 5 хворих САТ знизився на 10 мм рт. ст., ДАТ – на 5 мм рт. ст.

При двотижневій терапії таблетками еналаприлу редукцію АТ нижче рівня 140/90 мм рт. ст. зафіксовано у 20 пацієнтів (66,6%), у 6 (20%) хворих САТ знизився на 10 мм рт. ст., ДАТ – на 5 мм рт. ст. У 4 (13,3%) хворих з церебральними кризами монотерапія таблетованим препаратом незадовільна. Темп зниження систолічного та діастолічного АТ був швидшим у хворих дослідної групи через добу лікування.

Практично у всіх хворих, які позитивно реагували на монотерапію гелем еналаприлом, нормалізація АТ досягнута на першому тижні лікування. До кінця 2 тижня лікування у 80% хворих дослідної групи спостережено покращення якості життя: поліпшилось самопочуття,

припинився головний біль, запаморочення, підвищилась працездатність, нормалізувався сон.

Протягом перших двох тижнів у 3 хворих, які отримували таблетки, та у 1 пацієнта, який лікувався гелем, виник помірний сухий кашель, що потребувало відміни препаратів. Дані хворих, які вибули з дослідження, в аналіз не включали.

#### Висновки

Порівняльне дослідження клінічного стану та динаміки офісного АТ при монотерапії гелем еналаприлом та еналаприлом у таблетках дає підстави вважати, що гелю еналаприл є ефективним антигіпертензивним засобом для лікування неускладнених гіпертензивних кризів у хворих на АГ високої категорії ризику з хронічною гіпертензивною ангіопатією головного мозку. Частота побічної дії при інтраназальному застосуванні еналаприлу не перевищує таку при пероральному застосуванні.

#### Список літератури

1. Виготовлення гелю ендазального з еналаприлом в умовах аптеки / В.В. Гладішев, Г.П. Лисянська, І.Л. Кечин, Н.О. Горчакова // Інформаційний лист. Укрмедпатентінформ. МОЗ України. – К., 2012. – №186.
2. Danilczyk U. Angiotensin-converting enzyme II in the brain. Review / U. Danilczyk, J.M. Penninger // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 98, №4. – P. 463–471.
3. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats / E.M. De Cavanagh, B. Piotrowski, N. Basso [et al.] // *FASEB. J.* – 2003. – Vol. 17, №9. – P. 1096–1098.
4. Hanson L.R. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease / L.R. Hanson, W.H. Frey // *B.M.C. Neurosci.* – 2008 – Vol. 9, Suppl 3. –S. 5.
5. Intranasal administration of mouse [D-Leu-4]OB3, a synthetic peptide amide with leptin-like activity, enhances total uptake and bioavailability in Swiss Webster mice when compared to intraperitoneal, subcutaneous, and intramuscular delivery systems / Z.M. Novakovic, M.C. Leinung, D.W. Lee, P. Grasso // *Regul Pept.* – 2009. – Vol. 10, №154 (1–3) – P. 107–111.
6. *Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology* / Katzung B. – N.Y.: Mc Graw-Hill, 2007. – P. 345–356.
7. *Salvey A. Medical biochemistry* / A. Salvey – N.Y.: Blackwell Publ., 2006. – 144 p.
8. Transanal delivery of angiotensin converting enzyme inhibitor prevents colonic fibrosis in a mouse colitis model: development of a unique mode of treatment / H. Koga, H. Yang, J. Adler, E.M. Zimmermann [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 144, №2. – P. 259–268.
9. *Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises* / J. Varon // *Postgrad. Med.* – 2009. – Vol. 121, №1. – P. 5–13.

#### Відомості про авторів:

Кечин І.Л., д. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб-1 ЗДМУ.

Гладішев В.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків ЗДМУ.

Лисянська Г.П., асистент каф. технології ліків ЗДМУ.

Горчакова Н.О., д. мед. н., професор каф. фармакології та клінічної фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця.

Kechyn S., науковий співробітник відділу нових медичних технологій Imperial College London.

Надійшла в редакцію 11.10.2012 р.



К.В. Монатко, О.А. Подплетня

## Нефропротекторні властивості ліофільного порошку кавуна на моделі гентаміцинової нефропатії

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** ліофільний порошок кавуна, гостра ниркова недостатність, гентаміцинова нефропатія, гентаміцин.

В експерименті на білих щурах доведено нефропротекторну дію ліофільного порошку кавуна, здатність відновлювати швидкість клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції, стимулювати ниркову екскрецію креатиніну в умовах гентаміцин-індукованого ураження нирок.

### Нефропротекторные свойства лиофильного порошка арбуза на модели гентамициновой нефропатии

Е.В. Монатко, Е.А. Подплетняя

В эксперименте на белых крысах доказано нефропротекторное действие лиофильного порошка арбуза, способность восстанавливать скорость клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, стимулировать почечную экскрецию креатинина в условиях гентамицин-индуцированного поражения почек.

**Ключевые слова:** лиофильный порошок арбуза, острая почечная недостаточность, гентамициновая нефропатия, гентамицин.

### Nephroprotective activity of lyophilic powder of watermelon in a model of gentamicin nephropathy

K.V. Monatko, E.A. Podpletnyaya

In experiments on white rats proved nephroprotective activity of lyophilic powder of watermelon, ability to restore glomerular filtration and tubular reabsorption, stimulate renal excretion of creatinine in gentamicin-induced kidney damage.

**Key words:** lyophilic powder of watermelon, acute renal failure, gentamicin-induced nephropathy, gentamicin.

Завдяки широкому спектру протимікробної дії та бактерицидному механізму аміноглікозидні антибіотики широко використовуються в різних сферах медичної практики [2]. Всі аміноглікозиди є потенційно нефротоксичними [4,7,9], викликають розвиток каналцевих дисфункцій і некроз клітин каналцевого епітелію. За даними спеціалізованої літератури [3], гентаміцин, що накопичується у кірковому шарі нирок, викликає структурно-функціональні порушення каналців нирок, здебільшого проксимальних, при відносному збереженні функції клубочкового апарата. Більшість дослідників пов'язують механізм стимуляції гентаміцином пошкодження нирок з утворенням активних форм кисню з послабленням антиоксидантного захисту [10,13,14]. Найбільше зниження токсичності антибіотика спостерігали при сумісному використанні речовин, здатних запобігати або зменшувати викликаний гентаміцином розвиток оксидативного стресу в нирках тварин [8,11,12]. Попередні дослідження [1] свідчать про виражені антиоксидантні, мембраностабілізуючі та цитопротекторні властивості ліофільного порошку кавуна (ЛПК). У проаналізованій науковій літературі не виявлено даних про можливість використання ЛПК для корекції нефротоксичних ефектів аміноглікозидних антибіотиків, що стало мотивацією для проведення такого дослідження.

#### Мета роботи

Експериментальне вивчення нефропротекторних властивостей ЛПК на моделі гострої ниркової недостатності, викликаної гентаміцином.

#### Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 150–230 г (в середньому

177,0±4,8 г). Для відтворення гентаміцинової нефропатії внутрішньом'язово вводили аміноглікозидний антибіотик гентаміцину сульфат (корпорація «Артеріум» АТ «Галичфарм», Україна) у дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом 6 днів. Ліофільний порошок кавуна у дозі 150 мг/кг і препарат порівняння Канефрон Н у дозі 27 мг/кг [6] вводили внутрішньошлунково за годину до введення нефротоксину. Вплив ЛПК та Канефрону Н на функцію нирок у тварин досліджували на фоні гіпергідратації організму. Рідинне навантаження створювали шляхом внутрішньошлункового введення фізіологічного розчину кімнатної температури в об'ємі 3% від маси тіла. Проби сечі збирали протягом двох годин. Тварин виводили з експерименту на сьомий день з моменту моделювання гострої ниркової недостатності (ГНН) шляхом передозування тіопенталового наркозу. Матеріалами дослідження були сеча, плазма крові. Оцінку екскреторної функції нирок проводили за показниками діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води, вмісту білка в сечі та його екскреції. Вміст креатиніну та білка в плазмі крові, сечі визначали за допомогою стандартних наборів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). При статистичній обробці дані представляли у вигляді середня ± стандартна помилка середньої (M±m); статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за критерієм Даннета (Dunnnett test). Зміни вважали достовірними при p<0,05.

#### Результати та їх обговорення

Вивчення водовидільної функції нирок у щурів при експериментальній гентаміциновій нефропатії в умовах рідинного навантаження, за даними спеціалізованої літератури [5] та власними дослідженнями, показало,

Таблиця 1

**Вплив ліофільного порошку кавуна та Канефрону Н на показники екскреторної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією на сьомий день експерименту за умов водного навантаження ( $M \pm m$ )**

Група	Діурез, мл / на 100 г / за 2 год	ШКФ, мл/ за хв / на 100 г	Реабсорбція $H_2O$ , %
Інтактний контроль	$1,8 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$96,12 \pm 0,10$
Модельна патологія	$2,1 \pm 0,08$	$0,05 \pm 0,01$	$63,00 \pm 2,32$
$\%_{\text{ІК}}$	+ 16,7	- 87,2	- 34,5
$p_1$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + ЛПК	$2,4 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,01$	$87,46 \pm 0,46$
$\%_{\text{ІК}}$	+ 33,3	- 59,0	- 9,0
$\%_{\text{МП}}$	+ 14,3	+ 220,0	+ 38,8
$p_1$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
$p_2$	< 0,005	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + Канефрон Н	$2,8 \pm 0,05$	$0,10 \pm 0,01$	$76,62 \pm 1,39$
$\%_{\text{ІК}}$	+ 55,6	- 74,4	- 20,3
$\%_{\text{МП}}$	+ 33,3	+ 100,0	+ 21,6
$p_1$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
$p_2$	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*Примітка:* ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;  $p_1$  – вірогідні відмінності відносно до вихідного стану;  $p_2$  – вірогідні відмінності відносно до модельної патології;  $\%_{\text{ІК}}$  – зміни відносно до показників групи інтактного контролю (%);  $\%_{\text{МП}}$  – зміни відносно до показників групи модельної патології (%).

що на сьому добу введення антибіотика виявляли патологічні зміни видільної функції нирок (ВФН) (табл. 1). Діурез у нелікованих щурів зростав на 16,7% ( $2,1 \pm 0,08$  проти  $1,8 \pm 0,01$  мл/100г/за 2 год,  $p_1 < 0,001$ ), що свідчить про порушення каналцевого транспорту. Ураження ниркових клубочків гентаміцином призводило до уповільнення на 87,2% швидкості клубочкової фільтрації ( $0,05 \pm 0,01$  проти  $0,39 \pm 0,02$  мл/за хв/ на 100 г,  $p_1 < 0,001$ ). Характерною ознакою нефротоксичної дії антибіотика є пошкодження нефронів, що призводить до погіршення каналцевої реабсорбції води ( $63,00 \pm 2,32$  проти  $96,12 \pm 0,15\%$ ,  $p_1 < 0,001$ ).

Одночасне з гентаміцином введення ЛПК та Канефрону Н сприяло зниженню тяжкості порушень функцій нирок. Діурез при введенні ЛПК і Канефрону Н достовірно ( $p_1 < 0,001$ ) перевищував показники вихідного стану на 33,3% та 55,6% відповідно. ШКФ на фоні введення ЛПК та Канефрону Н була знижена відносно вихідного стану на 59,0% та 74,4%, але перевищувала показники нелікованих щурів на 220% та 100% відповідно. Мали місце порушення каналцевої реабсорбції води. На фоні введення ЛПК реабсорбція води на 9,0% була нижчою від вихідного стану ( $p_1 < 0,001$ ) та на 38,8% ( $p_2 < 0,001$ ) перевищувала показники групи модельної патології. При введенні Канефрону Н ці показники склали -20,3% та +21,6% відповідно ( $p_1 < 0,001$  і  $p_2 < 0,001$ ).

Як видно з таблиці 2, на сьому добу експерименту в групі модельної патології спостерігали незначну втрату білка з сечею ( $0,32 \pm 0,03$  проти  $0,27 \pm 0,01$  мг/мл інтактних щурів,  $p_1 > 0,30$ ). Водночас, екскреція білку становила  $0,66 \pm 0,05$  проти  $0,48 \pm 0,01$  мг/ за 2 год /на 100 г,  $p_1 < 0,001$ .

Під впливом ЛПК та препарату порівняння показники білка сечі та його екскреція зростали ( $0,42 \pm 0,02$ ;  $0,30 \pm 0,03$  проти  $0,27 \pm 0,01$  г/л та  $1,01 \pm 0,06$ ;  $0,81 \pm 0,07$  проти  $0,48 \pm 0,01$  мг/ на 100 г / за 2 год, відповідно). Ці показники свідчать про зміни, характерні для перебігу

Таблиця 2

**Вплив ліофільного порошку кавуна та Канефрону Н на показники екскреторної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією на 7 день експерименту за умов водного навантаження ( $M \pm m$ )**

Група	n	Білок сечі, мг/мл	Екскреція білка, мг/на 100 г / за 2 год
Інтактний контроль	6	$0,27 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,01$
Модельна патологія	8	$0,32 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,05$
$p_1$		> 0,30	< 0,001
Модельна патологія + ЛПК	8	$0,42 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,06$
$p_1$		< 0,001	< 0,001
$p_2$		< 0,05	< 0,001
Модельна патологія + Канефрон Н	8	$0,30 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,07$
$p_1$		> 0,70	< 0,001
$p_2$		> 0,70	> 0,10

*Примітка:*  $p_1$  – вірогідні відмінності по відношенню до вихідного стану;  $p_2$  – вірогідні відмінності по відношенню до модельної патології.

патологічного процесу, в клубочках і каналцях нирок.

Гентаміцин викликав підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові на 158,2% (з  $20,29 \pm 0,49$  до  $52,39 \pm 4,95$  мкмоль/л,  $p_1 < 0,001$ ) та зниження його у сечі на 72,2% ( $146,3 \pm 19,2$  проти  $526,8 \pm 26,2$  мкмоль/л) порівняно з даними контрольної групи тварин ( $p_1 < 0,001$ ), що свідчить про розвиток гострої ниркової недостатності (табл. 3). Екскреція креатиніну з сечею на 68,8% була нижчою від показників вихідного стану.

За умови введення ЛПК та Канефрону Н креатинін плазми крові перевищував показники вихідного стану на 189,5% та 164,0% ( $p_1 < 0,001$ ), а модельної патології – на 12,1% та 2,2% відповідно. Проте останні зміни були несуттєвими ( $p_2 > 0,40$  і  $p_2 > 0,90$  відповідно). Показники креатиніну сечі при введенні ЛПК відрізнялись від

Таблиця 3

## Вплив ліофільного порошку кавуна та Канефрону Н на показники екскреторної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією на сьомий день експерименту за умов водного навантаження

Група	Креатинін плазми, мкмоль/л	Креатинін сечі, мкмоль/л	Екскреція креатиніну, мкмоль/100/2
Інтактний контроль	20,29 ± 0,49	526,8 ± 26,2	0,96 ± 0,05
Модельна патологія	52,39 ± 4,95	146,3 ± 19,2	0,30 ± 0,04
% <sub>ІК</sub>	+ 158,2	- 72,2	- 68,8
p <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + ЛПК	58,74 ± 2,15	468,3 ± 10,4	1,13 ± 0,03
% <sub>ІК</sub>	+189,5	- 11,1	+ 17,7
% <sub>МП</sub>	+12,1	+ 220,1	+ 276,7
p <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,05	< 0,001
p <sub>2</sub>	> 0,40	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + Канефрон Н	53,56 ± 4,32	234,1 ± 22,1	0,65 ± 0,06
% <sub>ІК</sub>	+ 164,0	- 55,6	+ 35,4
% <sub>МП</sub>	+ 2,2	+ 60,0	+116,7
p <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,001	> 0,50
p <sub>2</sub>	> 0,90	< 0,01	< 0,001

Примітки: p<sub>1</sub> – вірогідні відмінності відносно до вихідного стану; p<sub>2</sub> – вірогідні відмінності відносно до модельної патології; %<sub>ІК</sub> – зміни відносно до показників групи інтактного контролю (%); %<sub>МП</sub> – зміни відносно до показників групи модельної патології (%).

вихідного стану на -11,1% (p<sub>1</sub><0,05) та перевищували показники нелікованих щурів на 220,1% (p<sub>1</sub> < 0,001). Креатинін сечі при введенні Канефрону Н був нижчим за показники інтактного контролю на 55,6% (p<sub>1</sub><0,001) та перевищував на 60,0% показники модельної патології (p<sub>2</sub><0,01). Екскреція креатиніну при введенні ЛПК перевищувала показники вихідного стану та модельної патології на 17,7% та 276,7% (p<sub>1</sub><0,001 і p<sub>2</sub><0,001). На фоні введення Канефрону Н відхилення склали +35,4% (p<sub>1</sub>>0,50) та 116,7% (p<sub>2</sub> < 0,001) відповідно.

Динаміка показників екскреторної функції нирок щурів, що отримували *per os* ЛПК у дозі 150 мг/кг на фоні токсичної ГНН, свідчить, що дослідна речовина

характеризується вираженою діуретичною дією, відновлює процеси фільтрації та реабсорбції в нирках, стимулює екскреторну здатність нирок. Результати досліджень свідчать про наявність нефропротекторної дії ЛПК при моделюванні токсичної ГНН, викликаній гентаміцином.

## Висновки

ЛПК властива нефропротекторна дія при гентаміцинової нефропатії, сприяє нормалізації стану видільної функції нирок, відновленню швидкості клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції, стимулює екскрецію креатиніну.

## Список літератури

1. Антиейджинг: фітотерапія проти старіння: Монографія / Л.В. Соколова, О.І. Павх, О.М. Шаповал, О.В. Лукієнко, С.О. Тихонова, О.М. Барна та ін.; За ред. доц. Л.В. Соколової. – Тернопіль: Крок, 2011. – 190 с.
2. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Бертрам Г. Катцунг; пер. с англ. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: СПб.: Издательство Бином. – Издательство «Диалект», 2007. – 648 с.
3. Владимірова М.П. Патогенез токсичної нефропатії, індукованої гентаміцином, і принципи її корекції в експерименті: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.04 / М.П. Владимірова. – Одеса, 2007. – 20 с.
4. Тареева И.Е. Лекарственные поражения почек / И.Е. Тареева, А.Ю. Николаев, С.О. Андросова // Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. – М., 1995. – С. 299–312.
5. Штриголь С.Ю. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / [С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець, С.К. Шебеко та ін.] – К., 2009. – 47 с.
6. Яковлева Л.В. Анагетична активність густого екстракту з листя берези бородавчастої / Л.В. Яковлева, Н.С. Чорна // Фармація України. Погляд у майбутнє: Мат. VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред. кол.: В.П. Черних (голова) та ін.; уклад.: Н.А. Третьякова та ін. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 2. – 594 с.
7. Яковлева О.А. Механізми нефротоксичності антибіотиків / О.А. Яковлева, В.В. Царук // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2000. – Т. 8, №4. – С. 66–71.
8. Abdel-Naim A.B. Protective effects of vitamin E and probucol against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats / A.B. Abdel-Naim, M.H. Abdel-Wahab, F.F. Attia // Pharmacol. Res. – 1999. – №2. – P. 183–187.
9. Ali B.H. Gentamicin nephrotoxicity in human sand animals: some recent search / B.H. Ali // Gen. Pharmacol. – 1995. – №26. – P. 1477–1487.
10. Baliga R. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure / R. Baliga [et al.] // Drug Metab. Rev. – 1999. – №31 (4). – P. 971–977.
11. Erdem A. The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats / A. Erdem [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – №15. – P. 1175–1182.
12. Ozbek E. Melatonin administration prevents then ephrotoxicity induced by gentamicin / E. Ozbek [etal.] // BJU Int. – 2000. – №85. – P. 742–746.
13. Sha S.H. Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin / S.H. Sha, J. Schacht // FreeRadic. Biol. Med. – 1999. – №26. – P. 341–347.
14. Yang C.L. Renal cortical mitochondria are the source of oxygen free radicals enhanced by gentamicin / C.L. Yang, X.H. Du, Y.X. Han // Ren. Fail. – 1995. – №17. – P. 21–26.

## Відомості про авторів:

Монатко К.В., аспірант каф. загальної та клінічної фармації ДЗ «ДМА МОЗ України».

Подплетня О.А., д. фарм. н., зав. каф. загальної та клінічної фармації ДЗ «ДМА МОЗ України».

Надійшла в редакцію 31.10.2012 р.



Г.О. Сирова, Є.Р. Грабовецька, Р.О. Бачинський, С.А. Наконечна, Л.В. Лук'янова

## Експериментальне вивчення специфічної дії ібупрофену та його композиції з кофеїном

Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, ібупрофен, кофеїн, фармакологічна активність, формаліновий набряк, протибольова, антиексудативна, жарознижувальна дія.

В експерименті на лабораторних тваринах досліджено вплив кофеїну на протибольову, антиексудативну, жарознижувальну активність відомого нестероїдного протизапального засобу. Аналіз результатів експериментальних досліджень свідчить, що кофеїн потенціює протибольову й антиексудативну активність ібупрофену та не впливає на його жарознижувальну дію.

### Экспериментальное изучение специфического действия ибупрофена и его композиции с кофеином

А.О. Сырочая, Е.Р. Грабовецкая, Р.О. Бачинский, С.А. Наконечная, Л.В. Лукьянова

В эксперименте на лабораторных животных проведены исследования влияния кофеина на противовоспалительную, антиэкссудативную, жаропонижающую активность известного нестероидного противовоспалительного препарата. Анализ результатов экспериментальных данных свидетельствует, что кофеин потенцирует противовоспалительную и антиэкссудативную активность ибупрофена и не влияет на его жаропонижающее действие.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, ибупрофен, кофеин, фармакологическая активность, формалиновый отек, противовоспалительное, антиэкссудативное, жаропонижающее действие.

### Experimental study of specific action of ibuprofen and its combinations with caffeine.

G.O. Syrova, E.R. Hrabovetskaya, R.O. Bachynskiy, S.A. Nakonechna, L.V. Lukyanova

Experimental research of caffeine effect on analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic activities of known non-steroid anti-inflammatory drug in rats was carried out. Analysis of experimental results shows that caffeine increases analgesic and anti-inflammatory activity of ibuprofen. Caffeine does not influence antipyretic activity of ibuprofen.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, caffeine, pharmacological combination, specific activity, formalin edema, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic activity.

Використання комбінованих препаратів є загальноприйнятим напрямком у сучасній фармакотерапії. При розробці комбінованих препаратів перевагу віддають лікарським речовинам, що вже перевірені на ринку ліків і загальновідомі серед населення [1]. Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) характеризуються протизапальною, протибольовою, жарознижувальною дією [2]. Тому більше 30 млн жителів Землі щодня використовують НПЗЗ як ефективні знеболювальні засоби при запальних процесах, больових синдромах, невралгії, гарячкових станах [3].

НПЗЗ за хімічною будовою класифікують на саліцилати, похідні піразолідону, фенілпропіонової, фенілоцтової, індолоцтової, антрацилової кислот тощо. Відомо, що ібупрофен (Іб) є похідним фенілпропіонової кислоти (рис. 1), він являє собою рацемічну суміш R- та S-енантіомерів, характеризується протизапальною, анальгезуючою та помірно жарознижувальною активністю [4]. В основі механізму його дії суттєву роль відіграє інгібування біосинтезу простагландинів E та F як на центральному, так і на периферичному рівні. За силою дії він дещо поступається ортофену, індометацину, але краще переноситься організмом [5].

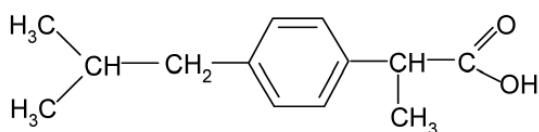


Рис. 1. Ібупрофен (±)-2-(4-Ізобутилфеніл)-пропіонова кислота.

Використовують його для лікування ревматоїдного артриту, деформуючого остеоартрозу, анкілюючого спондиліту й при різноманітних формах суглобових і зовнішньосуглобових ревматоїдних хвороб, а також больового синдрому при деяких запальних ураженнях периферичної нервової системи. Можливість отримання сильнішої фармакологічної активності (протибольової, протизапальної) від комбінації порівняно з кожним окремим лікарським засобом стало підґрунтям для створення комбінацій. З аналізу спеціалізованої літератури виявлено, що досить часто до складу комбінованих протибольових засобів входить лікарський препарат з групи метилксантинів – кофеїн [6] (рис. 2).

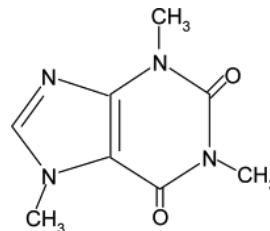


Рис. 2. Кофеїн (1,3,7-триметилксантин).

Фізіологічні особливості дії кофеїну на ЦНС вивчено І.П. Павловим і його співробітниками, які виявили, що кофеїн посилює та регулює процеси збудження в корі головного мозку; у відповідних дозах він підсилює позитивні умовні рефлексії й підвищує рухову активність [2]. Стимулююча дія призводить до підвищення розу-

мової та фізичної працездатності, зменшенню втоми і сонливості. Великі дози можуть, однак, викликати виснаження нервових клітин. Дія кофеїну (як й інших психостимулюючих ліків) значною мірою залежить від типу вищої нервової діяльності [6].

За сучасними даними, в механізмі дії кофеїну суттєву роль відіграє його інгібуюча дія на фермент фосфодіестеразу, що викликає внутрішньоклітинне накопичення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Цьому сприяє структурна схожість молекул кофеїну та аденозину. цАМФ розглядають як медіаторну речовину (вторинний медіатор), за допомогою якого здійснюються фізіологічні ефекти різноманітних біогенних лікарських речовин [7]. Оскільки аденозин вважають фактором, що зменшує процеси збудження у мозку, заміщення його кофеїном призводить до стимулюючого ефекту. Під впливом цАМФ підсилюються процеси глікогенолізу, стимулюються метаболічні процеси в різноманітних органах і тканинах, у тому числі м'язовій тканині і ЦНС. При тривалому використанні кофеїну в клітинах мозку можливе утворення нових аденозинових рецепторів, і дія кофеїну поступово зменшиться. Разом з тим, при швидкому припиненні введення кофеїну аденозин займає всі доступні рецептори, що може сприяти посиленню гальмування з явищами втоми, сонливості, депресії тощо. Є дані, що кофеїн підсилює анальгезуючий ефект деяких НПЗЗ [8]. Відома велика кількість комбінованих протибольових засобів, що містять ненаркотичні анальгетики з кофеїном і НПЗЗ з кофеїном, але комбінація Іб з кофеїном відсутня.

#### Мета роботи

Вивчити вплив Іб при моно введенні та його композиції з кофеїном на процеси ексудації, біль і гарячку. Відповідно до поставленої мети вирішували наступні задачі: дослідження впливу кофеїну на протибольову, антиексудативну, жарознижувальну дію Іб.

#### Матеріали і методи дослідження

Вивчення впливу композиції Іб з кофеїном на тварин проведено на 54 білих щурах обох статей лінії WAG середньою вагою 210–230 г. Джерело отримання і місце перебування лабораторних тварин – віварій ХНМУ (температура повітря – 23–25°C, освітлення в приміщенні 100 люкс, у клітці – 20–40 люкс). Тривалість перебування лабораторних тварин – 1,5 місяці; період акліматизації – 2 тижні; основний раціон – овочі, кормовий буряк; джерело води – відстояна водопровідна вода. Щурів утримували в умовах віварію згідно до правил гуманного ставлення до лабораторних тварин. Дослідження проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) та ухвали Третього національного конгресу з Біоетики (Київ, 2007) [9,10]. Досліди проводили в першій половині дня, що за даними наукової літератури узгоджується з залежністю основних фармакологічних параметрів і

фармакологічної активності взятого до дослідження препарату від циркадних ритмів. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено з використанням коефіцієнту видової чутливості за Ю.Р. Риболовлевим [11].

У кожному експерименті тварин розподілено на 3 групи по 6 щурів у кожній. Усі досліди виконано згідно до існуючих рекомендацій [12]. Тварини I групи були контролем, їм однократно внутрішньошлунково вводили 3% крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам II групи однократно внутрішньошлунково у вигляді суспензії на 3% крохмальному слизу вводили Іб (6 мг на 1 кг ваги тварини). Тваринам III групи вводили комбінацію Іб (6 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини).

Вивчення протибольової дії периферичного генезу проводили за скринінговою моделлю «оцтовокислі корчі» [13]. Корчі викликали однократним внутрішньо-очеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 1 мл на 100 г щура. Іб і його композицію з кофеїном, а також крохмальний слиз вводили за 1 годину до введення альгогену. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин після введення оцтової кислоти і фіксували кількість корчів. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю НПЗЗ та його композиції з кофеїном зменшувати кількість корчів у дослідних групах тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках.

Антиексудативну дію зазначеної композиції речовин вивчали за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Іб та його комбінацію з кофеїном, а також крохмальний слиз (контрольна група) вводили за 1 годину до максимального експериментального набряку (через 4 години). Набряк моделювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2% розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою онкометра за О.С. Захаревським [13] до введення препаратів та через 4 години після моделюючої ін'єкції формаліну на фоні максимального набряку [14].

Жарознижувальну дію оцінювали за здатністю виявляти гіпотермічну дію на фоні «молочної» лихоманки. У якості білкового пірогену використовували кип'ячене і підігріте до температури 37–40°C коров'яче молоко, яке вводили внутрішньом'язово з розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тварини [12]. На фоні максимального підвищення температури вводили препарат у дозах за групами аналогічно до попереднього досліду. Реєстрацію ректальної температури проводили в динаміці електротермометром протягом 1-, 2-, 3-ї години після введення препарату і після 24 годин.

Отриманий матеріал обробляли загальноприйнятими методами статистичного аналізу (середня, помилка середньої, критерій вірогідності Фішера-Стюдента) на комп'ютері за допомогою програм MS Excel і StatGraphics Plus 2.1 [15].

#### Результати та їх обговорення

Експериментальне вивчення протибольової дії композиції Іб з кофеїном. При моно введенні Іб спостерігали

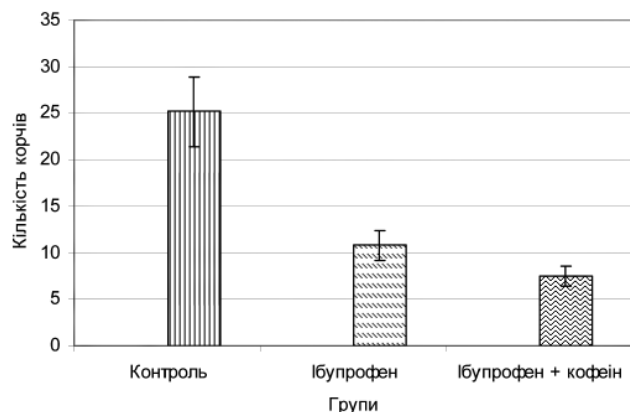


Рис. 3. Вивчення впливу кофеїну на протибольову активність ібупрофену.

достовірно зменшення кількості корчів до  $10,83 \pm 0,31$  порівняно з контролем ( $25,17 \pm 0,17$ ,  $P < 0,001$ ), при цьому анальгетичну активність реєстрували у межах 57%. При додаванні до Іб кофеїну спостерігали достовірне зменшення корчів до  $7,5 \pm 0,34$  як відносно до показників контролю ( $25,17 \pm 0,17$ ,  $P < 0,001$ ), так і відносно до даних групи моноведення Іб ( $10,83 \pm 0,31$ ,  $P < 0,001$ ) при цьому анальгетична активність сягала 70% (рис. 3).

Експериментальне вивчення антиексудативної дії композиції Іб з кофеїном. Аналіз результатів експерименту свідчить, що Іб зменшує набряк на 37%. Композиція НПЗЗ з кофеїном продемонструвала інтенсивнішу антиексудативну активність, ніж моноведення Іб. Це дозволяє дійти до висновку, що кофеїн здатен підсилювати антиексудативну активність Іб. Зазначена комбінація вірогідно призупиняла розвиток формалінового набряку ( $P < 0,001$ ), про що свідчать показники об'єму лап, які майже відповідають початковому об'єму (пригнічення – 95%), тоді як Іб зменшував набряк на 37% (різниця між активністю Іб та активністю його комбінації з кофеїном статистично вірогідна,  $P < 0,001$ ).

Результати вивчення антиексудативної дії Іб та його композиції з кофеїном наведено на рис. 4.

Експериментальне вивчення жарознижувальної дії композиції Іб з кофеїном. «Молочна» лихоманка у щурів виявляється за підвищенням температури тіла ( $38,8$ – $39,2^\circ\text{C}$ ). Максимальне підвищення спостерігали на 4-й

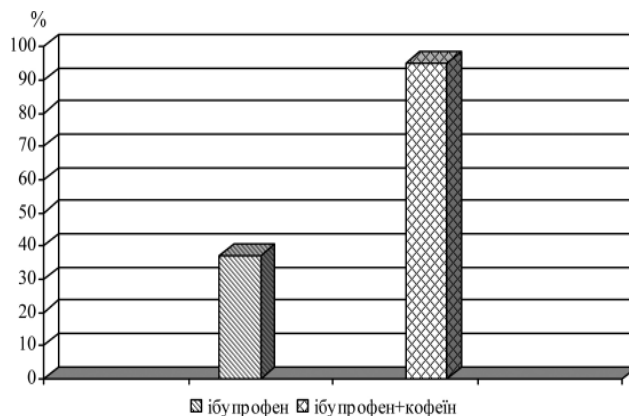


Рис. 4. Відсоток пригнічення формалінового набряку Іб та його композицією з кофеїном відносно до контролю.

годині дослідю. Гіпертермія залишається в контрольній групі протягом 7 годин спостереження, знижуючись до  $37,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$  в кінці дослідю (через добу).

Аналіз динаміки жарознижувальної дії Іб показав, що гіпотермічна дія цього препарату також має місце через 1 годину після введення, але його інтенсивність знижена порівняно з іншими НПЗЗ. Далі відзначено невелике зниження ректальної температури й стрибкоподібне підвищення на 3-й годині спостережень після введення препарату, але через добу температура також нормалізується, що підтверджує жарознижувальну дію Іб у пізніші строки. При сумісній дії Іб з кофеїном через годину після введення суміші препаратів зниження ректальної температури не визначено. Навпаки, до 3-ї години спостережень температура має тенденцію до наростання, але до 24-ї години вона знов приходить до нормальних значень, що, на наш погляд, показує пролонговану дію ібупрофену на пізніших строках, коли дія кофеїну вже скінчилась.

#### Висновки

1. Аналіз результатів експериментальних досліджень вказує, що кофеїн потенціює протибольову та антиексудативну дію ібупрофену.
2. Введення композиції ібупрофену з кофеїном має виражену протибольову й антиексудативну активність.
3. Кофеїн не впливає на жарознижувальну дію ібупрофену.

#### Список літератури

1. Трещинский А.И. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства / Трещинский А.И. – К.: Вища школа, 1997. – 234 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Новая Волна», 2007. – Т. 1. – С. 42–43, 120–121.
3. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, №4. – С. 206–212.
4. Молчанов Д. Ибупрофен как традиционный анальгетик: основные сферы применения в неврологии и аспекты безопасности. Обзор литературы / Молчанов Д. // Здоров'я України. – 2008. – № 23/1. – С. 46–47.
5. Балабанова Р.М. Безопасность ибупрофена в клинической практике / Балабанова Р.М., Запругаева М.Е. // РМЖ. – 2003. – №54.
6. Кофеїн: фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева, Г. Сирова, Н. Небесна // Вісник фармакології та фармацевції. – 2009. – №6. – С. 2–7.
7. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: от теории к практическому внедрению / А.Е. Карелов, А.М. Зайчик, К.М. Лебединский // Материалы III съезда фармакологов России. – М., 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1718.
8. Schachatel B.P. Caffeine as an analgesic adjuvant. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat / Schachatel B.P., Fillingim J.M., Lane A.C., et al. // J. Clin pharmacol. – 2007. – Vol. 47. – P. 860–870.



9. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Екперим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2(22). – С. 108–109.
  10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – №123. – 51 p.
  11. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // Доклады АН СССР. – 1979. – №6. – С. 1513–1516.
  12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
  13. Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: автореф. дис. ... канд. мед наук / Захаревский А.С. – Минск, 1969. – 78–80 с.
  14. Ghelardini C. Caffeine induces central cholinergic analgesia / C. Ghelardini // Naunyn Schmiedebergs Arch. Ph. – 1997. – №356 (5). – P. 590–595.
  15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
- 

**Відомості про авторів:**

Сирова Г.О., д. фарм. н., доцент, зав. каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Грабовецька Є.Р., к. біол. н., доцент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Бачинський Р.О., асистент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Наконечна С.А., асистент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

Лук'янова Л.В., к. фарм. н., асистент каф. медичної та біоорганічної хімії ХНМУ.

---

Надійшла в редакцію 30.10.2012 р.

А.І. Бондар, С.М. Коваленко, О.В. Заремба

## Аналіз похідних цис-(3s,16s)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти методом високоефективної рідинної хроматографії

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** індольні алкалоїди, ебурнани, аповінкамінова кислота, ВЕРХ, препаративна хроматографія.

Розроблено методику аналізу естерів і амідів цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти методом високоефективної рідинної хроматографії. Отримані дані використано під час очистки синтезованих похідних методом препаративної високоефективної рідинної хроматографії. Структуру очищених сполук підтверджено даними <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

### Анализ производных цис-(3s,16s)-эбурнаменин-14-карбоновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

А.И. Бондарь, С.Н. Коваленко, О.В. Заремба

Разработана методика анализа сложных эфиров и амидов цис-(3S,16S)-эбурнаменин-14-карбоновой кислоты методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученные данные использованы в процессе очистки синтезированных производных методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Структура очищенных соединений подтверждена данными <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

**Ключевые слова:** индольные алкалоиды, эбурнаны, аповинкаминная кислота, ВЭЖХ, препаративная хроматография.

### Analysis of derivatives cis-(3s, 16s)-eburnamenn-14-carboxylic acid by high performance liquid chromatography

A.I. Bondar, S.M. Kovalenko, O.V. Zaremba

The high-performance liquid chromatography method for analysis of cis-(3S,16S)-eburnamenine-14-carboxylic acid esters and amides was developed. The data obtained were used for preparative high-performance liquid chromatography purification of synthesized derivatives. The structure of purified compounds was confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and mass spectrometry.

**Key words:** indole alkaloids, eburnanes, apovincaminic acid, HPLC, preparative chromatography.

Одним із основних методів пошуку нових біологічно активних речовин є синтез аналогів відомих природних агоністів, що перевершують свої прототипи за ефективністю та безпечністю. Прикладом такого підходу до створення лікарських засобів є препарат вазорегулюючої дії вінпоцетин, який синтезовано на основі вінкаміну, алкалоїду барвінка малого [1–3]. Вінпоцетин покращує мозковий кровообіг, характеризується нейропротекторною ноотропною, антигіпоксичною, антиоксидантною дією та широко застосовується для лікування цереброваскулярних порушень [1,3–6]. Основним продуктом метаболізму вінкаміну та вінпоцетину є аповінкамінова кислота (цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонова кислота) [7]. Завдяки наявності вільної карбоксильної групи аповінкамінова кислота є перспективною сполукою для синтезу похідних різних хімічних класів. Встановлено, що синтетичні похідні цис- і транс-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти проявляють різноманітні види активності, впливаючи на тонус судин, кровообіг, метаболічні процеси [1,8–10].

#### Мета роботи

Для дослідження біологічної активності похідних аповінкамінової кислоти синтезовано алкіл цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилати **1.1-1.2** та цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксаміди **2.1-2.9** (рис. 1) за методиками, описаними раніше [11,12]. Синтезовані сполуки містили домішки. Для визначення можливих домішок та очистки отриманих похідних розроблено методику аналізу та препаративної очистки амідів та естерів цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти.

#### Матеріали і методи дослідження

Супутні домішки визначали методом ВЕРХ на хроматографі Varian ProStar у наступній комплектації: насоси ProStar 210; діодно-матричний детектор ProStar 330; авто-сampler ProStar 400 з об'ємом дозуючої петлі 20 мкл; колонка Microsorb 100-5 C18, 250×4,6 мм, 5 мкм. Концентрація розчинів для аналізу – 1 мг/мл, розчинник – ацетонітрил. Рухома фаза – вода : ацетонітрил : трифтороцтова кислота (50:50:0,1). Режим елювання ізократичний. Швидкість подання рухомої фази – 1 мл/хв. Час аналізу – від 15 до 25 хв. Довжина хвилі детектування – 270 нм.

Препаративне виділення проводили на хроматографі Varian ProStar у наступній комплектації: градієнтна система високого тиску ProStar 210; спектрофотометричний детектор ProStar 325; вузол ручного вводу з об'ємом дозуючої петлі 1 мл. Колонка – Діасорб-130-C16T (250×15 мм, 7 мкм). Концентрація розчинів для аналізу – приблизно 50 мг/мл, розчинник – 90% ацетонітрил. Рухома фаза – вода : ацетонітрил : трифтороцтова кислота (50:50:0,1). Режим елювання ізократичний. Швидкість подання рухомої фази – 4,5 мл/хв. Час аналізу – від 20 до 35 хв. Довжина хвилі детектування – 330 нм. Інжекція – еквівалент 25 мг суміші для розділення.

Мас-спектр 4-метоксифеніламіду аповінкамінової кислоти (**2.4**) отримували за допомогою хромато-мас-спектрометричної системи, що складалась з хроматографа Shimadzu LC-10A з автосамплером Gilson 215 (об'єм петлі 5,0 мкл), мас-спектрометра PE Sciex API 165, детектора світлорозсіяння Sedex 75. Колонка Synergy Hydro-RP, 20×2,0 мм, 2,5 мкм. Для аналізу ви-

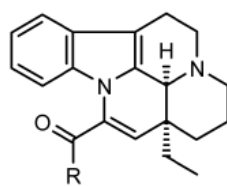
користували розчин аміду **2.4** концентрацією 1 мг/мл в диметилсульфоксиді. Рухомі фази: А – вода : формиат амонію (100:0,05), В – ацетонітрил : формиат амонію (100:0,05). Градієнт елюювання: 0,00 хв – 5% В; 0,01–2,90 хв – 5% → 95% В; 2,90–3,50 хв – 95% В; 3,50–3,80 хв – 95% → 5% В; 3,80–4,00 хв – 5% В. Швидкість подання рухомої фази – 0,50 мл/хв. Метод іонізації – електророзпилення в позитивному режимі. Довжина хвилі детектування – 254 нм.

Сpektри <sup>1</sup>H ЯМР отримані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота 200 MHz) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС), хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.ч.).

### Результати та їх обговорення

Алкіль цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилати **1.1-1.2** (рис. 1) отримували додаванням відповідного алкілхлориду до аповінкамінової кислоти в середовищі диметилформаміду. Цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксаміди **2.1-2.9** (рис. 1) отримували реакцією хлорангідриду аповінкамінової кислоти з відповідним аміном в діоксані [11,12].

Аналіз складу домішок і добір умов хроматографування проводили на аналітичному хроматографі за умов, описаних вище. За необхідності для кращого розділення суміші корегували вміст ацетонітрилу в рухомій фазі у межах ±7,5%. Встановлено, що отримані сполуки переважно містили домішки вихідних алкілгалогенідів або



Сполука	R
<b>1.1</b>	3-(CF <sub>3</sub> )-Ph-NH(C=O)CH <sub>2</sub> -O
<b>1.2</b>	4-allyl-Bn-O
<b>2.1</b>	3-Cl-Bn-NH
<b>2.2</b>	2-MeO-Ph-NH
<b>2.3</b>	4-(COOEt)-Ph-NH
<b>2.4</b>	4-MeO-Ph-NH
<b>2.5</b>	N-(2-MeO-Ph)-piperazine
<b>2.6</b>	4-(NH <sub>2</sub> (C=O))-piperidine
<b>2.7</b>	piperidine
<b>2.8</b>	4-Me-Ph-NH
<b>2.9</b>	3,5-di-MeO-Ph-NH

Рис. 1. Синтезовані похідні аповінкамінової кислоти.

амінів (рис. 2, на прикладі сполук **1.1** та **2.4**). Ідентифікацію домішок проводили зіставленням максимумів поглинання речовин, що утворюють піки на хроматограмах (при детектуванні), і максимумів поглинання використаних у синтезі вихідних сполук.

Часи утримування синтезованих сполук складали: **1.1** – 9,6 хв; **1.2** – 12,3 хв; **2.1** – 16,3 хв; **2.2** – 8,2 хв; **2.3** – 7,4 хв; **2.4** – 10,2 хв; **2.5** – 4,1 хв; **2.6** – 3,8 хв; **2.7** – 3,7 хв; **2.8** – 8,7 хв; **2.9** – 9,6 хв.

Для запобігання надмірної інтенсивності піку цільової сполуки на хроматограмі препаративне розділення здійснювали за довжини хвилі 330 нм. Цільові фракції

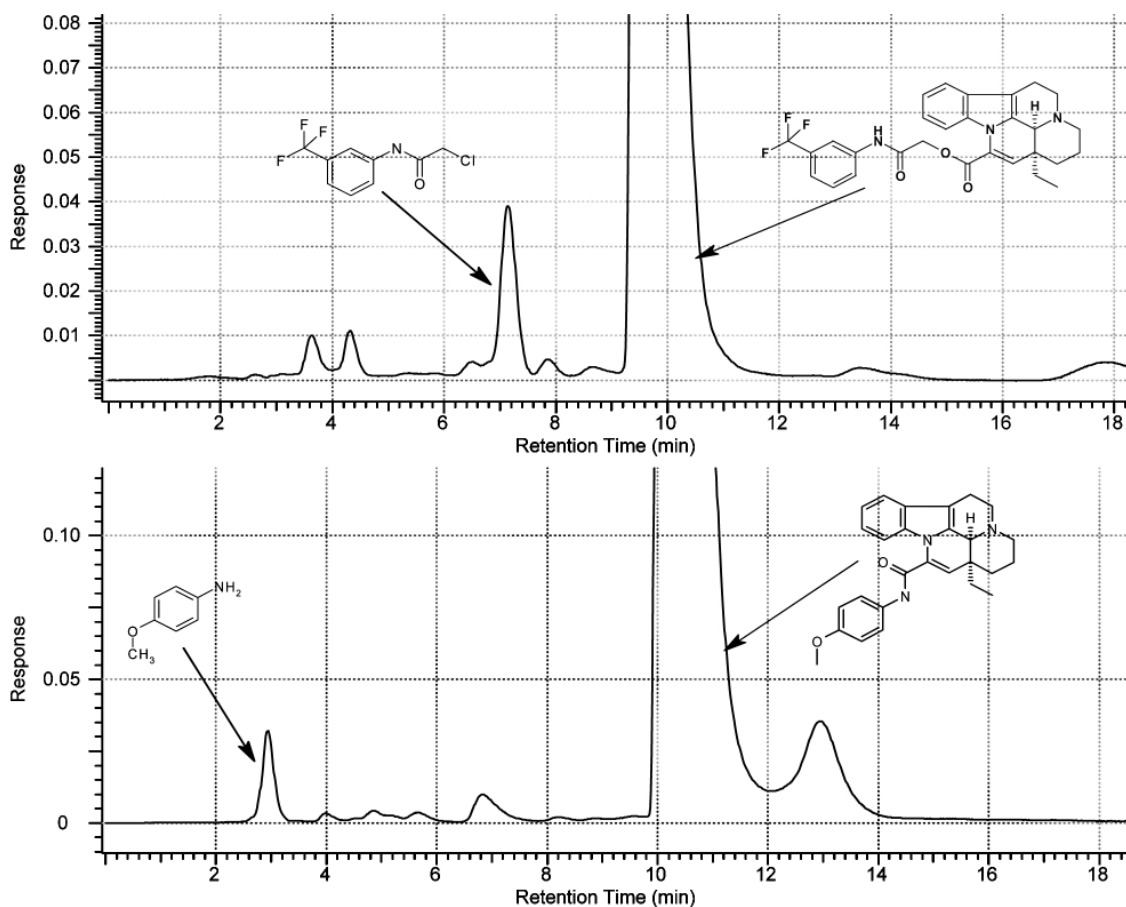


Рис. 2. Масштабовані хроматограми сполук **1.1** (верхня) і **2.4** (нижня).

збирали вручну. Інтервали часу збору фракції для речовин склали: **1.1** – 19,3–21,8 хв; **1.2** – 18,4–20,9 хв; **2.1** – 23,4–25,7 хв; **2.2** – 15,6–17,7 хв; **2.3** – 13,1–15,5 хв; **2.4** – 19,7–22,2 хв; **2.5** – 7,6–8,6 хв; **2.6** – 5,8–7,1 хв; **2.7** – 6,9–8,1 хв; **2.8** – 16,4–19,2 хв; **2.9** – 14,1–16,2 хв. Зібрані цільові фракції об'єднували та концентрували до густої маси на роторному випарнику при 40–50°C та залишковому тиску близько 10<sup>-2</sup> атм. Отриманий залишок розчиняли в 1–3 мл метанолу та перекристалізували додаванням 10 мл 5% розчину натрію карбонату. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і висушували.

Для підтвердження структури та чистоти отриманих сполук використовували дані <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії. У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР похідних аповінкамінової кислоти спостерігається характеристичний сигнал протона 3-Н при 4,15 м.ч. у вигляді синглету. Сигнали протонів аліфатичної частини ебурнанового циклу у вигляді груп мультиплетів знаходяться в інтервалі 1–3,6 м.ч. Сигнали протонів ароматичного циклу 9-, 10-, 11-, 12-Н знаходяться в інтервалі 6,9–7,6 м.ч.

Для додаткового підтвердження структури та інди-

видуальності сполуки **2.4** проведено її аналіз методом рідинної хроматографії-мас-спектрометрії. Мас-спектр досліджуваної сполуки характеризується наявністю молекулярного іону [M+H]<sup>+</sup> та іону [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. У зазначених умовах час утримування 4-метоксифеніламіду аповінкамінової кислоти **2.4** становив 1,55 хв. На хроматограмах, отриманих з мас-спектрометричного детектора (рис. 3а), спектрофотометричного детектора (рис. 3в), детектора світлорозсіяння (рис. 3г) спостерігається лише один пік (за винятком піку розчинника на 0,32 хв). Отримані дані свідчать про високий ступінь чистоти сполуки **2.4**.

<sup>1</sup>H ЯМР спектри сполук **1.1–2.9** δ, м.ч.:

*2-{{[3-(трифторметил)феніл]аміно}-2-оксоетил (3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат (1.1)}*: 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2–1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3–2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8–2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,0 с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6,3 с (1H, CH), 7,0–7,5 м (8H, Ar), 10,6 с (1H, NH);

*4-вінілбензил (3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат (1.2)*: 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2–1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3–2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8–2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,25 д (1H, CH), 5,4 с (2H,

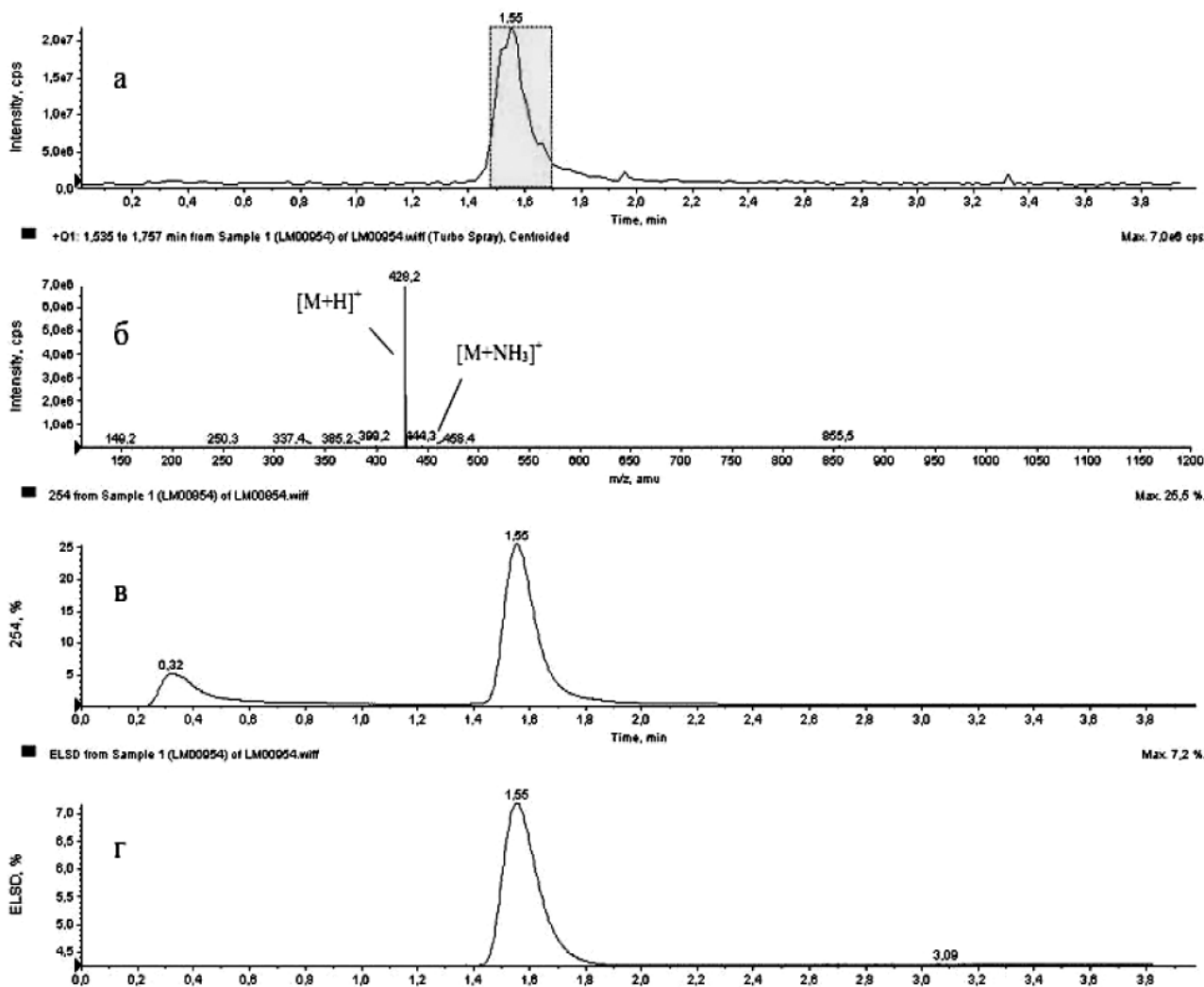


Рис. 3. Хроматограми та дані мас-спектрометричного аналізу сполуки **2.4**.

OCH<sub>2</sub>), 5,85 д (1H, CH<sub>2</sub>), 6,1 с (1H, CH), 6,75 кв (1H, CH<sub>2</sub>), 7,0-7,5 м (8H, Ar);

(3*S*,16*S*)-*N*-(3-хлорбензил)ебурнаменін-14-карбоксамід (2.1): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3-2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4,0 с (1H, 3-CH), 4,35-4,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 5,5 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar), 9,2 т (1H, NH);

(3*S*,16*S*)-*N*-(2-метоксифеніл)ебурнаменін-14-карбоксамід (2.2): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3-2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,8 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,7 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar), 9,7 с (1H, NH);

Етил 4-[(3*S*,16*S*)-ебурнаменін-14-ілкарбоніл]аміно} бензоат (2.3): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,3 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,3-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3-2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4,05 с (1H, 3-CH), 4,3 кв (2H, OCH<sub>2</sub>), 5,7 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (4H, Ar), 7,8-8,0 м (4H, Ar), 10,8 с (1H, NH);

(3*S*,16*S*)-*N*-(4-метоксифеніл)ебурнаменін-14-карбоксамід (2.4): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3-2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,7 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,05 с (1H, 3-CH), 5,65 с (1H, CH), 7,0-7,6 м (8H, Ar), 10,4 с (1H, NH);

(3*S*,16*S*)-14-[(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл]карбоніл}ебурнаменін (2.5): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,2-2,3 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,5-2,6 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,6-2,7 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-3,2 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3,4-3,55 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,6-3,7 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 м (3H, OCH<sub>3</sub>), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 6,7-7,5 м (8H, Ar);

1-[(3*S*,16*S*)-ебурнаменін-14-ілкарбоніл]піперидин-4-карбоксамід (2.6): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,5 м (4H, 2CH<sub>2</sub>),

1,6-1,9 м (4H, CH<sub>2</sub>), 2,2-2,3 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,5-2,6 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,9 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,95 м (1H, CH), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,35 м (1H, CH), 3,55 м (1H, CH), 3,9 м (1H, CH), 4,15 с (1H, 3-CH), 4,5 м (1H, CH), 5,15 с (1H, CH), 6,75 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7,0-7,2 м (3H, Ar), 7,25 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7,4 м (1H, Ar);

(3*S*,16*S*)-14-(піперидин-1-ілкарбоніл)ебурнаменін (2.7): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,6 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1,9 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3-2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,6 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,6 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,15 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (4H, Ar);

(3*S*,16*S*)-*N*-(4-метилфеніл)ебурнаменін-14-карбоксамід (2.8): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,2 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2,3-2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4,1 с (1H, 3-CH), 5,7 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar), 10,4 с (1H, NH);

(3*S*,16*S*)-*N*-(3,5-диметоксифеніл)ебурнаменін-14-карбоксамід (2.9): 0,95 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1,2-1,55 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,8 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,3-2,5 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2,8-2,95 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,1 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3,7 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,65 с (1H, CH), 6,3 с (1H, Ar), 7,0 с (2H, Ar), 7,2-7,6 м (4H, Ar), 10,5 с (1H, NH);

#### Висновки

Розроблено методику аналізу похідних цис-(3*S*,16*S*)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти методом ВЕРХ. 11 синтезованих похідних очищено методом препаративної ВЕРХ. Структуру очищених сполук підтверджено даними <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

#### Список літератури

1. Adam Vas. Eburnamine derivatives and the brain / Vas Adam, Balazs Gulyas // Medicinal Research Reviews. – 2005. – V. 25, №6. – P. 737–757.
2. Analogue-based Drug Discovery II / [Edited by Janos Fischer and C. Robin Ganellin]. – WILEY-VCH, 2010. – 538 p.
3. Jha M.K. Vinpocetine: a smart drug and a smart nutrient: a review / M.K. Jha, M.H. Rahman, Hasib Sheikh // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2012. – V. 3, №2. – P. 346–352.
4. Касаткин Д.С. Полиmodalность эффектов препарата кавинтон: экспериментальные и клинические доказательства / Д.С. Касаткин // Ліки України. – 2010. – №9 (145). – С. 70–73.
5. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases / Szal Patyar, Ajay Prakash, Manish Modi [et al.] // Pharmacological Reports. – 2011. – V. 63. – P. 618–628.
6. Effects of vinpocetine on the redistribution of cerebral blood flow and glucose metabolism in chronic ischemic stroke patients: a PET study / Geza Szilagya, Zoltan Nagy, Laszlo Balkay [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2005. – V. 229–230. – P. 275–284.
7. Vlase L. New HPLC–MS method for quantitative determination of apovincaminic acid in human plasma / L. Vlase, S. Imre, S. Leucuta // J. Sep. Sci. – 2006. – V. 29. – P. 385–389.
8. Synthesis and antioxidant activity of novel vinpocetine-vitamin C conjugate / Sheng Huaming, Ye Tingjun, Zheng Jinhong [et al.] // Yaoxue Jinzhan. – 2011. – V. 35 (4). – P. 169–173.
9. Nitrooxy alkyl apovincaminic acid activates K<sup>+</sup> currents in rat neocortical neurons / M. Munakata, K. Noguchi, H. Araki [et al.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2001. – V. 85. – P. 124–132.
10. Synthesis and Evaluation of 2'-Hydroxyethyl trans-Apovincaminic Derivatives as Antioxidant and Cognitive Enhancer Agents / Andras Nemes, Laszlo Czibula, Csaba Szantay [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, №3. – P. 479–486.
11. Бондар А.І. Одержання похідних (3*α*, 16*α*)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти / А.І. Бондар, проф. С.М. Коваленко, доц. Ю.І. Губін, О.В. Заремба // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Харків, 20–21 квітня 2012 р. – Х.: НФаУ, 2012. – С. 8–9.
12. Бондар А.І. Синтез цис-(3*S*,16*S*)-апівінкамін-14-ациламідів / А.І. Бондар, С.М. Коваленко, О.В. Заремба // Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини: Мат. міжнародної науково-практичної конференції. – Львів, 2012. – С. 69.

#### Відомості про авторів:

Коваленко С.М., д. хім. н., професор, зав. каф. управління якістю НФаУ, зав. державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ.

Бондар А.І., аспірант каф. управління якістю НФаУ, м. н. с. державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ.

Заремба О.В., м. н. с. каф. органічної хімії НФаУ.

Надійшла в редакцію 20.11.2012 р.

Р.Б. Винницька, Р.Т. Конечна, А.С. Крвавич, Н.Є. Стадницька, Л.Р. Журахівська, Н.Г. Марінцова,  
С.В. Половкович, В.П. Новіков

## Синтез аналогів природних шиконінів та їх антимікробна активність

Національний університет «Львівська політехніка»

**Ключові слова:** аналоги шиконінів, ацилювання, антимікробна активність.

Взаємодією 2-хлоро- і 2,3-дихлоронафтазарину з 3,3-диметил-2-пропеніламіном синтезували азотомісні аналоги природного шиконіну, ацилювання яких ацетил- або бензоіл ангідридом призводить до відповідних N-ацильованих шиконінів. Біологічний скринінг отриманих продуктів показав, що вони характеризуються антимікробною активністю.

### Синтез аналогов шиконинов природного происхождения и их противомикробная активность

Р.Б. Винницкая, Р.Т. Конечная, А.С. Крвавич, Н.Е. Стадницкая, Л.Р. Жураховская, Н.Г. Маринцова, С.В. Половкович, В.П. Новиков

Взаимодействием 2-хлоро- и 2,3-дихлоронафтазарина с 3,3-диметил-2-пропениламином синтезировали азотсодержащие аналоги шиконина природного происхождения, при ацилировании которых получили соответственно N-ацилированные шиконины. Биологический скрининг полученных веществ показал, что они проявляют антимикробную активность.

**Ключевые слова:** аналоги шиконина, ацилирование, антимикробная активность.

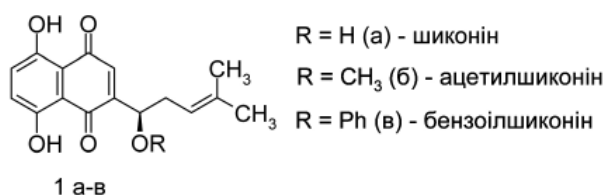
### Synthesis of analogues of natural shikonin and their antimicrobial activity

R.B. Vynnytska, R.T. Konechna, A.S. Kravaych, N.E. Stadnytska, L.R. Zhurahivska, N.G. Marintsova, S.V. Polovkovych, V.P. Novikov

Nitrogencontaining analogs of natural shikonin were obtained by interaction of 2-chloro- and 2,3-dichloronaphthazarine with 3,3-dimethyl-2-propenylamine. N-Acylation shikonines were prepared by acylation of it. The biological screening of obtained substances appeared compounds with antimicrobial activity.

**Key words:** shikonin analogs, acylation, antimicrobial activity.

Хіноїдні сполуки широко розповсюджені у природі [1] та відіграють важливу роль у життєдіяльності клітини [2]. Багато з них характеризуються різноманітною біологічною активністю, а деякі відомі як лікарські препарати [3]. Оскільки нині досить швидкого темпу набрав розвиток досліджень у галузі синтезу та вивчення біологічної активності продуктів взаємодії хіноїдних сполук з амінами та амінокислотами [4,5], розроблено підхід до спрямованого синтезу аміновмісних аналогів (4а,б, 5а,б) природних шиконінів (1а-в).



### Мета роботи

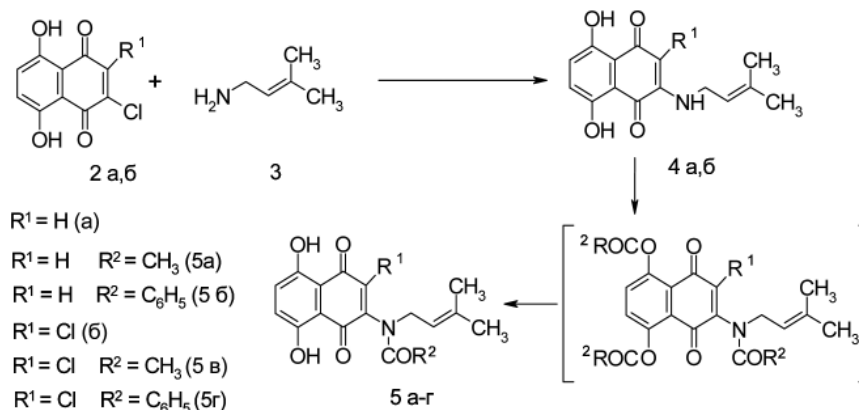
Отримання нових, невідомих раніше N-вмісних синтетичних аналогів (4 а,б, 5а-г) природного антибіотика шиконіну (1а) (схема 1) та визначення їх антимікробної активності.

### Матеріали і методи дослідження

Для синтезу N-вмісних аналогів (4 а,б, 5 а-г) використано 2-хлоро- і 2,3-дихлоро-5,8-дигідрокси-1,4-нафтохіноні (2 а,б) і 3,3-диметилаліламін фірми Aldrich.

Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записано на спектрофотометрі «Varian XL-400» у CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт – ГМДС. ІЧ-спектри записано на спектрофотометрі «Specord IR-75» у таблетках з КВг. Контроль за перебігом реакції та індивідуальністю речовин виконано методом ТШХ на пластинках «Silufol UV-254». При визначенні температури плавлення сполук поправку на виступаючий стовпчик ртуті не проводили.

Схема 1



5,8-Дигідрокси-2-(3,3-диметил-2-пропеніламіно)-1,4-нафтохінон (4а). До розчину 1,00 г (0,0045 моль) 5,8-дигідрокси-2-хлоро-1,4-нафтохінону (2 а) в 100 мл етанолу додали при кімнатній температурі протягом 0,5 год 0,85 г (1,00 мл, 0,010 моль) 3,3-диметил-2-пропеніламіну (3) в 10 мл етилового спирту. Реакційну масу витримували при кип'янні протягом 6 год, 2/3 об'єму розчинника відігнали у вакуумі, а оранжеві кристали, що утворились, відфільтрували, промили холодним етанолом (2×50 мл), висушили у вакуумі.

Вихід – 0,9 г (73%),  $T_{\text{пл.}} = 116\text{--}118^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: С 65,42; Н 5,21; N 5,25.  $C_{15}H_{15}NO_4$ ; Вирахувано, %: С 65,93; Н 5,53; N 5,13; ІЧ,  $\text{см}^{-1}$ : 3600–3450, 3384, 1658, 1640, 1598, 1585, 1530, 1320;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 1,67с і 1,78с (6Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,54м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4,83д.д (1Н,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 5,21с (NH), 7,15с (1Н<sup>2</sup>), 7,26с (2Н<sup>6,7</sup>), 12,36 і 12,48с (2Н, OH).

5,8-Дигідрокси-2-(3,3-диметил-2-пропеніламіно)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (4 б) синтезували за уже описаною методикою (4 а) з 1,0 г (0,0039 моль) 2,3-дихлоронафтазарину (2 б) і 0,85 г (1,00 мл, 0,010 моль) 3,3-диметил-2-пропеніламіну (3).

Вихід – 1,04 г (87%),  $T_{\text{пл.}} = 126\text{--}127^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: С 58,65; Н 4,21; Cl 11,41; N 4,25.  $C_{15}H_{14}ClNO_4$ ; Вирахувано %: С 58,55; Н 4,59; Cl 11,52; N 4,55; ІЧ,  $\text{см}^{-1}$ : 3600–3480, 3407, 1634, 1638, 1605, 1586, 1525, 1318, 765;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 1,65 і 1,72с (6Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,48м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4,62м (1Н,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 5,63с (NH), 6,92с (1Н<sup>2</sup>), 7,32с (2Н<sup>6,7</sup>), 12,42 і 12,46с (2Н, OH).

*Ацетилювання хінонів (4 а,б). Загальна методика.*

До суспензії 0,005 моль 5,8-дигідрокси-2-(3,3-диметил-2-пропеніламіно-3- $R^1$ -1,4-нафтохінону (4 а,б) в 10 мл оцтового ангідриду при кімнатній температурі додали 5–6 крапель концентрованої сірчаної кислоти і витримали протягом 24 год. Реакційну суміш обробили 100 мл 5% водним розчином гідроксиду натрію і витримали протягом 10 хв, підкислили 10% соляною кислотою до рН = 6–7. Жовті кристали, що випали, фільтрували, промили холодною дистильованою водою (3×150 мл) і холодним спиртом (2×100 мл), сушили у вакуумі.

*N*-(5,8-Дигідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)-*N*-(3-метилбут-2-ен-1-іл)ацетамід (5 а). Вихід – 1,05 г (98%) світло-жовтих кристалів з  $T_{\text{пл.}} = 135\text{--}136,5^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: С 64,83; Н 5,25; N 4,32.  $C_{17}H_{17}NO_5$ ; Вирахувано, %: С 64,75; Н 5,43; N 4,44. ІЧ спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3600–3440, 1736, 1680, 1642, 1605, 1590, 1520, 1326. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 1,59с і 1,68с (6Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,13с (3Н,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,62м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4,90т (1Н,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 7,08с (1Н<sup>2</sup>), 7,25с (2Н<sup>6,7</sup>), 12,32 і 12,42с (2Н, OH).

*N*-(5,8-Дигідрокси-3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)-*N*-(3-метилбут-2-ен-1-іл)ацетамід (5 в). Вихід – 1,16 г (97%) яскраво-жовтих голчатих кристалів з  $T_{\text{пл.}} = 141\text{--}143^\circ\text{C}$ ; Знайдено, %: С 58,65; Н 4,31; Cl 10,41; N 4,25.  $C_{17}H_{16}ClNO_5$ ; Вирахувано %: С 58,38; Н 4,61; Cl 10,14; N 4,00; ІЧ,  $\text{см}^{-1}$ : 3600–3450, 1728, 1678, 1640, 1600, 1586, 1510, 1320, 782;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 1,63 і 1,72с (6Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,18с (3Н,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,52м

(2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4,58т (1Н,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 6,96с (2Н<sup>6,7</sup>), 12,36 і 12,48с (2Н, OH).

*Бензоїлювання хінонів (4 а,б). Загальна методика.*

До суспензії 0,005 моль 5,8-дигідрокси-2-(3,3-диметил-2-пропеніламіно)-3- $R^1$ -1,4-нафтохінону (4 а,б) у 20 мл діоксану при інтенсивному перемішуванні додали 2,26 г (0,1 моль) бензоїл ангідриду і 5–6 крапель концентрованої сірчаної кислоти, витримали при 20°C протягом 24 год. Реакційну суміш обробили 100 мл 5% водним розчином гідроксиду натрію і витримали протягом 10 хв, підкислили 10% соляною кислотою до рН = 6–5. Світло-жовті кристали промили дистильованою водою (3×150 мл) і холодним спиртом (2×100 мл), сушили у вакуумі.

*N*-(5,8-Дигідрокси -1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)-*N*-(3-метилбут-2-ен-1-іл)бензоїламід (5б). Вихід – 1,82 г (96%) світло-жовтих кристалів з  $T_{\text{пл.}} = 211\text{--}213^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: С 70,21; Н 5,12; N 3,91.  $C_{22}H_{19}NO_5$ ; Вирахувано, %: С 70,02; Н 5,07; N 3,71; ІЧ,  $\text{см}^{-1}$ : 3600–3450, 1728, 1674, 1638, 1610, 1590, 1530;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 1,60с і 1,68с (6Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,61м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4,76т (1Н,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 6,83-7,19м (8Н, аром.)

*N*-(5,8-Дигідрокси-3-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален-2-іл)-*N*-(3-метилбут-2-ен-1-іл)бензоїламід (5г). Вихід – 1,96 г (95%) світло-жовтих кристалів з  $T_{\text{пл.}} = 226\text{--}228^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: С 64,58; Н 4,92; Cl 9,00; N 3,87.  $C_{22}H_{18}ClNO_5$ ; Вирахувано, %: С 64,16; Н 4,41; Cl 8,61; N 3,40; ІЧ,  $\text{см}^{-1}$ : 3600–3450, 1732, 1680, 1642, 1605, 1590, 1510, 1326, 765;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 1,66с і 1,74с (6Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,50м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4,64м (1Н,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 6,80-7,22м (7Н, аром.)

Скринінг на антимікробну активність виконано за стандартною методикою на 8 тест-об'єктах (5 видів грибів (*Fusarium oxysporum*, *Helminthosporium sativum*, *Penicillium expansum*, *Botrytis cinerea*, *Aspergillus niger*) і 3 штами бактерій (*Xanthomonas malvacearum*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) [7–9]. Як еталон використовували 2,3-дихлоронафтазарин і ТМТД (тетраметилтіурамдисульфід). Похибка результатів активності коливалась у межах  $\pm 2\%$ .

Фунгіцидну активність досліджуваних сполук визначали методом оцінки відсотка пригнічення росту колоній міцелію грибів *in vitro*. Для цього в чашки Петрі розливали картопляно-декстрозне агаризоване поживне середовище, в яке попередньо внесли ацетоновий розчин досліджуваної речовини з розрахунку отримання в середовищі концентрації 0,003%. Через 24 год після випаровування ацетону проводили посів спор тест-культур грибів (навантаження  $10^5$  спор/мл). Засіяні чашки ставили на інкубацію в термостат за температури 22–25°C. Підрахунок проводили через 72 год шляхом визначення відсотка росту колоній грибів порівняно з контролем.

#### Результати та їх обговорення

Як аналог терпеноїдного ланцюга застосовували його аміноаналог – диметилаліламін (3), що в реакції нуклеофільного заміщення атома хлору в нафтазаринах (2 а,б)



призводить до бажаних продуктів – аміновмісних аналогів природного шиконіну (4 а) і його хлоропохідного (4 б). Обробка останніх ацетил- або бензоїл ангідридами призводить до утворення аміноаналогів (5 а-г) природних шиконінів (1 б,в).

Підтвердженням будови сполук (4 а,б) є наявність в їх ІЧ спектрах характерної смуги поглинання валентних коливань зв'язку N-H при 3384 і 3407  $\text{cm}^{-1}$ , відповідно; відсутність смуги поглинання C-Cl в області 700–800  $\text{cm}^{-1}$  для нафтазарину (4а) і наявність смуги C-Cl при 765  $\text{cm}^{-1}$  для нафтазарину (4б) з відповідними інтенсивними характерними смугами валентних коливань хіноїдних карбонільних груп в інтервалі від 1658 до 1634  $\text{cm}^{-1}$  та двох гідроксильних угруповань в області 3600–3450  $\text{cm}^{-1}$ . У спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР спостерігають всі відповідні сигнали протонів, що відповідають запропонованій структурі (4а,б), а наявність диметильованого фрагмента підтверджується двома синглетами при 1,67 і 1,78 м.ч. шести протонів двох метильних груп, при 2,54 м.ч. – мультиплетом двох метиленових протонів і дублетом дублетів метинових протону при 4,83 м.ч. Інтегральні інтенсивності в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР повністю відповідають і корелюють зробленим віднесенням протонів.

Ацилювання аміношиконінів (4 а,б) оцтовим або бензойним ангідридом за наявності каталітичної кількості сірчаної кислоти призводить до отримання ацильованих продуктів (5 а-г), будова яких однозначно підтверджується наявністю в ІЧ спектрах інтенсивної смуги валентних коливань карбонільних груп ацильного фрагмента в області 1718–1736  $\text{cm}^{-1}$ , відсутністю смуги поглинання

зв'язку N-H в області 3360–3420  $\text{cm}^{-1}$  та появою додаткових сигналів протонів метильного для (5 а,в) і фенольного для (5 б,г) фрагментів у спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР.

Шиконін (1а) та його численні природні аналоги, в тому числі ацильовані (1 б, в), характеризуються багатьма видами біологічної активності [6]. Безумовний інтерес викликає оцінка біологічної активності нових синтезованих азотовмісних аналогів шиконіну (4 а,б, 5 а-г). Результати досліджень фунгіцидної та бактерицидної активності наведено в таблиці 1. Показано, що деякі синтезовані хінони (4б, 5 б,в) за фунгіцидною активністю знаходяться на рівні еталону порівняння 2,3-дихлоронафтазарину, а сполука (5 в) навіть перевищує показники обох еталонів – 2,3-дихлоронафтазарину та ТМТД.

З метою встановлення кількісних даних чутливості тестових культур бактерій до дії синтезованих речовин використовували метод серійних розведень [9]. Як середовище використовували м'ясо-пептонний бульйон (МПБ). Мікробне навантаження становило  $5 \cdot 10^6$  клітин в 1 мл середовища. Тривалість інкубації бактерій — 24 год при 37°C. Результати встановлення показників мінімальної бактерицидної концентрації синтезованих сполук наведено в таблиці 2. Аналіз отриманих результатів дозволяє зробити припущення, що в ряду досліджених сполук існує певна залежність між будовою молекули і її антимікробною активністю, що, в свою чергу, дозволяє визначити подальші напрямки спрямованого синтезу сполук з більшою біологічною активністю. Загалом, N-вмісні аналоги шиконіну (4 б, 5б,в) проявляють вищу фунгібактерицидну активність, ніж вихідні нафтазарини (2 а,б).

Таблиця 1

**Фунгіцидна активність синтезованих сполук**

№ сполук	Пригнічення росту міцелію грибів, % до контролю				
	F. oxysporum	H. sativum	P. expansum	B. cinerea	A. niger
2 а	54	60	68	62	55
4 а	63	68	74	68	71
4 б	69	74	76	86	68
5 а	58	60	75	65	74
5 б	80	85	79	82	100
5 в	100	100	90	74	100
5 г	49	68	68	48	56
Дихлоронафтазарин	60	60	75	80	65
ТМТД	90	90	100	95	100

Таблиця 2

**Бактерицидна активність синтезованих сполук**

№ сполук	Мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл		
	Xanthomonas malvacearum	Escherichia coli	Staphylococcus aureus
2 б	500	1000	1000
4 а	500	1000	1000
4 б	250	250	1000
5 а	250	500	1000
5 б	250	250	250
5 в	250	500	500
5 г	500	500	1000

### Висновки

Взаємодією 2-хлоро- і 2,3-дихлоро-5,8-дигідрокси-1,4-нафтохінонів (2 а,б) з 3,3-диметиламіном отримано нові синтетичні аналоги (4 а,б), ацилювання яких призводить до отримання їх похідних (5 а-г).

Біологічний скринінг показав, що N-вмісні гідроксинафтахінони (4 а,б, 5 а-г) проявляють досить високу антимікробну активність і є перспективними для подальших досліджень.

### Список літератури

1. Thomson R.H. Naturally Occurring Quinones / Thomson R.H. – Chapman & Hall: London, 1987. – 732 p.
2. Биохимия человека / [Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэл В.]. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 381 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. / Машковский М.Д. – М.: Химия, 1988. – 576 с.
4. Bittner S. When quinines meet amino acids: chemical, physical and biological consequences / Bittner S. // Amino Acids. – 2006. – Vol. 30, Iss. 3. – P. 205–224.
5. Курка М.С. Синтез та властивості хіноїдних сполук. I. Галогенування та реакції хіноїдних сполук з N-нуклеофільними реагентами / М.С. Курка, О.Б. Миколів, О.П. Бондарчук, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2010. – Т. 8, вип. 4 (32). – С. 40–50.
6. Романова А.С. Хиноны высших растений как возможные лечебные средства / А.С. Романова, А.В., Патудин, А.И. Баньковский // Химико-фармацевтический журн. – 1977. – №7. – С. 53–65.
7. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. – Черкассы: ВНИИХСЗР, НИИТЭХИМ, 1994. – С. 4–26.
8. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1960. – №4. – С. 76–85.
9. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Першин Г.Н. – М.: Медицина, 1971. – 540 с.

### Відомості про авторів:

Винницька Р.Б., здобувач каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Конечна Р.Т., асистент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Кривавич А.С., аспірант каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Стадницька Н.Є., доцент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Журахівська Л.Р., доцент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Марінцова Н.Г., доцент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Половкович С.В., асистент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Новіков В.П., професор, зав. каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Надійшла в редакцію 07.02.2013 р.

С.В. Колісник

## Синтез, властивості та біологічна активність N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти, ноотропна активність.

Здійснено синтез і вивчено фізико-хімічні властивості N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот. Фармакологічний скринінг виявив речовини з вираженою ноотропною активністю та низькою токсичністю.

**Синтез, свойства и биологическая активность N-[2-(бензоиламино)(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетил]аминокислот**

С.В. Колесник

Осуществлен синтез и изучены физико-химические свойства N-[2-(бензоиламино)(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетил]аминокислот. Фармакологический скрининг выявил вещества с выраженной ноотропной активностью и низкой токсичностью.

**Ключевые слова:** N-[2-(бензоиламино)(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)ацетил]аминокислоты, ноотропная активность.

**Synthesis, properties and biological activity of N-[2-(benzoylamino)(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetyl] aminoacids**

S.V. Kolisnyk

Synthesis of N-[2-(benzoylamino)(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetyl] aminoacids has been carried out and physico-chemical properties of the acids obtained. Substances with expressed nootropic activity and low toxicity have been revealed by the method of pharmacological screening.

**Key words:** N-[2-(benzoylamino)(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)acetyl] aminoacids, nootropic activity.

Однією з найважливіших медичних і соціально-економічних проблем сьогодення є ураження головного мозку різного генезу [1]. Необхідність тривалої реабілітації та медикаментозного лікування актуалізує проблему. У зв'язку з тим, що номенклатура вітчизняних ноотропних препаратів значно менша, ніж номенклатура цієї групи лікарських засобів на закордонному ринку медикаментів і часто недостатня для задоволення потреб медичної практики, пошук нових ноотропних засобів є актуальним завданням.

Останнім часом дослідники здійснюють спроби модифікації різних сполук амінокислотами, що мають широкий спектр фармакологічної дії та надають іншим речовинам нешкідливу та легкозасвоювану форму, потенціюючи їх ефект. Крім того, амінокислоти беруть участь у процесах нервової, судинної та інших видів регуляції функцій організму.

У результаті досліджень, виконаних співробітниками кафедри аналітичної хімії НФаУ, вдалось отримати ефективні сполуки ноотропної дії, що у своїй структурі поєднують амінокислоти з залишком 2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти [2,3]. Тому дослідження з синтезу сполук, що містять амінокислотний фрагмент у складі молекул похідних 2-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти, як потенційних лікарських засобів становить незаперечний інтерес.

### Мета роботи

Отримання малодосліджених N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]аміно-

кислот з направленою біологічною активністю, а також визначення найперспективніших з них для поглиблених фармакологічних випробовувань.

### Матеріали і методи дослідження

При вивченні об'єктів дослідження з метою підтвердження будови та чистоти синтезованих речовин використовували фізико-хімічні методи, наведені у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1) [12].

Температури плавлення визначали капілярним методом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз вмісту Нітрогену проводили на автоматичному аналізаторі «CNH» модель EA 1108 «Carlo Erba».

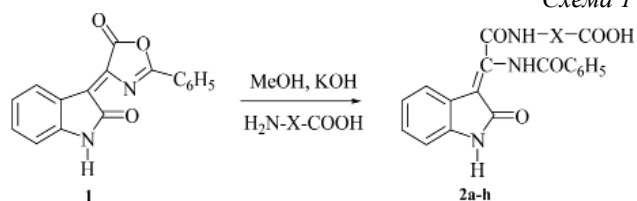
Спектри ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих речовин записано на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 MHz). Розчинник ДМСО-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.ч.).

Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил] гліцин (2a). До розчину 0,28 г (0,005 Моль) КОН в 10 см<sup>3</sup> метанолу додають 0,38 г (0,005 Моль) гліцину. Отриману суміш переносять до розчину 1,45 г (0,005 Моль) 3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (**1**) в 10 см<sup>3</sup> 1,4-діоксану. Реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 60 хвилин. Після охолодження її переносять у воду, підкислену хлоридною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують і кристалізують з 1,4-діоксану. Вихід 1,72 г (95%). T<sub>пл.</sub> = 250–252°C. Сполуки (**2b-h**) отримано аналогічно.

## Результати та їх обговорення

Спроба синтезувати N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти за традиційним способом [4] з використанням у якості вихідної сполуки 3-(5-оксо-2-феніл-1,3-оксазол-4(5H)-іліден)-1,3-дигідро-2H-індол-2-ону (**1**) призвела до того, що цільові продукти (**2a-h**) виділено з виходами 45–50%. Запропонували методику з використанням метанольного розчину калію гідроксиду і 1,4-діоксану, що дозволила підвищити виходи кислот (**2a-h**) до 86–95% зі збереженням достатнього ступеня їх чистоти (схема 1).



2a: X=CH<sub>2</sub>; 2b: X=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 2c: X=CH(CH<sub>3</sub>); 2d: X=CH(CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)); 2e: (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; 2f: CH<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>; 2g: (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; 2h: (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>.

Синтезовані N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти (**2a-h**) після кристалізації з 1,4-діоксану є жовтими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення, розчинні при нагріванні в етанолі, диметилформаміді, диметилсульфоксиді.

Будову отриманих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії, а індивідуальність – методом хроматографії у тонких шарах сорбенту (табл. 1, 2).

У ЯМР <sup>1</sup>H спектрах кислот (**2a-h**) (табл. 2) сигнал амідного NH спостерігається в діапазоні δ 8,8–9,2 м.ч. і має вигляд триплету через розщеплення на протонах групи CH<sub>2</sub>. Синглетні сигнали протонів NH-групи індолінового фрагмента та екзоциклічної аміногрупи знаходяться в області слабшого поля – при δ 11,0 м.ч. та δ 12,8 м.ч. відповідно.

Інтегральна інтенсивність мультиплетних сигналів ароматичних протонів, що знаходяться в діапазоні 6,81–8,04 м.ч. відповідає їх кількості у запропонованих

Таблиця 1

Характеристики N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот (**2a-h**)

Сполука	X	Брутто-формула	Знайдено N, % Розраховано N, %	T пл., °C	Вихід, %
2a	CH <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	11,51 11,50	250-252	95
2b	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	11,10 11,08	250-252	93
2c	CH(CH <sub>3</sub> )	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	11,09 11,08	216-218	91
2d	CH(CH <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ))	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	9,24 9,23	221-223	91
2e	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	10,66 10,68	222-223	92
2f	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	9,94 8,95	214-216	86
2g	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	10,33 10,31	220-222	89
2h	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	9,99 9,97	218-220	86

Таблиця 2

ЯМР <sup>1</sup>H спектри N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот (**2a-h**)

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.ч.					
	NHCO (1H, c)	OH (1H, c)	NH-інд. (1H, c)	CONH (1H, τ)	Ar-H	Сигнали протонів інших груп
2a	12,89	12,25	11,05	9,18	8,00-6,89, м, 9H	3,91 (2H, д, CH <sub>2</sub> )
2b	12,81	12,25	11,01	8,91	8,02-6,81, м, 9H	3,51 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2,61 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
2c	12,83	12,27	11,03	8,93	8,04-6,83, м, 9H	4,30 (1H, м, NHCH); 1,40 (3H, д, CH <sub>3</sub> )
2d	12,84	12,26	11,02	8,94	8,02-6,84, м, 14H	4,66 (1H, к, NHCH); 3,40 (2H, т, CHCH <sub>2</sub> )
2e	12,85	11,97	11,01	8,81	8,01-6,81, м, 9H	3,35 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2,27 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,78 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
2f	12,86	11,99	11,04	8,83	8,04-6,83, м, 14H	3,70 (1H, м, CH); 3,31 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 2,53 (2H, м, CHCH <sub>2</sub> )
2g	12,88	11,97	11,03	8,83	8,01-6,83, м, 9H	3,20 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 2,19 (2H, т, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,50 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
2h	12,87	11,97	11,05	8,85	8,03-6,85, м, 9H	3,30 (2H, м, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ); 2,14 (2H, т, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,51 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,31 (2H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )

структурах. Характерним сигналом у спектрах кислот є уширений сигнал при  $\delta$  12 м.ч., класифікований у карбоксильну групу. Протони вуглеводневих ланцюгів амінокислотних залишків молекул проявляються в характерній для них області сильного поля  $\delta$  1,31–4,66 м.ч..

Вивчення ноотропної дії N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот проводили шляхом порівняння з пірацетамом за загальноживаним тестом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на білих мишах-самцях масою 15–20 г на моделі антероградної амнезії, викликаній скополаміном (1,5 мг/кг внутрішньоочередивно).

Результати дослідів свідчать, що N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислоти мають виражений ноотропний ефект, зокрема значно покращують пам'ять. За антиамнестичною ак-

тивністю вони перевершили пірацетам, про що свідчив також вираженіший ефект у 17 разів меншій дозі, але поступались дослідженим раніше похідним 2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)оцтової кислоти [5–10]. При цьому всі досліджені сполуки були менш токсичними, ніж препарат порівняння [11]. Все це свідчить про перспективність подальшого пошуку біологічно активних речовин у зазначеному ряду сполук.

#### Висновки

1. Здійснено синтез і фізико-хімічні дослідження N-[2-(бензоїламіно)(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)ацетил]амінокислот.

2. Серед синтезованих речовин знайдено сполуки, що у поєднанні з низькою токсичністю за рівнем ноотропної дії перевершують пірацетам.

#### Список літератури

1. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment / J.V. Bowler // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 386–388.
2. Колісник С.В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]- $\omega$ -амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов, О.В. Ляшенко // *Журн. орган. та фармац. хімії*. – 2009. – Т. 7, вип. 4 (28). – С. 55–59.
3. Колісник С.В. Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінокислот та їх похідних / С.В. Колісник, В.В. Болотов // *Вісник фармації*. – 2010. – №3 (63). – С. 30–34.
4. Гринштейн Дж. Химия аминокислот и пептидов / Дж. Гринштейн, М. Винниц – М.: Мир, 1965. – 821 с.
5. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник [та ін.] // *Вісник фармації*. – 2008. – №4 (56). – С. 75–77.
6. Доклінічне вивчення ноотропної активності та супутніх психотропних властивостей похідних 2-оксоіндоліну / О.В. Шатілов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колісник [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісн. Укр. мед. стоматол. акад.* – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 139–142.
7. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти на рівень моноамінів у головному мозку мишей / О.В. Шатілов, С.Ю. Штриголь, С.В. Колісник [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2010. – Т. 14, №4 (56). – С. 133–137.
8. Пат. 90357 Україна, МПК (2006) C07D209/00, A61P25/00. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти в якості засобів ноотропної дії / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О.; заявник та власник Національний фармацевтичний університет – № а 200807081; заявл. 21.05.08; опубл. 26.04.10, Бюл. №8.
9. Пат. 91166 Україна, МПК A61K31/404 (2006.01), A61K31/405 (2006.01), C07D209/34 (2006.01), A61P25/28 (2006.01), A61P25/22 (2006.01). Застосування етилового естеру N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінооцтової кислоти як ноотропного та анксиолітичного засобу / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; заявник та власник Національний фармацевтичний університет – № а 200908644; заявл. 17.08.09; опубл. 25.06.10, Бюл. №12.
10. Пат. 95533 Україна, МПК C07D209/34 (2006.01), A61K31/404 (2006.01), A61P25/00 (2006.01). Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-4-амінобутанової кислоти, які проявляють ноотропну дію / Болотов В.В., Колісник С.В., Штриголь С.Ю., Шатілов О.В.; заявник та власник Національний фармацевтичний університет – № а 200913537; заявл. 25.12.09; опубл. 10.08.11, Бюл. №15.
11. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // *Токсикол. новых пром. хим. веществ*. – 1973. – №13. – С. 47–51.
12. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ООО «РИРЕГ», 2001. – 556 с

#### Відомості про автора:

Колісник С.В., д. фарм. н., професор каф. аналітичної хімії НФаУ.

Надійшла в редакцію 13.02.2013 р.

Л.І. Кучеренко<sup>1</sup>, В.В. Ващенко<sup>2</sup>, З.Б. Моряк<sup>1</sup>, О.О. Портна<sup>1</sup>, Л.І. Шаповалова<sup>2</sup>, М.О. Авраменко<sup>1</sup>,  
Н.В. Парнюк<sup>1</sup>, О.В. Хромильова<sup>1</sup>, К.П. Шабельник<sup>1</sup>

## Оптимізація методики визначення технологічних домішок у субстанції Тіотріазоліну

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>НПО «Фарматрон», м. Запоріжжя,

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

**Ключові слова:** Тіотріазолін, технологічні домішки, хроматографія.

У зв'язку з тим, що велику увагу нині приділяють новим фізико-хімічним методам досліджень лікарських засобів, зокрема високоефективній рідинній хроматографії, опрацьовано як уже існуючі методики визначення технологічних домішок у субстанції Тіотріазоліну, так і новий метод визначення зазначених домішок – метод високоефективної рідинної хроматографії, для якого розроблено методику визначення. Розроблену методику запропоновано для введення до методик контролю якості лікарських засобів заводу-виробнику, вона буде введена до методики контролю якості при перереєстрації субстанції Тіотріазоліну.

### Оптимизация методики определения технологических примесей в субстанции Тиотриазолина

Л.И. Кучеренко, В.В. Ващенко, З.Б. Моряк, Е.А. Портная, Л.И. Шаповалова, Н.А. Авраменко, Н.В. Парнюк, О.В. Хромилева, К.П. Шабельник

В связи с тем, что на сегодняшний день большое внимание уделяют физико-химическим методам исследования лекарственных средств, а именно высокоэффективной жидкостной хроматографии, проработаны как уже существующие методики определения технологических примесей в субстанции Тиотриазолина, так и новый метод определения упомянутых примесей – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, для которого разработана методика определения. Разработанная методика предложена для внесения в методики контроля качества лекарственных средств заводу-производителю и будет внесена в методику контроля качества при перерегистрации субстанции Тиотриазолина.

**Ключевые слова:** Тиотриазолин, технологические примеси, хроматография.

### Optimization of method of technological admixtures determination in thiotriazolin substance

L.I. Kucherenko, V.V. Vashchenko, Z.B. Moryak, E.A. Portnaya, L.I. Shapovalova, N.A. Avramenko, N.V. Parnyuk, O.V. Khromileva

Taking into consideration that nowadays great attention is paid to the physical and chemical methods of medications analysis, namely – to the high-efficiency liquid chromatography, we worked through present methods of determination of technological admixtures in Thiotriazolin substance and worked out new method of determination of above mentioned admixtures – method of high-efficiency liquid chromatography, for which the methodology of determination was developed. The method developed by us is offered to the factory-producer for entering in the medications quality control methods and will be included in it during re-registering of Thiotriazolin substance.

**Key words:** Thiotriazolin, technological admixture, chromatography.

Розробка і створення високоефективних і безпечних лікарських засобів є актуальним питанням сучасної фармації і медицини [1]. Відкриттями останніх десятиліть встановлено, що більшість поширених захворювань людини, які зменшують тривалість життя і знижують її соціальну активність, особливо патологія серцево-судинної системи, дихальних шляхів, нейродегенеративні захворювання, злоякісні новоутворення, у патогенезі мають чітко виражену вільнорадикальну фазу [5,6]. Саме тому широкого застосування набув Тіотріазолін. Цей препарат належить одразу до двох фармакологічних груп: антиоксидантів (ті, що поліпшують дихання тканин та обмін речовин у них) та гепатопротекторів (захищають клітини печінки). Цей лікарський засіб проявляє протизапальну і протівірусну дію, сприяє підвищенню тону судин, поліпшенню окислювально-відновних процесів у тканинах, стимуляції великої захисної системи, проявляє імуномодулюючий ефект [7]. Тіотріазолін має здатність запобігати пошкодженню гепатоцитів і стимулювати їх здатність до відновлення [7,8]. У серцевому м'язі препарат гальмує окислення, перешкоджає розвитку некрозу. Паралельно поліпшується

плинність крові, що полегшує обмін речовин у тканинах. Застосовують Тіотріазолін також у складі комплексної терапії захворювань серця: інфарктів міокарда, постінфарктного кардіосклерозу, порушень серцевого ритму, стенокардії напруження і спокою [12]. Промисловість України випускає нині різноманітні лікарські форми як Тіотріазоліну, так і його фіксованих комбінацій [11]. Тому велику цікавість становить розробка нових методик аналізу Тіотріазоліну [14].

#### Мета роботи

Розробка методики визначення технологічних домішок у субстанції Тіотріазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії.

#### Матеріали і методи дослідження

Велику увагу нині приділяють новим фізико-хімічним методам досліджень лікарських засобів, високоефективній рідинній хроматографії [10]. Опрацьовали як уже існуючі методики визначення технологічних домішок (технологічні домішки – це напівпродукти синтезу і побічні продукти. Ці домішки є специфічними для кожної субстанції і залежать від технологічного процесу) в

субстанції Тіотриазоліну (метод тонкошарової хроматографії), так і розроблено новий метод визначення зазначених домішок (високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)) [2,3,4].

### Результати та їх обговорення

Завод-виробник проводить визначення технологічних домішок у субстанції Тіотриазоліну методом тонкошарової хроматографії згідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ, 1.2, 2.2.27) [3,4,13,14]. Технологічними домішками в субстанції Тіотриазолін є ацетилтіосемікарбазид, тіосемікарбазид та 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон. Для здійснення досліджень використано 5 серій субстанції Тіотриазоліну, надані заводом-виробником та НВО «Фарматрон», зокрема 511211, 471211, 100112, 660312, 670312.

Опрацьовано діючу методику, включену в існуючі методики контролю якості (МКЯ) на субстанцію Тіотриазолін. Дослідження проводили з використанням наданих для порівняння фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ). Крім того, розробили методику якісного та кількісного визначення технологічних домішок методом ВЕРХ, дослідження здійснено спільно з фахівцями ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України».

### Методика

**Випробуваний розчин.** 0,100 г субстанції поміщають у мірну колбу місткістю 10,0 мл, розчиняють у 6 мл 96% спирту, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

**Розчин порівняння (а).** 0,010 г ФСЗ 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 80 мл 96% спирту, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

25 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу

місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину 96% спиртом до мітки і перемішують.

Розчин використовують одразу після приготування.

**Розчин порівняння (б).** 0,010 г ФСЗ ацетилтіосемікарбазиду поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 80 мл 96% спирту Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки і перемішують.

25 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину 96% спиртом Р до мітки і перемішують.

Розчин використовують одразу після приготування.

На лінію старту хроматографічної пластинки «Сорбфіл ПТСХ-АФ-В», розміром 10X15 см наносять 10 мкл (100 мкг) випробуваного розчину, 10 мкл (0,5 мкг) розчину порівняння (а), 10 мкл (0,5 мкг) розчину порівняння (б) та в одну точку наносять 10 мкл (100 мкг) випробуваного розчину, 10 мкл (0,5 мкг) розчину порівняння (а) і 10 мкл (0,5 мкг) розчину порівняння (б) (суміш для перевірки придатності хроматографічної системи). Пластинку сушать на повітрі протягом 5 хв, потім поміщають у камеру із сумішшю розчинників вода Р – ацетон Р (2:50) та хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників пройде близько 12 см від лінії старту, пластинку виймають з камери, сушать на повітрі протягом 15 хв і поміщають на 10 хв до йодної камери.

На хроматограмі випробуваного розчину, крім основної плями на старті, допускається наявність додаткових плям, розташованих на рівні плям на хроматографі розчину порівняння (а) та розчину порівняння (б) і не перевищуючих їх за величиною та інтенсивністю забарвлення (не більше 0,5% 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону і не більше 0,5% ацетилтіосемікарбазиду).

Результати аналізу вважали вірогідними, бо виконувались вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»: на хроматограмі суміші для перевірки придатності хроматографічної системи виявлені плями чітко діляться. Результати аналізу подано на *рис. 1*.

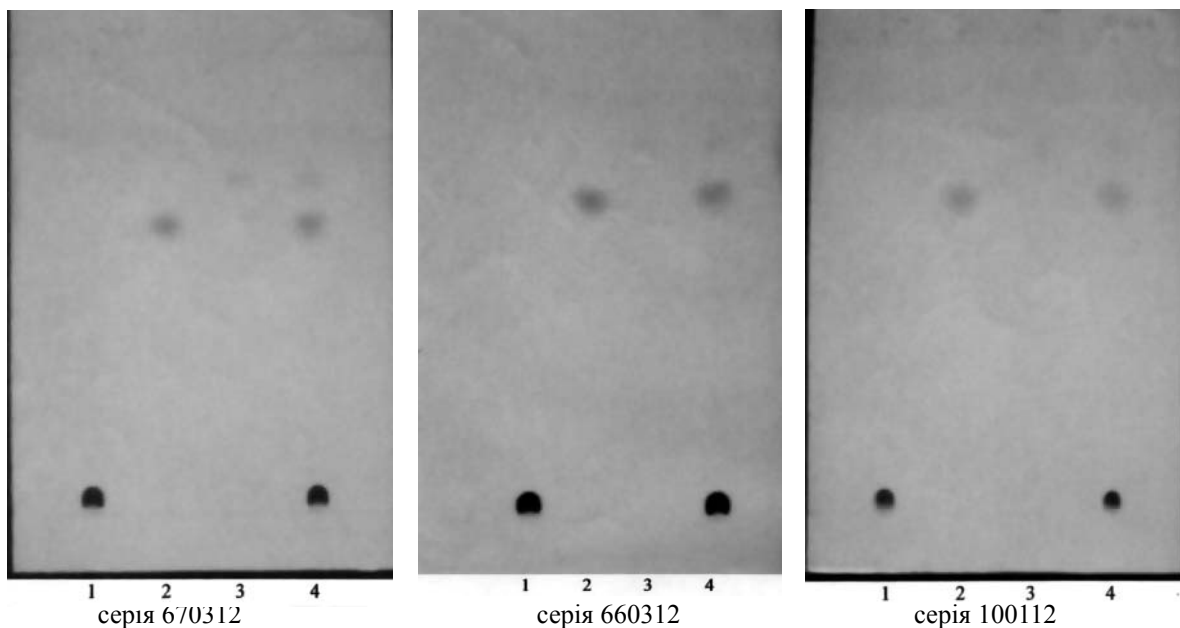


Рис. 1. Визначення технологічних домішок у досліджуваних серіях Тіотриазоліну.

Примітка: 1. Тіотриазолін; 2. Ацетилтіосемікарбазид; 3. 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіон; 4. Придатність хроматографічної системи.



Треба зауважити, що зазначена методика визначення технологічних домішок у субстанції Тіотріазоліну методом ТШХ має наступні недоліки:

- обмежена розподільна здатність через порівняно невелику довжину розподільної зони;
- велика похибка при кількісних визначеннях, зумовлена суб'єктивними факторами;
- мала вибірковість;
- велика залежність кількісного результату від умов дослідження: відносної вологості, температури, а також наявності забруднюючих речовин у повітрі.

Також метод ТШХ не дозволяє визначати не ідентифіковані домішки в субстанціях та лікарських формах, які можуть бути наявні в мінімальній кількості. Тому запропоновано та розроблено методику визначення технологічних домішок у субстанції Тіотріазоліну методом вискоєфективної рідинної хроматографії [9]. Для аналізу використано 5 серій субстанції Тіотріазоліну: 511211, 471211, 100112, 660312, 670312.

Працювали за методикою, розробленою сумісно з фахівцями ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України».

Експериментально дібрано умови для визначення технологічних домішок методом ВЕРХ: об'єм проби; час утримання; колонка; склад рухомої фази та її швидкість; аналітична довжина хвилі детектора.

Визначення технологічних домішок проводили за наступних умов:

- Колонка Prontosil C18, 4.6\*250 mm, діаметр частинок 5 мкм;
- Елюент: 10% метанолу – 90% фосфатного буфера, що містить 0,68 г/л дигідрофосфату калію та фосфорну кислоту (рН 3);
- Швидкість рухомої фази: 1 мл/хв;
- Аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм;
- Об'єм проби, що вводиться: 20 мкл.

#### Виготовлення розчинів

**Випробувані розчини.** Близько 0,01 г (точна наважка) випробуваного зразка Тіотріазоліну поміщають у мірну колбу на 10 мл, розчиняють у 5 мл елюенту та доводять об'єм розчину елюентом до мітки. Отримують розчини з концентрацією 1 мг/мл.

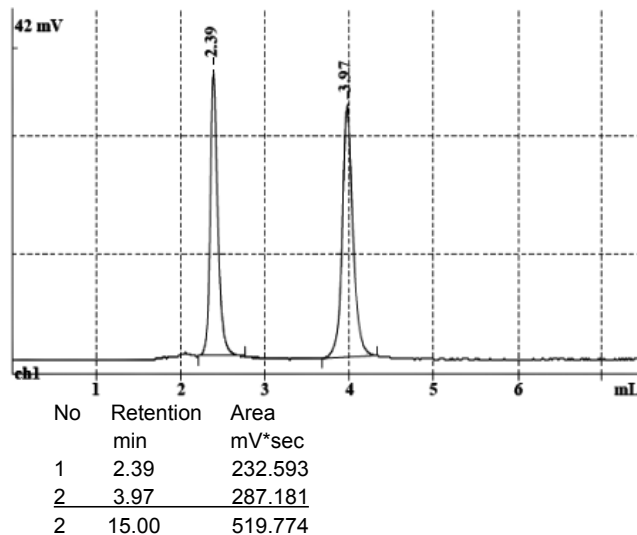
**Розчин порівняння (А).** 0,01 г 3-метил-1,2,4-тріазолілтіону та 0,01 г ацетилтіосемікарбазиду поміщають у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у 50 мл води і доводять до мітки водою.

**Розчин порівняння (В).** 0,5 мл розчину порівняння (А) поміщають у мірну колбу на 10 мл і доводять до мітки водою. Отримують розчин із вмістом технологічних домішок по 0,005 мг/мл (0,5% від вмісту основної речовини у випробуваних розчинах).

**Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи.** 0,01 г ФСЗ Тіотріазоліну поміщають у мірну колбу на 10 мл, розчиняють у 5 мл елюента, додають 0,5 мл розчину порівняння (А) і доводять до мітки елюентом. Отримують розчин із вмістом основної речовини 1 мг/мл і технологічних домішок по 0,005 мг/мл (0,5% від вмісту основної речовини).

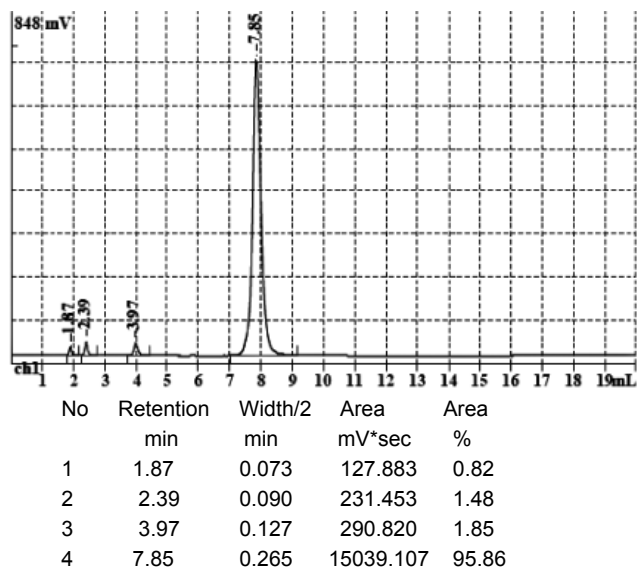
#### Проведення аналізів

Хроматографували випробуваний розчин Тіотріазоліну, розчин порівняння (В) і розчин для перевірки придатності хроматографічної системи, отримуючи не менше трьох хроматограм. Хроматограму розчину порівняння В наведено на *рис. 2*.



*Рис. 2.* Хроматограма розчину порівняння (В).

Хроматограму розчину для перевірки придатності хроматографічної системи наведено на *рис. 3*.



*Рис. 3.* Хроматограма розчину для перевірки придатності хроматографічної системи.

Утримуваний об'єм Тіотріазоліну складає близько 8 хв (у вигляді 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти).

Утримуваний об'єм технологічних домішок складає:

- близько 2,4 хв – піки ацетилтіосемікарбазиду і тіосемікарбазиду (часи утримування збігаються);
- близько 4 хв – пік 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіону.

Хроматограму фармакопейних стандартних зразків наведено на *рис. 4*.

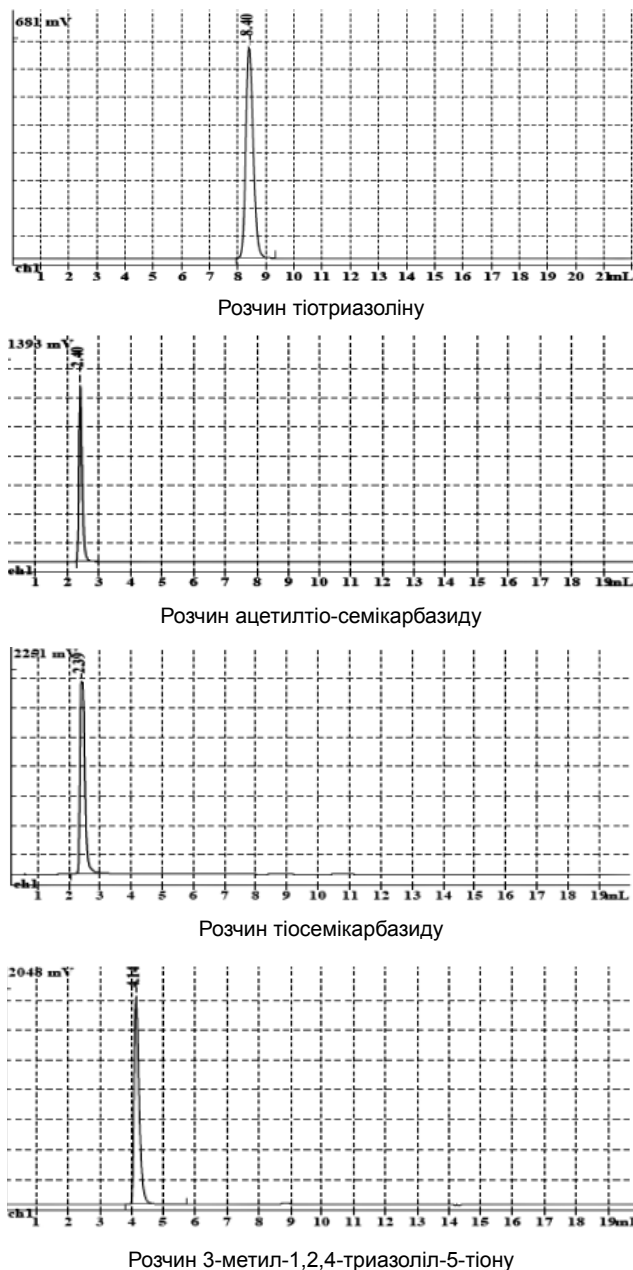
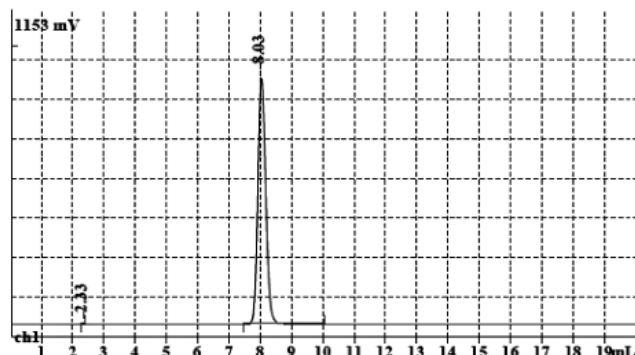


Рис. 4. Хроматограми фармакопейних стандартних зразків та технологічних домішок.

Результати хроматографічного визначення технологічних домішок у зразках Тіотриазоліну методом ВЕРХ та отримані хроматограми наведено на прикладі серії 670312 (рис. 5).



No	Retention min	Area mV*sec	Area %
1	2.32	1.267	0.01
2	8.03	17224.691	99.99
2	30.00	17225.958	100.00

Рис. 5. Хроматограма Тіотриазоліну серії 670312.

Після проведення аналізів зазначених серій встановлено, що всі досліджені серії відповідають вимогам ДФУ за показником «Технологічні домішки». Встановлено, що сумарна кількість у досліджених зразках не перевищує 0,04 %, а ДФУ регламентує граничний вміст технологічних домішок у межах 1%, в серії 670322, що наведена на рис. 5, вміст технологічних домішок складає 0,01%. Невизначених домішок у досліджуваних зразках не виявлено. Все зазначене дає змогу вважати, що розроблена методика є достовірною та відтворюваною.

### Висновки

1. Розроблена нова високочутлива, об'єктивна та достовірна методика визначення технологічних домішок методом високоефективної рідинної хроматографії.
2. Розроблену методику запропоновано для введення до МКЯ та буде введена до неї при перереєстрації субстанції Тіотриазоліну.

### Список літератури

1. Волошин Н.А. Тиотриазолін, тиоцетам, тиодарон в практиці врача / Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина І.Н. – Запоріжжя: ЗГМУ, 2008. – 224 с.
2. Георгиевский Г.В. Определение примесей в отечественных субстанциях производных 1,2,4-триазола методом ВЭЖХ / Георгиевский Г.В. // Фармаком. – 2009. – №2.
3. Державна Фармакопея України: Перше видання / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1 вид. – Х.: РІРЕГ, 2001.
4. Державна Фармакопея України: Доповнення 1 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
5. Мазур І.А. Тиотриазолін / Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С. – Запоріжжя, Львів: Наутилус, 2005. – 156 с.
6. Мазур І.А. Метаболитотропные препараты / Мазур І.А., Чекман І.С., Беленичев І.Ф. – Запоріжжя, 2007. – 309 с.
7. Мазур І.А. Тиотриазолін, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / Мазур І.А., Волошин Н.А., Визир В.А., Беленичев І.Ф. – Запоріжжя: Печатный мир, 2011. – 303 с.
8. Метаболические кардиопротекторы / Визир В.А., Волошин Н.А., Мазур І.А., Беленичев І.Ф. – Запоріжжя, 2006. – 34 с.
9. Шату В.Д. Высокоэффективная жидкостная хроматография – Рига: Зинатне, 1988 – 390 с.
10. Adamovics J.A. Chromatographic analysis of pharmaceuticals / Adamovics J.A. – New York: MarselDekker, 1997.
11. Cardoni A. Insight into cytoprotection with metabolic agents / Cardoni A., Pasini E. // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 40–48.

12. *Ihor Belenichev* Effect of the Spin Trapping Compound PBN and Thiotriazoline on the Outcome from Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats / *Ihor Belenichev, Sergej Pavlov, Elena Sokolik, Ivan Mazur, Nina Buhtiyarova, Lyudmila Kucherenko*. // *Molecular Pharmacology*. – 2010. – Vol. 1, Issue 3. – С. 90–95.
13. *Roman I. Zubatyuk*. Crystal. Molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / *Roman I. Zubatyuk, Svetlana V. Shichkina, Ivan A. Mazur* // *Struct. Chem.* – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.
14. *Svetlana V. Shichkina*. Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl) acetate / *Svetlana V. Shichkina, Roman I. Zubatyuk, Ivan A. Mazur* // *Crystal Struct. Communications*. – 2009. – Vol. C65. – P. o24–o26.
- 

**Відомості про авторів:**

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Ващенко В.В., к. хім. н., ст. науковий співробітник інституту НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Моряк З.Б., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Портна О.О., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Шаповалова Л.І., начальник ЦЗЛДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Авраменко М.О., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Парнюк Н.В., студентка 5 курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ

Хромильова О.В., асистент каф. фарм. хімії ЗДМУ.

Шабельник К.П., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

---

Надійшла в редакцію 08.01.2013 р.

С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова

## Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** ксантини, синтез, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

Розроблено препаративну методику отримання S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

**Синтез и физико-химические свойства S-замещенных производных 3-бензил-8-метил-7-[(4-фенил-5-тио-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]ксантина**

С.В. Левич, А.С. Шкода, Е.В. Александрова

Разработана препаративная методика получения S-замещенных производных 3-бензил-8-метил-7-[(4-фенил-5-тио-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]ксантина, структура которых подтверждена данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

**Ключевые слова:** ксантины, синтез, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

**Synthesis and physico-chemical properties of S-substituted derivatives of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4Н-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthines**

S.V. Levich, A.S. Shkoda, K.V. Alexandrova

The preparative methodic of obtaining of S-substituted derivatives of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4Н-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthines was developed. The structure of synthesised compounds was proved by elemental analysis, NMR-spectroscopy and mass-spectrometry data.

**Key words:** xanthines, synthesis, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.

Одним із напрямків пошуку нових лікарських субстанцій є синтез біологічно активних сполук, які мають структурну спорідненість до природних фізіологічно активних речовин, що певною мірою зумовлює широкий спектр їх біологічної дії та порівняно низький рівень токсичності.

У зв'язку з цим, актуальним є напрямок хімічної модифікації молекул природних гетероциклів шляхом введення відомих фармакофорів [1–3].

Похідні ксантину, що містять метильний радикал у третьому положенні, та похідні 1,2,4-тріазолу широко застосовуються у якості високоєфективних препаратів з антиоксидантною, кардіопротективною, коронаролітичною, діуретичною, антиагрегаційною, ноотропною, антимікробною та іншими видами дії [4–6]. Одним із шляхів поєднання в одній молекулі фрагментів цих двох гетероциклічних структур є надбудова 1,2,4-тріазольного циклу за наявності в боковому ланцюзі ксантинового синтону (в положеннях 1, 3, 7 або 8) карбоксильної групи, що після перетворень стає фундаментом майбутньої циклізації.

### Мета роботи

Розробка синтетичних підходів до отримання нових, не описаних раніше S-заміщених 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

### Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (розчинник DMSO-d<sub>6</sub> або DMSO-d<sub>6</sub> + CDCl<sub>4</sub>, внутрішній стандарт – TMC). Мас-спектри зняті на спектрометрі GC-MS Varian 1200L (70 eV).

*n*-Пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (2)

До 0,01 моль 3-бензил-8-метилксантину **1** додають 15 мл ДМФА та 0,011 моль натрій гідрокарбонату, нагрівають протягом 15 хв. Після цього додають 0,011 моль *n*-пропілового естеру хлорооцтової кислоти та кип'ятять протягом 2 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, виливають в 50 мл води. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C та перекристалізують з *n*-пропанолу.

Гідрозид 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (3)

Суспензію 0,01 моль сполуки **2** у 30 мл етанолу нагрівають 10 хв, додають 5 мл гідразиногідрату. Утворюється істинний розчин, який кип'ятять протягом 30 хв. Після охолодження в осад випадають кристали гідрозиду (3), які відфільтровують, промивають водою, сушать при 80–85°C та перекристалізують з етанолу.

2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-*N*-[(фенілкарбамотіол)аміно]-ацетамід (4)

0,01 моль сполуки **3** розчиняють в 100 мл суміші діоксан-вода (2:1) при нагріванні. До розчину додають 3 мл фенілізотіоціанату та кип'ятять протягом 15 хв. Після охолодження утворюються білий осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 80–85°C і перекристалізують з етанолу.

3-Бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантин (5)

0,005 моль сполуки **4** розчиняють в 25 мл 0,25 М NaOH та кип'ятять протягом 1 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують і нейтралізують сульфатною кислотою до рН = 4. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C та перекристалізують з етанолу.

S-заміщенні похідні 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину (6a, b)

До нагрітої суміші 0,01 моль сполуки **5** з 45 мл 0,25 М водного розчину NaOH додають суміш 0,011 моль алкілюючого реагенту в 45 мл *i*-пропілового спирту та кип'ятять протягом 1 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, фільтрат охолоджують і виливають у воду. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C та перекристалізують з етанолу.

2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатна кислота (6c)

Метод А. До нагрітої суміші 0,01 моль сполуки **5** з 45 мл 0,5 М водного розчину NaOH додають суміш 0,011 моль алкілюючого реагенту в 45 мл *i*-пропілового спирту та кип'ятять протягом 1 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, фільтрат охолоджують, виливають у воду та сульфатною кислотою доводять рН до 4. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C і переосаджують з водного розчину натрій гідрокарбонату.

Метод Б. До 0,01 моль сполуки **6b** додають 0,011 моль натрій гідроксиду в 100 мл води та кип'ятять протягом 2 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують і нейтралізують сульфатною кислотою до рН = 4. Утворений осад відфільтровують, промивають водою та сушать при 80°C.

Солі 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти (7a,b)

До 0,001 моль кислоти додають 5 мл води та 0,001 моль відповідного аміну та нагрівають до повного розчинення. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад відповідної солі, його відфільтровують, промивають ацетоном і сушать при 80–85°C.

### Результати та їх обговорення

У якості вихідної молекули використано 3-бензил-8-метилксантин **1** [7], взаємодією якого з *n*-пропіловим естером хлорооцтової кислоти здійснено синтез відпо-

відного естеру 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти **2** (схема 1).

У ПМР-спектрі сполуки **2** відсутній сигнал NH-групи імідазольного фрагменту, натомість з'являються сигнали протонів N<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>-групи (синглет) при 5,12 м.ч., а також метильної та метиленових груп естерного залишку у вигляді двох триплетів при 4,06 м.ч. та при 0,89 м.ч. та одного мультиплету при 1,57 м.ч. відповідно. Також фіксується однопротонний синглет урацильного (N<sup>1</sup>-H) фрагменту в слабкому полі при 11,19 м.ч. Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним розщепленням в області 7,52–7,08 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць. Також зафіксовано синглети протонів метиленової N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub> (5,07 м.ч.) та метильної C<sup>8</sup>-CH<sub>3</sub> груп (2,34 м.ч.) відповідної інтенсивності (табл. 1).

У подальшій роботі естер **2** використано для отримання гідразиду **3** (схема 1).

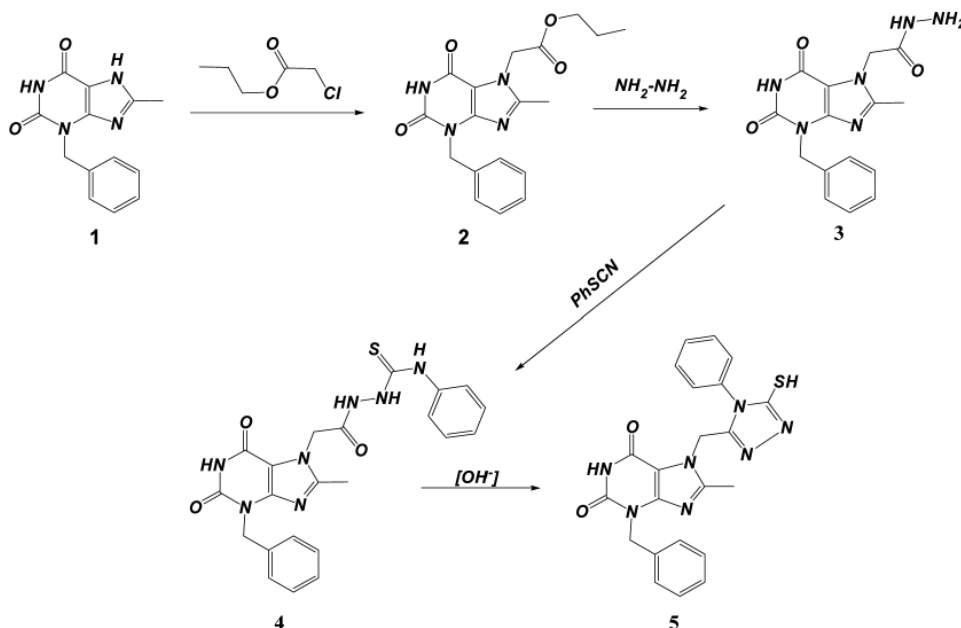
У ПМР-спектрі сполуки **3** відсутні сигнали метиленових груп естерного залишку, натомість фіксуються протони груп NH-N та N-NH<sub>2</sub> гідразидної групи у вигляді двох поширених синглетів при 9,36 м.ч. та 4,52 м.ч. відповідно (табл. 1).

Нетривалим кип'ятінням гідразиду **3** з фенілізотіоціанатом у середовищі водного діоксану отримано 2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-N-[(фенілкарбамотіоїл)аміно]ацетамід **4**, циклізація якого в розчині лугу призводить до утворення 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину **5** (схема 1).

У ПМР-спектрі сполуки **4** фіксуються сигнали протонів у вигляді слабкопольних синглетів чотирьох NH-груп при 11,24 м.ч., 10,49 м.ч., 9,73 м.ч. та 9,36 м.ч. Інтенсивність мультиплету ароматичних протонів порівняно зі сполукою **3** збільшується до 10 одиниць (рис. 1). Реєструються також всі інші сигнали у відповідних областях (табл. 1).

У ПМР-спектрі сполуки **5** порівняно зі сполукою **4** зникають сигнали протонів NH-груп тіосемікарбазидного фрагмента, натомість з'являється інтенсивний синглет при 13,89 м.ч., що відповідає резонансному сигналу протона SH-групи (рис. 2). Реєструються також всі сигнали у відповідних областях (табл. 1).

Схема 1



## Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Емпірична формула	T <sub>плт</sub> , °C	Вирахувано, %	Знайдено, %	Вихід, %	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
2	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	165-7	C, 60,66; H, 5,66; N, 15,72	C, 60,96; H, 5,96; N, 16,02	76	11,19 (1H, c, N <sup>1</sup> H); 7,52-7,08 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5,12 (2H, c, N <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub> ); 5,07 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ); 4,06 (2H, т, O-CH <sub>2</sub> ; J = 6,59 Гц); 2,34 (3H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub> ); 1,57 (2H, м, O-C-CH <sub>2</sub> ; J = 7,14 Гц); 0,89 (3H, т, CH <sub>3</sub> ; J = 7,506 Гц)
3	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	>300	C, 54,87; H, 4,91; N, 25,60	C, 55,17; H, 4,61; N, 25,30	84	11,12 (1H, c, N <sup>1</sup> H); 9,36 (1H, c, NH); 7,46-7,12 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5,12 (2H, c, N <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub> ); 4,98 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ); 4,52 (2H, c, NH <sub>2</sub> -N); 2,35 (3H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub> )
4	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S	218-9	C, 57,01; H, 4,57; N, 21,15; S, 6,92	C, 56,71; H, 4,87; N, 20,85; S, 7,22	88	11,24 (1H, c, N <sup>1</sup> H); 10,49 (1H, c, CONH); 9,73 (1H, c, CSNH); 9,36 (1H, c, NH); 7,62-7,41 (3H, д, CH <sub>аром</sub> ; J = 7,69 Гц); 7,39-7,22 (6H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7,21-7,05 (1H, т, CH <sub>аром</sub> ; J = 7,50 Гц); 5,16 (2H, c, N <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub> ); 5,02 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ); 2,41 (3H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub> )
5	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	>300	C, 59,31; H, 4,30; N, 22,01; S, 7,20	C, 59,01; H, 4,60; N, 21,71; S, 6,90	96	13,89 (1H, c, SH); 11,11 (1H, c, N <sup>1</sup> H); 7,57-7,33 (5H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7,31-7,09 (5H, м, CH <sub>аром</sub> ); 5,36 (2H, c, N <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub> ); 5,02 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ); 2,31 (3H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub> )
6a	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S	231-2	C, 63,93; H, 4,47; N, 17,40; S, 5,69	C, 64,23; H, 4,17; N, 17,10; S, 5,99	81	11,14 (1H, c, N <sup>1</sup> H); 8,02-7,88 (2H, д, CH <sub>аром</sub> ; J = 7,17 Гц); 7,73-7,58 (1H, т, CH <sub>аром</sub> ; J = 7,17 Гц); 7,58-7,37 (7H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7,37-7,09 (5H, м, CH <sub>аром</sub> ); 5,52 (2H, c, N <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub> ); 5,02 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ); 4,81 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 2,33 (3H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub> )
6b	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S	170-1	C, 59,44; H, 4,99; N, 17,97; S, 5,88	C, 59,14; H, 5,29; N, 18,27; S, 5,58	80,5	11,02 (1H, c, N <sup>1</sup> H); 7,67-7,38 (5H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7,36-7,01 (5H, м, CH <sub>аром</sub> ); 5,51 (2H, c, N <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub> ); 5,02 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ); 4,02 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 3,98 (2H, т, O-CH <sub>2</sub> ; J = 6,41 Гц); 2,37 (3H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub> ); 1,52 (2H, м, O-C-CH <sub>2</sub> ; J = 7,147 Гц); 0,80 (3H, т, CH <sub>3</sub> ; J = 7,506 Гц)
6c	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S	241-2	C, 57,25; H, 4,20; N, 19,47; S, 6,37	C, 57,55; H, 4,50; N, 19,17; S, 6,67	87	13,21 (1H, c, OH); 11,15 (1H, c, N <sup>1</sup> H); 7,54-7,35 (5H, м, CH <sub>аром</sub> ); 7,34-7,30 (1H, т, CH <sub>аром</sub> ; J = 2,01 Гц); 7,30-7,26 (3H, д, CH <sub>аром</sub> ; 2,38 Гц); 7,26-7,19 (1H, т, CH <sub>аром</sub> ; 2,93 Гц); 5,29 (2H, c, N <sup>7</sup> -CH <sub>2</sub> ); 5,02 (2H, c, N <sup>3</sup> -CH <sub>2</sub> ); 4,32 (2H, c, S-CH <sub>2</sub> ); 2,33 (3H, c, C <sup>8</sup> -CH <sub>3</sub> )
7a	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S	208-9	C, 55,31; H, 5,00; N, 19,85; S, 5,68	C, 55,01; H, 5,30; N, 19,65; S, 5,18	79	—
7b	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>5</sub> S	216-7	C, 56,94; H, 5,12; N, 18,97; S, 5,43	C, 56,64; H, 5,32; N, 18,77; S, 5,53	77	—

З метою остаточного доказу будови синтезованих сполук досліджено поведінку 2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-N-[(фенілкарбамо-тіол)аміно]ацетоміду (4) та 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-

іл)метил]ксантину (5) під дією електронного удару.

У мас-спектрі сполуки 4 не реєструється пік молекулярного іона, який відповідав би бруто-формулі C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, проте фіксуються іони з m/z 370 [M - C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N]<sup>+</sup> та m/z 93 [M

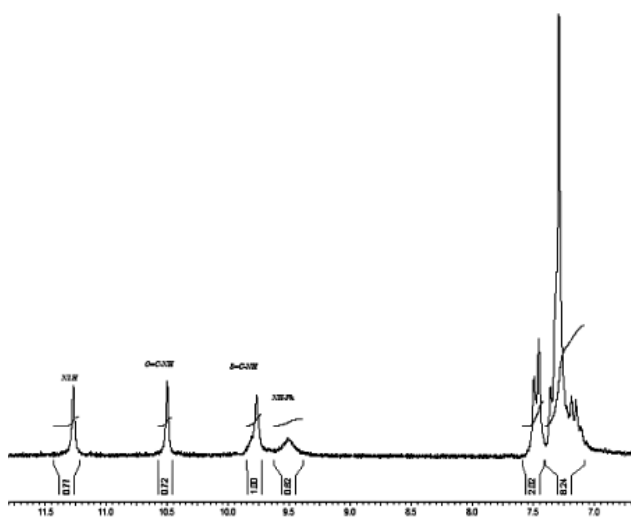


Рис. 1. Фрагмент ПМР-спектра сполуки 4.

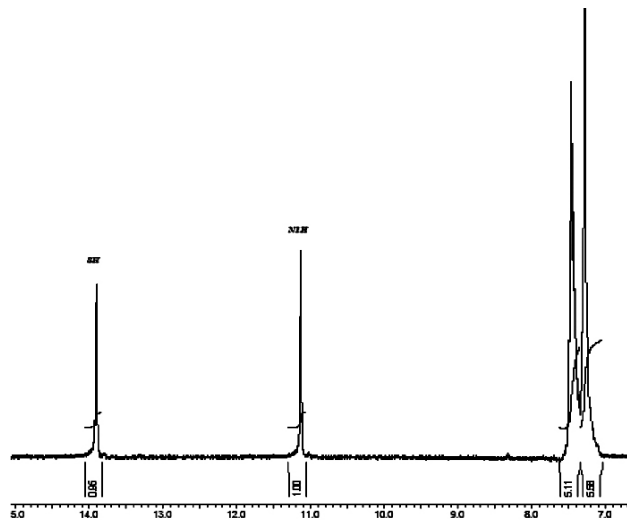
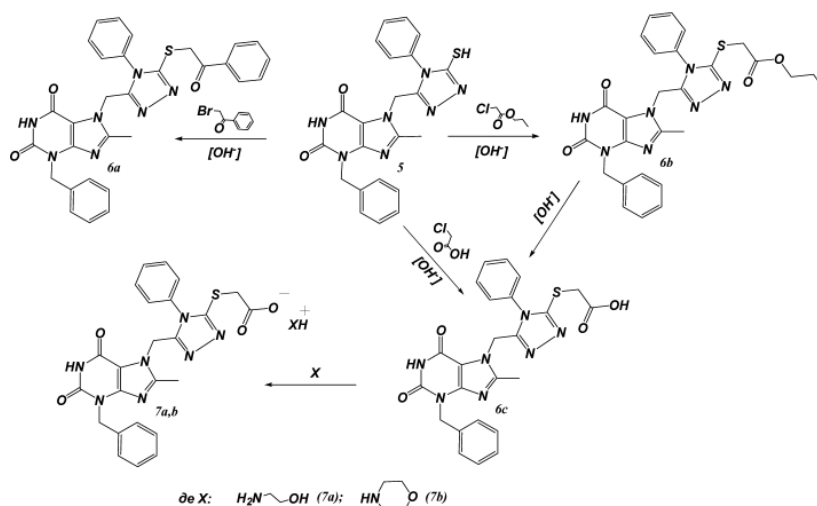


Рис. 2. Фрагмент ПМР-спектра сполуки 5.







На схемі 4 також показано, що кислоти **6c** отримано як алкілюванням 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину (**5a**), так і гідролізом пропілового естеру 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти (**6b**).

Слід зазначити, що сумарний вихід двостадійного синтезу 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти (**6c**) становив 70%. Це перевищує вихід прямої взаємодії з хлороацетатною кислотою (вихід 62%), що, на нашу думку, можна пояснити появою конкурентного нуклеофілу – іонізованної карбоксильної групи.

У ПМР-спектрах сполук **6a-c** зафіксовано зникнення сигналу SH-групи триазольного залишку, натомість фіксуються протони метилонового фрагмента молекул. Також наявні всі інші резонансні сигнали (табл. 1).

З джерел спеціалізованої літератури відомо про ви-

соку біологічну активність солей 5-R-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатних кислот [8–10].

Тому отримано водорозчинні солі **7a,b** нагріванням сполуки **6c** у водному середовищі з моноетаноламіном і морфоліном відповідно.

Предикція імовірних видів біологічної активності для синтезованих речовин за допомогою програми PASS C&T [11] показала, що превалюючими для них є протизапальна, антимікробна та кардіопротективна дії ( $\text{Pa} \geq 0,65$ ).

#### Висновки

Розроблено препаративні методи синтезу 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину та його карбонільвмісних S-заміщених.

Синтезовані водорозчинні солі 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти.

Будову отриманих сполук беззаперечно доведено даними елементного аналізу, ПМР- та мас-спектрів.

#### Список літератури

1. Синтез та деякі перетворення 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоросипропілксантинів. / О.С. Шкода, М.І. Романенко, К.В. Александрова [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. XXII, №2. – С. 142–147.
2. Глушков Р.Г. Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков // Хим. фарм. журнал. – Москва. – 2011. – №9. – С. 3–7.
3. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2011. – Випуск XXIV, №2. – С. 104–108.
4. Маковик Ю.В. Синтез, перетворення, протимікробна та протигрибкова активність у ряді 5-(піридин-3-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Маковик Ю.В., Книш Є.Г., Панасенко О.І. // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, №2. – С. 95–98.
5. Noninvasive limb remote ischemic preconditioning contributes neuroprotective effects via activation of adenosine A1 receptor and redox status after transient focal cerebral ischemia in rats / Hu S, Dong H, Zhang H [etc.] // Brain Res. – 2012. – № 1459. – P. 81–90.
6. Синтез и антиоксидантная активность новых производных 1,2,4-триазолов / Аветисян А.А., Баджиян С.А., Малакян М.Г. [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – №10. – С. 33–59.
7. Левіч С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-бензил-8-метилксантину / Левіч С.В., Шкода О.С., Александрова К.В. // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, №5 (додаток). – С. 175–178.
8. Пат. 87184 Україна, С07D 249/12, С07D 401/02 А61К 31/4196. Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатної кислоти, що виявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активність / Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г., Маковик Ю.В., Куліш С.М., Гоцуля А.С., Іздеський В.Й., Киричко Б.П., Мисик О.Г. – Заявл. 02.08.2007; Опубл. 25.06.2009, Бюл. №12.
9. Пат. 50811 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196. Похідні 1,2,4-тріазолу, що мають антирадикальну, антиоксидантну дію та антигіпоксичну активність на моделі гіпоксії замкненого простору / Книш Є.Г., Панасенко О.І., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г. – Заявл. 21.12.09; опубл. 25.06.10, Бюл. № 12.
10. Тиотриазолін / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] – Львов: Наутилус, 2005. – 156 с.
11. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>

#### Відомості про авторів:

Левіч С. В., аспірант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Александрова К. В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Шкода О. С., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 19.11.2012 р.

Л.М. Мосула

## Синтез нових неконденсованих систем з бензотіазольним фрагментом у положенні 5 тіазолідинового циклу

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

**Ключові слова:** синтез, 4-тіазолідони, бензотіазольний фрагмент, спектроскопія ПМР.

На основі реакцій конденсації, ацилювання та алкілювання отримано групу нових, не описаних у спеціалізованій літературі 4-тіазолідонів з бензотіазольним фрагментом у 5 положенні для фармакологічного скринінгу. Структуру синтезованих сполук підтверджено методом спектроскопії ПМР.

**Синтез новых неконденсированных систем с бензотиазольным фрагментом в положении 5 тиазолидинового цикла**  
Л.М. Мосула

На основе реакций конденсации, ацилирования и алкилирования получена группа новых, не описанных в специализированной литературе, 4-тиазолидонов с бензотиазольным фрагментом в 5 положении для фармакологического скрининга. Структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР.

**Ключевые слова:** синтез, 4-тиазолидоны, бензотиазольный фрагмент, спектроскопия ПМР.

**Synthesis of the novel, non-condensed systems with benzothiazole fragment at positon 5 of thiazolidone ring.**

L.M. Mosula

Based on the reactions of condensation, acylation and alkylation new 4-thiazolidone-based derivatives with benzothiazole moiety in the position 5 have been synthesized for pharmacological screening. The structures of synthesized compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

**Key words:** synthesis, 4-thiazolidones, benzothiazole moiety, NMR spectroscopy.

Синтез нових неконденсованих систем на основі 4-тіазолідонів з бензотіазольним фрагментом у положенні 5 базового гетероциклу є перспективним напрямком пошуку біологічно активних сполук. Поєднання двох фармакологічно привабливих гетероциклів, характерних широким спектром біологічної дії (від антимікробної до протипухлинної), може зумовити синергичний ефект, а саме потенціювання відомих активностей, і появу нових профілів фармакології зазначених гетероциклічних систем.

### Мета роботи

Дослідити синтетичні шляхи введення бензотіазольного фрагменту в 5 положення 4-тіазолідинового циклу і вивчити спектральні характеристики синтезованих сполук.

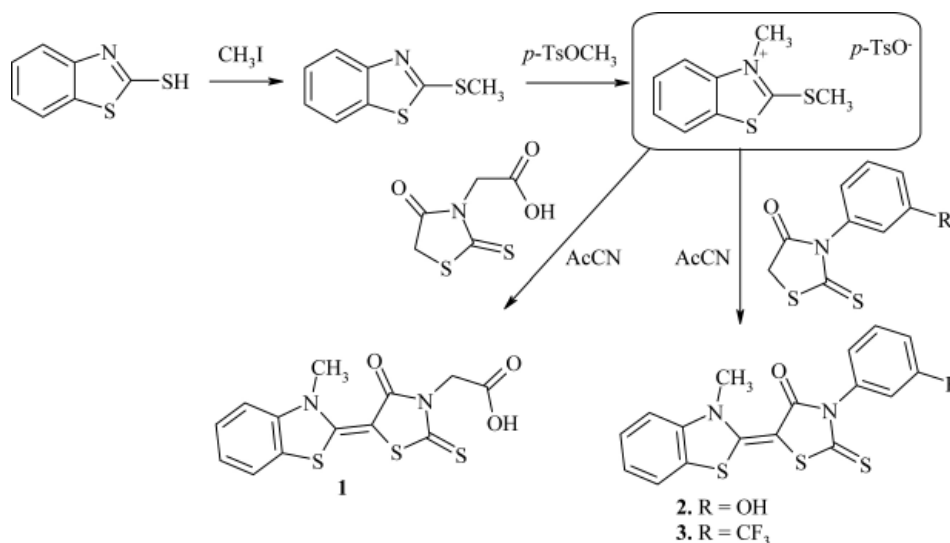
### Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження здійснено з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Склад і структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

### Результати та їх обговорення

Одним з підходів до синтезу 5-гетерилзаміщених роданінів є отримання мероціанінових барвників, що є перспективними об'єктами для досліджень у галузі сучасної медичної хімії як потенційні протималарійні та протипухлинні лікарські засоби [1]. На основі відомого синтетичного підходу здійснено синтез 5-(3-метил-3H-бензотіазол-2-іліден)-3-арил(алкіл)-2-тіоксо-4-тіазолідонів **1-3** (схема 1).

Схема 1



Як вихідні метиленактивні сполуки використано похідні роданіну, зокрема 3-арил-2-тіоксо-4-тіазолідони та роданін-3-оцтову кислоту. На основі каптаксу (2-меркаптобензтіазолу) попередньо отримано 2-метилкаптакс, який у реакції з *n*-толуолсульфонатом утворює диметилзаміщену тіазолієву сіль як *in situ*-інтермедіат у конденсації з похідними роданіну. Синтез 5-(3-метил-3*H*-бензтіазол-2-іліден)-3-арил(алкіл)-2-тіоксо-4-тіазолідонів (**1-3**) проведено в середовищі безводного ацетонітрилу за наявності триетиламіну. Очистку сполук проводили перекристалізацією з суміші ДМФА–етанол (1:2).

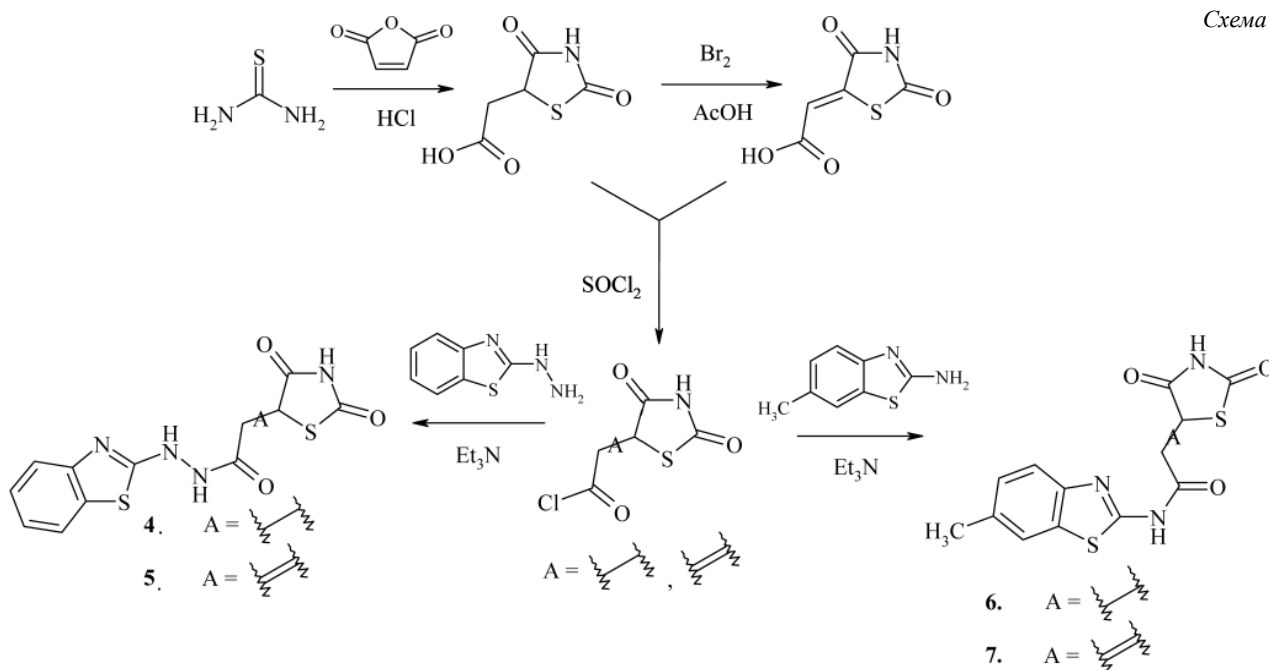
У спектрі ПМР похідного **3** субспектр бензотіазольного фрагмента частково накладається на сигнали 3-CF<sub>3</sub>-фенільного залишку, за винятком двох характеристичних триплетів при 7,34 і 7,52 м.ч. Наведене вище зумовлює утворення складного мультиплету при 7,64-7,94 м.ч., який за кривою інтегральної інтенсивності відповідає 6 протонам. Сигнал N-CH<sub>3</sub> утворює синглет при 4,02 м.ч.

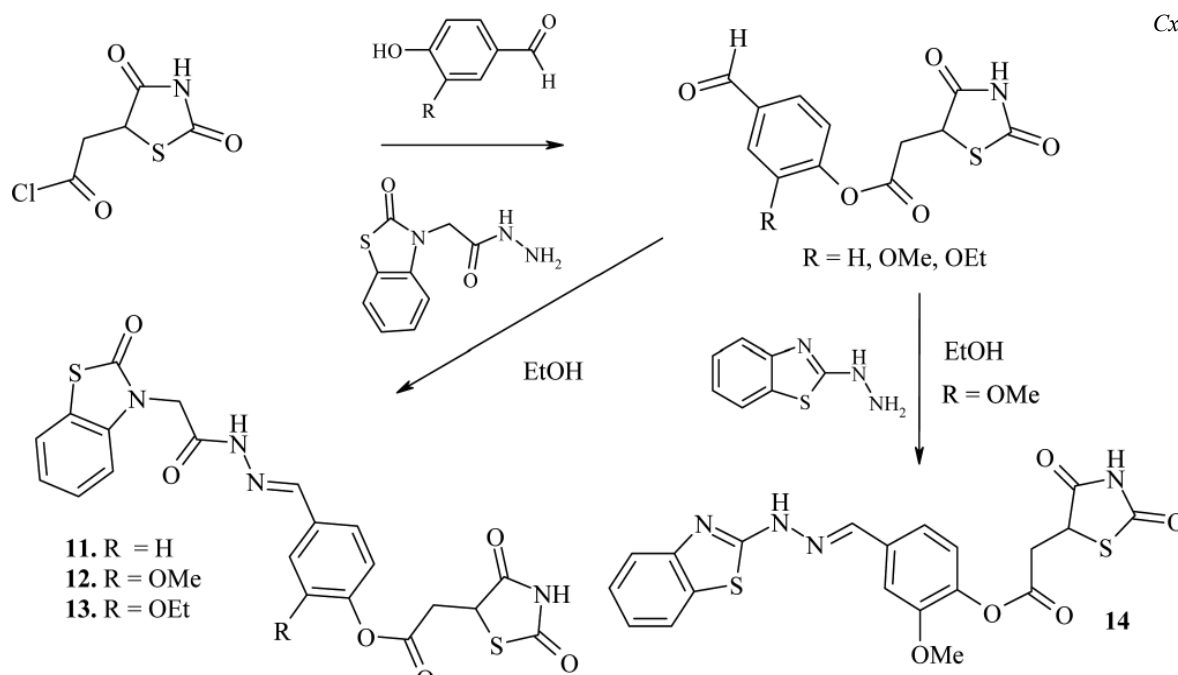
Пошук нових високоактивних сполук серед амідів 2,4-

тіазолідиндіон-5-карбонових кислот є перспективним і обґрунтованим не тільки біологічною активністю базової структури, але й можливістю її хімічної оптимізації [2]. Попередні дослідження дозволили виділити ряд сполук з протипухлинною активністю серед амідів названих кислот з тіазольним фрагментом у молекулі [3, 4]. Враховуючи зазначене, здійснено синтез нових гідразидів та амідів з бензотіазольним фрагментом (схема 2).

Для реалізації запланованих перетворень використано хлорангідриди 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот, які отримані за відомими методами [5]. При взаємодії зазначених реагентів з 2-гідразинобензотіазолом чи 6-метил-2-амінобензотіазолом отримано цільові продукти **4-7**. Реакцію проводили в середовищі безводного діоксану за наявності еквімолярної кількості триетиламіну.

Сполуку **6** апробовано в реакціях алкілювання з арилхлорацетамидами у середовищі етанолу за наявності еквімолярної кількості гідроксиду калію. У результаті реакції отримано нові діаміди 2,4-тіазолідиндіон-3,5-діоцтової кислоти **8-10** згідно схеми 3.





Наступним напрямком синтезу похідних 2,4-тіазолідиндіонів з бензотіазольним фрагментом у молекулах став синтез 2-оксобензотіазол-3-іл-ацетил- та бензотіазол-2-ілгідрозонів (схема 4).

Вихідними речовинами були гідрозид 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти чи 2-гідразинобензотіазол та 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіди, отримано взаємодією хлорангідриду 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти з *n*-оксибензальдегідом, ваніліном і 3-етокси-4-оксибензальдегідом в умовах модифікованої реакції Шоттена-Баумана [6,7]. При взаємодії наведених амінопохідних та оксизаміщених бензальдегідів у середовищі етанолу отримано ряд нових неконденсованих гетероциклічних систем з тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами 11–14.

Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР знімали на приладі «Varian VXR-300», розчинник DMSO- $D_6$ , стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваням ( $\pm 0,3\%$ ).

*5-(3-Метил-3Н-бензотіазол-2-іліден)-3-арил(алкіл)-2-тіоксо-4-тіазолідони (1-3).*

Суміш 0,02 моль метилтіобензотіазолу, 0,03 моль *n*-толуолсульфонату в 20 мл анізолу нагрівають при температурі 120°C протягом 4 год, потім охолоджують і додають 0,02 моль похідного роданіну, 0,035 моль тріетиламіну крапельно та 50 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, отриманий осад відфільтровують, промивають ацетонітрилом і перекристалізують з суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука 1. Вихід 57%. Т.топл. 262–264°C.

Сполука 2. Вихід 62%. Т.топл. >290°C.

Сполука 3. Вихід 64%. Т.топл. >290°C.

*Бензотіазоліаміди та бензотіазолігідрозиди 2,4-тіазолідиндіон-5-алканкарбонових кислот(4-7)*

До розчину 0,005 моль 2-гідразинобензотіазолу чи 6-метил-2-амінобензотіазолу та 0,005 моль тріетиламіну в 10 мл діоксану додають 0,005 моль хлорангідриду відповідної 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонової кислоти у 5 мл діоксану і залишають на 30 хв. Потім додають 50 мл води і відфільтровують отриманий продукт. Очистку проводять шляхом перекристалізації з суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука 4. Вихід 67%. Т.топл. 226–228°C. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3,16дд (1H,  $CH_2$ ,  $J_{AB} = 17,4$  Гц,  $J_{AX} = 7,5$  Гц,  $J_{BX} = 5,1$  Гц); 3,72дд (1H,  $CH_2$ ); 4,79м (1H, CH); 7,36т, 7,44т, 7,77д, 8,01д (4H,  $C_6H_4$ ); 11,58с (1H, NH), 12,10шс (2H, 2\*NH).

Сполука 5. Вихід 79%. Т.топл. >240°C.

Сполука 6. Вихід 71%. Т.топл. 266–268°C. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2,39с (3H,  $CH_3$ ), 3,19дд (1H,  $CH_2$ ,  $J_{AB} = 17,6$  Гц,  $J_{AX} = 7,3$  Гц,  $J_{BX} = 5,2$  Гц), 3,74дд (1H,  $CH_2$ ), 4,81м (1H, CH), 7,26д (1H,  $J = 8,4$  Гц, 5-H), 7,68д (1H,  $J = 8,0$  Гц, 4-H), 7,72с (1H, 7-H), 10,65с (1H, NH), 12,02с (1H, NH).

Сполука 7. Вихід 82%. Т.топл. >240°C. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2,37с (3H,  $CH_3$ ), 7,25д (1H,  $J = 8,4$  Гц, 5-H), 7,64д (1H,  $J = 8,0$  Гц, 4-H), 7,74с (1H, 7-H), 7,35с (1H, =CH), 10,68с (1H, NH), 11,95с (1H, NH).

*2-(2,4-Діоксо-3-арилкарбамоїлметилтіазолідин-5-іл)-N-(6-метилбензотіазоліл-2)-ацетаміди (8-10)*

До розчину 0,005 моль сполуки 6 у 10 мл етанолу додають 0,0055 моль гідроксиду калію в 5 мл етанолу, перемішують і додають 0,0055 моль відповідного арилхлорацетаміду і 5 мл ДМФА. Реакційну суміш кип'ятять протягом 5 год, заливають водою, фільтрують отриманий продукт. Очистку проводять шляхом перекристалізації зі суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука 8. Вихід 69%. Т.топл. 236–238°C.

Сполука **9**. Вихід 73%. Т.топл. >220°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,3бс (3H, CH<sub>3</sub>), 3,84с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3,16дд (1H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 17,6 Гц, J<sub>AX</sub> = 7,3 Гц, J<sub>BX</sub> = 5,2 Гц), 3,72дд (1H, CH<sub>2</sub>), 4,52с (2H, COCH<sub>2</sub>), 4,79м (1H, CH), 7,00д, 7,55д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,8 Гц), 7,25д, 7,64д, 7,74с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 10,69с (1H, NH), 10,95с (1H, NH).

Сполука **10**. Вихід 63%. Т.топл. >220°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1,31т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,39с (3H, CH<sub>3</sub>), 3,21дд (1H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 17,9 Гц, J<sub>AX</sub> = 7,1 Гц, J<sub>BX</sub> = 5,0 Гц), 3,69дд (1H, CH<sub>2</sub>), 4,30кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4,50с (2H, COCH<sub>2</sub>), 4,75м (1H, CH), 7,28д, 7,62д, 7,77с (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,69д, 7,94д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,7 Гц), 10,75с (1H, NH), 10,92с (1H, NH).

(2-Оксобензотіазол-3-іл-ацетил)гідрозони 2,4-тіазолідиндіон-заміщених бензальдегідів (11-14)

По 0,05 моль гідрозиду 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти та відповідного 2,4-тіазолідиндіон-заміщеного бензальдегіду поміщають у колбу, додають 30 мл етанолу і кип'ячать протягом 3 год. Осад відфільтровують і перекристалізують з суміші ДМФА–етанол (1:2).

Сполука **11**. Вихід 85%. Т.топл. 150-152°C.

Сполука **12**. Вихід 81%. Т.топл. 136-138°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,35дд (1H, CH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 17,6 Гц, J<sub>AX</sub> = 8,8 Гц, J<sub>BX</sub> = 3,9 Гц); 3,40дд (1H, CH<sub>2</sub>); 3,82с (3H, OCH<sub>3</sub>); 4,78м (1H, CH); 5,18с (2H, COCH<sub>2</sub>); 7,14-7,23м, 7,30-7,40м, 7,52с, 7,67д (7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8,04с (1H, =CH), 11,87с (1H, NH), 11,96с (1H, NH).

Сполука **13**. Вихід 79%. Т.топл. 142-144°C.

Сполука **14**. Вихід 89%. Т.топл. 132-134°C.

#### Висновки

При взаємодії отриманої *in situ* тіазолієвої солі метилкаптаксу з похідними роданіну здійснено синтез нових 5-(3-метил-3H-бензотіазол-2-іліден)-2-тіоксо-4-тіазолідонів.

На основі 2-гідразинобензотіазолу та 6-метил-2-амінобензотіазолу синтезовано відповідні гідрозиди та амід 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот. Сполуку **6** апробовано в реакціях алкілювання з ароматичними 2-хлорацетамідами, що дозволило отримати ряд діамідів 2,4-тіазолідиндіон-3,5-діоцтової кислоти.

Показано, що ацилоксибензальдегіди 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти легко реагують з гідрозидом 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти та 2-гідразинобензотіазолом, що дозволило отримати нові похідні 2,4-тіазолідиндіону з бензотіазольним фрагментом у боковому ланцюзі.

Структуру синтезованих сполук та інтерпретацію проведених хімічних досліджень підтверджено методом спектроскопії ПМР. У спектрах ПМР спостерігають сигнали всіх протонів молекул з характерною мультиплетністю та особливостями сигналів для похідних 2,4-тіазолідиндіон-5-карбонових кислот з бензотіазольним фрагментом у молекулах.

#### Список літератури

1. Rhodacyanine Dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity / K. Takasu, H. Inoue, H.-S. Kim [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 45, № 5. – P. 995–998.
2. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Р. Б. Лесик. – Львів, 2004. – 40 с.
4. Мосула Л.М. Синтез та біологічна активність похідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом у молекулах: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Л. М. Мосула. – Львів, 2010. – 20 с.
5. 2,4-Діоксотіазолідин-5-ацетатна кислота та її амідні – перспективні синтони для створення комбінаторних бібліотек біологічно активних сполук / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, С.М. Голота [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2001. – №5. – С. 57–63.
6. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідрозонів бензотіазол-2-тіоацетатних кислот. / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–58.
7. Титце Л. Препаративная органическая химия; [пер. с нем.] / Л. Титце, Т. Айхер. – М.: Мир, 1999. – 704 с. – (Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории).

#### Відомості про авторів:

Мосула Л.М., к. фарм. н., доц. каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського

Надійшла в редакцію 27.11.2012 р.



М.І. Романенко<sup>1</sup>, О.Ю. Черчесова<sup>1</sup>, О.О. Мартинюк<sup>1</sup>, О.Б. Рябицький<sup>2</sup>, С.О. Васюк<sup>1</sup>, А.С. Коржова<sup>1</sup>

## Синтез, спектральні та стереохімічні властивості бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси) пропілтеофілініл-8-тіооцтової кислоти

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Хімічна компанія «Сполука», м. Київ

**Ключові слова:** синтез, бензиліденгідрозиди, ІЧ-спектрофотометрія, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

Розроблено прості лабораторні методи синтезу не описаних раніше бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіооцтової кислоти – потенційних антиоксидантів. Вивчено їх спектральні та фізико-хімічні характеристики.

**Синтез, спектральные и стереохимические свойства бензильденгидразидов 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропилтеофиллинил-8-тиоуксусной кислоты**

*Н.И. Романенко, А.Ю. Черчесова, О.Д. Мартынюк, А.Б. Рябицкий, С.А. Васюк, А.С. Коржова*

Разработаны простые лабораторные методы синтеза ранее не описанных бензильденгидразидов 7-β-гидрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропилтеофиллинил-8-тиоуксусной кислоты – потенциальных антиоксидантов. Изучены их спектральные и физико-химические характеристики.

**Ключевые слова:** синтез, бензильденгидразиды, ИК-спектрофотометрия, ПМР-спектроскопия, мас-спектрометрия.

**Synthesis, spectral and stereochemical properties of 7-β-hydroxy-γ-(*p*-chlorophenoxy)propyl-theophyllinyl-8-tioacetic acid benzyliden hydrazides**

*M.I. Romanenko, O.Yu. Cheresova, O. Martyniuk, A.B. Ryabytskyy, S.O. Vasjuk, A.S. Korzhova*

The simple laboratory methods for synthesis of benzylidenhydrazides 7-β-hydroxy-γ-(*p*-chlorophenoxy)propyltheophyllinyl-8-tioacetic acid – the potential of antioxidants was developed. Spectral and physicochemical characteristics of synthesized compounds were studied.

**Key words:** synthesis, benzylidenhydrazides IR-spectrofotometry, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.

Оскільки раніше [1–6] встановлено, що похідні оксантину, які містять атом сульфуру в бічних ланцюгах положення 7 та 8, виявляють різнобічну фармакологічну дію, продовжили дослідження з пошуку біологічно активних речовин (БАР) на основі 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіоксантинів.

### Мета роботи

Розробити прості лабораторні методи синтезу не описаних раніше бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіооцтової кислоти – потенційних антиоксидантів; вивчити їх спектральні та фізико-хімічні характеристики.

### Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі фірми Bruker Alpha в області 4000–400 см<sup>-1</sup>. ПМР-спектри записували на приладі Bruker SF-400 (розчинник – ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС). Мас-спектри записували на приладі «Varian 1200L», іонізація – електронний удар (70eV) при прямому введенні зразка. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar vario EL cube. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Дані з фізико-хімічних властивостей та елементного аналізу синтезованих сполук (3–10) наведено в таблиці 1.

Синтез 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіооцтової кислоти (2). Суміш 0,02 моль 8-бромпохідного 1, 0,04 моль Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O, 80 мл диметилформаміду кип'яють 2 год, охолоджують, розводять водою. Через 24 год фільтрують, фільтрат підкислюють хлоридною кислотою до рН = 2. Осад, що утворився, відфільтровують,

промивають водою та кристалізують з водного діоксану. Вихід 85,6 %, T<sub>пл</sub> 84–86 °С. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Знайдено, %: С – 48,37; Н – 4,30; N – 14,09; S – 8,06. Розраховано, %: С – 48,42; Н – 4,32; N – 14,12; S – 8,08.

ПМР-спектр (δ-шкала, ДМСО, м. ч.): 13,58 (с, 1H) SH; 6,84 (д, 2H) – CH<sub>аром</sub>; 5,60 (д, 1H) – OH; 4,65–3,83 (м, 5H) – N<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>; 3,39; 3,14 (с, 3H) – NCH<sub>3</sub>.

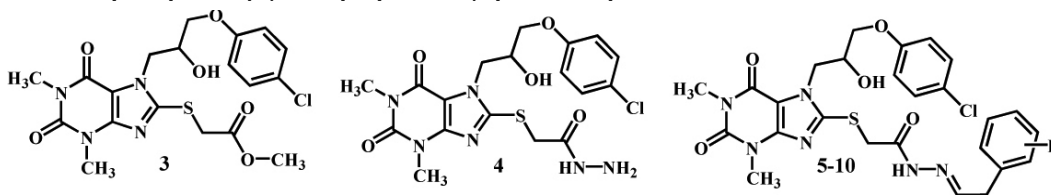
Мас-спектр 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіооцтової кислоти (2) (m/z, %): 396 (10,2) (M<sup>+</sup>), 395 (6,3), 394 (9,0), 364 (13,7), 363 (9,0), 362 (55,8), 269 (26,2), 255 (29,0), 251 (27,0), 226 (9,1), 225 (45,9), 224 (5,5), 223 (18,0), 219 (7,4), 213 (13,1), 212 (21,8), 208 (7,8), 207 (7,7), 194 (5,8), 193 (10,6), 192 (7,7), 181 (17,4), 180 (8,5), 168 (12,4), 167 (23,4), 132 (30,7), 131 (11,2), 130 (14,5), 129 (7,8), 128 (36,4), 127 (15,0), 103 (17,7), 101 (20,1), 100 (14,9), 99 (99,9), 98 (6,8), 86 (16,4), 85 (7,1), 84 (21,5), 83 (46,3), 75 (13,1), 73 (51,7), 72 (6,9), 70 (13,1), 69 (10,8), 68 (11,4), 67 (25,7), 66 (7,5), 58 (5,3), 57 (9,2), 56 (17,1), 55 (8,6), 54 (10,3), 53 (5,0), 44 (5,1), 43 (11,5), 42 (11,3), 41 (26,6), 40 (7,3).

Синтез метилового естеру 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіооцтової кислоти (3) До теплої розчину 0,01 моль 8-тіооцтової кислоти (2), 0,012 моль КОН у суміші 20 мл води та 20 мл пропанолу-2 додають 0,012 моль метилового естеру хлороцтової кислоти та кип'яють протягом 30 хв, охолоджують, додають 20 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з водного діоксану.

Синтез гідрозиду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіооцтової кислоти (4). При нагріванні розчиняють 0,01 моль метилового ефіру 3 у 100 мл пропанолу-2 та додають 0,1 моль гідрозин гідрату. Кип'яють

Таблиця 1

Дані елементного аналізу та фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук похідних 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти



Сполука	R	Тплав., °C	Знайдено, %				Емпірична формула	Вирахувано, %				Вихід, %
			C	H	N	S		C	H	N	S	
3	-	151-152	48,70	4,55	11,96	6,88	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	48,67	4,51	11,95	6,84	81,2
4	-	127-129	46,12	4,53	17,90	6,83	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	46,10	4,51	17,92	6,84	87,6
5	H	164-166	53,90	4,53	15,07	5,77	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	53,91	4,52	15,09	5,76	65,8
6	CH <sub>3</sub> - <i>n</i>	292-294	54,70	4,75	14,70	5,65	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	54,69	4,77	14,72	5,62	64,9
7	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - <i>n</i>	200-201	56,10	5,25	14,00	5,35	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	56,13	5,22	14,03	5,35	78,9
8	OCH <sub>3</sub> - <i>n</i>	286-288	53,20	4,65	14,33	5,47	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	53,19	4,64	14,32	5,46	62,4
9	OCH <sub>3</sub> - <i>m</i>	296-298	53,18	4,66	14,32	5,45	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	53,19	4,64	14,32	5,46	78,6
10	ОН- <i>m</i>	291-292	52,42	4,41	14,65	5,59	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	52,40	4,40	14,67	5,60	75,4

протягом 1 год, фільтрують, розводять водою до 250 мл, осад відфільтровують, промивають водою, висушують.

Мас-спектр гідразиду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**4**) (*m/z*, %): 470 (13,0), 469 (10,9), 468 (39,0) (M<sup>+</sup>), 437 (12,9), 327 (6,6), 269 (32,8), 268 (20,5), 255 (9,6), 253 (10,6), 251 (13,9), 250 (5,5), 226 (16,8), 225 (82,0), 223 (5,1), 219 (8,0), 208 (5,1), 195 (5,6), 194 (10,9), 193 (6,7), 169 (9,1), 168 (10,4), 167 (14,6), 141 (18,4), 140 (17,2), 139 (10,5), 132 (6,7), 130 (7,6), 129 (5,4), 128 (24,6), 127 (10,3), 125 (6,0), 113 (15,8), 112 (6,4), 111 (26,6), 110 (8,8), 109 (18,0), 101 (7,4), 100 (5,6), 99 (44,7), 98 (6,1), 86 (21,3), 85 (8,3), 84 (53,2), 83 (8,7), 82 (10,7), 81 (13,6), 77 (5,6), 75 (5,7), 73 (10,6), 72 (7,0), 68 (5,0), 67 (9,9), 51 (21,7), 50 (5,5), 49 (99,9), 48 (18,3), 47 (39,7), 43 (9,5), 42 (8,6), 41 (10,8).

Синтез бензиліденгідразидів теофілініл-8-тіоцтової кислоти (**5-10**). При нагріванні розчиняють 0,002 моль гідразиду 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-

8-тіоцтової кислоти **4** у суміші 20 мл етилового спирту, 10 мл води, 3 краплі НСl конц. та додають 0,003 моль відповідного ароматичного альдегіду, кип'ячать протягом 10 хв. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, ізопропіловим спиртом, ефіром.

**Результати та їх обговорення**

Для синтезу вихідної сполуки – 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіоцефіліну (**2**) використано метод, оснований на взаємодії 7-заміщеного 8-бромотеофіліну з натрій сульфідом у середовищі диметилформаміду [7] (схема 1). Реакцією 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропіл-8-тіоцефіліну (**2**) з метиловим естером хлороцтової кислоти в середовищі водного пропанолу-2 за наявності еквімолярної кількості лугу отримано метиловий естер 7-β-гідрокси-γ-(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**3**) (схема 1).

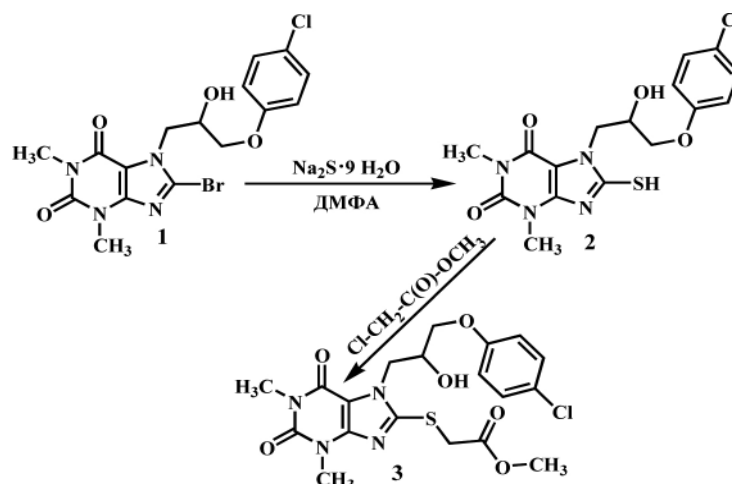
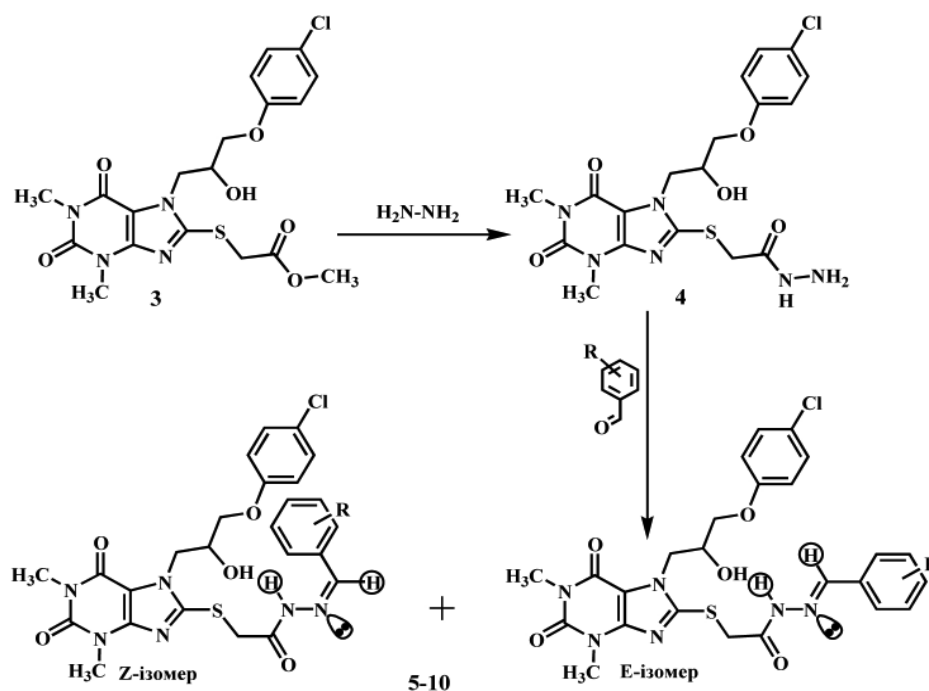


Схема 1





Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук (2-10)

Таблиця 2

Сполука	$\nu$ , $\text{cm}^{-1}$					
	ОН	NH	C=O	C=N	C=C	CH <sub>аром.</sub>
2	3268	–	1693	1635	1594	3054
3	3529	–	1739; 1694	1659	1618	3020
4	3387	3306; 3262	1688	1652	1600	3080
5	3480	3200	1697	1666	1608	3080
6	3360	3180	1705	1645	1598	3060
7	3460; 3380	3178	1694	1651	1608	3062
8	3438	3160	1692	1667	1604	3065
9	3500	3200	1700	1672	1600	3060
10	3405	3240	1686	1657	1598	3040

На основі метилового естеру 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**3**) синтезовано гідрозид і ряд бензиліденгідрозидів зазначеної кислоти за схемою 2.

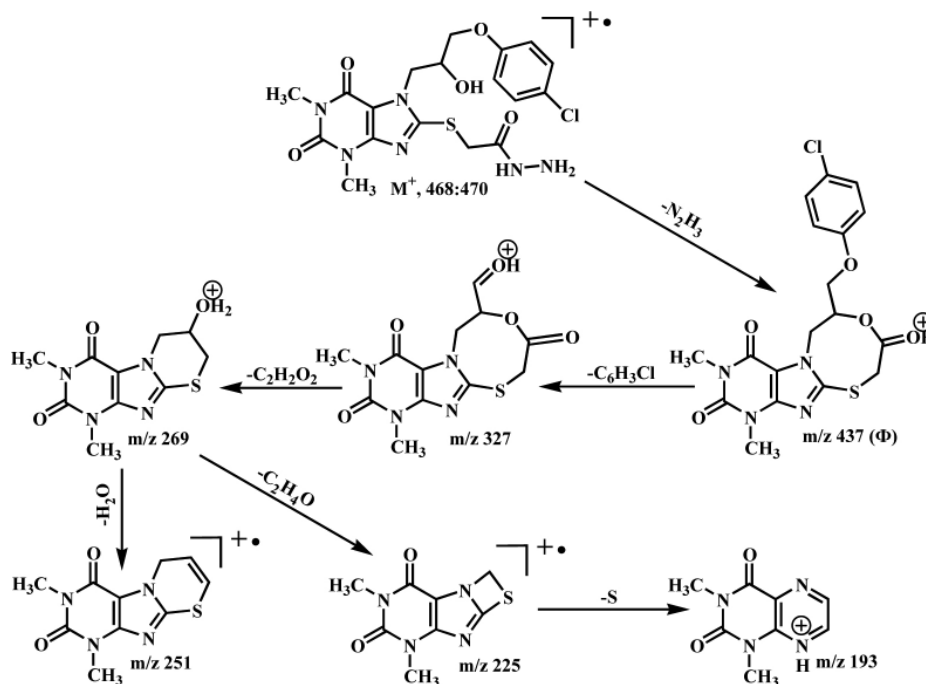
Як показано на схемі 2, короткочасне нагрівання естеру **3** з надлишком гідрозину у пропанолі-2 призводить до утворення гідрозиду 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (**4**). В ІЧ-спектрі гідрозиду **4** відсутня смуга поглинання складно-ефірного карбонілу при  $1740 \text{ cm}^{-1}$ , характерна для спектра вихідного естеру **3**, та фіксуються поширені смуги поглинання валентних коливань асоційованих NH-зв'язків при  $3306 \text{ cm}^{-1}$  та  $3262 \text{ cm}^{-1}$  (табл. 2).

У ПМР-спектрі гідрозиду **4** протон NH-групи гідрозидного фрагменту молекули фіксують у вигляді синглету при 9,1 м.ч., протони NH<sub>2</sub>-групи реєструють в області резонансного поглинання протонів пропільної та метиленової групи, зв'язаної з атомом сульфуру (4,45-3,87 м.ч.). Дані ПМР-спектроскопії наведено у таблиці 3.

У мас-спектрі гідрозиду **4** фіксується пік молекулярного іону з  $m/z$  468:470 (3:1), що відповідає розрахованій молекулярній масі і свідчить про наявність одного атому хлору та парної кількості атомів нітрогену. Первинні процеси розпаду  $M^{+}$  під дією електронного удару наведено на схемі 3.

На першій стадії розпаду відбувається відщеплення гідрозидної групи й утворення ймовірного іону циклічної будови з  $m/z$  437 (Ф), поступова деградація якого дає іони з  $m/z$  327, 269, 251, 225 та 193 з подальшим розпадом урацілової частини молекули.

На основі гідрозиду **4** реакцією з ароматичними альдегідами в середовищі водного етанолу синтезовано не описані раніше заміщені бензиліденгідрозиди теофілініл-8-тіоцтової кислоти (5-10) (схема 2). Аналіз їх ПМР-спектрів (табл. 3) показав, що останні існують у вигляді двох ізомерів Е та Z, про що свідчить подвоєння всіх сигналів протонів. Так, наприклад, у спектрі бензиліденгідрозиду **5** протон NH-групи резонує у вигляді



Таблиця 3

Величини хімічного зсуву протонів у ПМР-спектрах похідних 7-β-гідрокси-γ-(*p*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти

Сполука	δ-шкала, м.ч.						
	N <sup>1</sup> H (с, 1H)	CH=N (с, 1H)	CH <sub>аром.</sub>	OH (1H)	N <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> +SCH <sub>2</sub> (м, 7H)	NCH <sub>3</sub> (с, 3H)	Інші
3	–	–	7,2; 6,87	5,40	4,46-3,93	3,43; 3,22	3,68 (с, 3H)
4	9,1	–	7,31 (д, 2H); 6,92 (д, 2H)	5,55	4,45-3,87 (м, 9H)+NH <sub>2</sub>	3,41; 3,21	–
5	11,70; 11,60	8,18; 7,98	7,75-6,84 (м, 9H)	5,51; 5,49 (д)	4,45-3,8	3,43; 3,38; 3,19; 3,15	–
6	11,59; 11,53	8,14; 7,93	7,6-6,86 (м, 8H)	5,48 (пош.с.)	4,46-3,9	3,43; 3,39 3,20; 3,15	2,35; 2,34 (с, 3H) CH <sub>3</sub>
7	11,62; 11,56	8,16; 7,94	7,65-6,86 (м, 8H)	5,51; 5,49 (д)	4,42-3,92	3,42; 3,39 3,19; 3,15	2,92 (м, 1H) CH; 1,21 (д, 6H) C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
8	11,54; 11,48	8,13; 7,91	7,82-6,86 (м, 8H)	5,48 (пош.с.)	4,48-3,89	3,43; 3,40 3,20; 3,15	3,84; 3,8 (с, 3H) OCH <sub>3</sub>
9	11,69; 11,63	8,15; 7,94	7,38-6,88 (м, 8H)	5,48 (пош.с.)	4,5-3,92	3,43; 3,39 3,20; 3,15	3,8; 3,78 (с, 3H) OCH <sub>3</sub>
10	11,9; 11,55	8,39; 8,27	7,29-6,86 (м, 4H)	5,49 (пош.с.)	4,42-3,92	3,43; 3,39 3,20; 3,16	10,94; 9,96 (с, 1H) OH

двох синглетів при 11,7 м.ч. та 11,6 м.ч. у співвідношенні 1:2, протон бензиліденового залишку, зв'язаний з атомом нітрогену, також утворює два синглети у зазначеному співвідношенні при 8,18 м.ч. та 7,98 м.ч. Ароматичні протони фіксуються у вигляді мультиплетів при 7,68 м.ч. (1H); 7,60 м.ч. (1H); 7,41 м.ч. (3H), 7,27 м.ч. (2H) та 6,9 м.ч. (2H). Протон гідроксигрупи фіксується у вигляді двох дублетів при 5,51 м.ч. та 5,49 м.ч. також у співвідношенні 1:2. Метиленові та метиновий протони фіксуються у вигляді мультиплету інтенсивністю у 7 протонних одиниць в інтервалі 4,45-3,80 м.ч. Метильні протони урацилового залишку також виявляються у вигляді подвійних синглетів при 3,43; 3,38 (3H) – N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>, та 3,19; 3,15 (3H) – N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>, причому інтенсивність слабкого сигналу приблизно

уно у двічі менше за сильнопопулярний сигнал. Здійснення експериментів COSY (рис. 1) та NOESY (рис. 2), які дозволяють реєструвати пряму взаємодію диполів між магнітними ядрами через простір, дозволило встановити, що π-діастереомери іліденгідрозидів утворюються у співвідношенні 2:1 з переважаючою Е-формою, оскільки в цьому випадку ядерний ефект Оверхаузера [8–10] між протонами NH та CH=N виявляється більшою мірою і свідчить про їх близькість у просторі.

Зазначене однозначно підтверджує стереохімічну будову бензиліденгідрозидів 7-β-гідрокси-γ-(*p*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти, що являють собою білі з жовтуватим відтінком кристалічні сполуки, розчинні у діоксані, ДМФА, ДМСО.

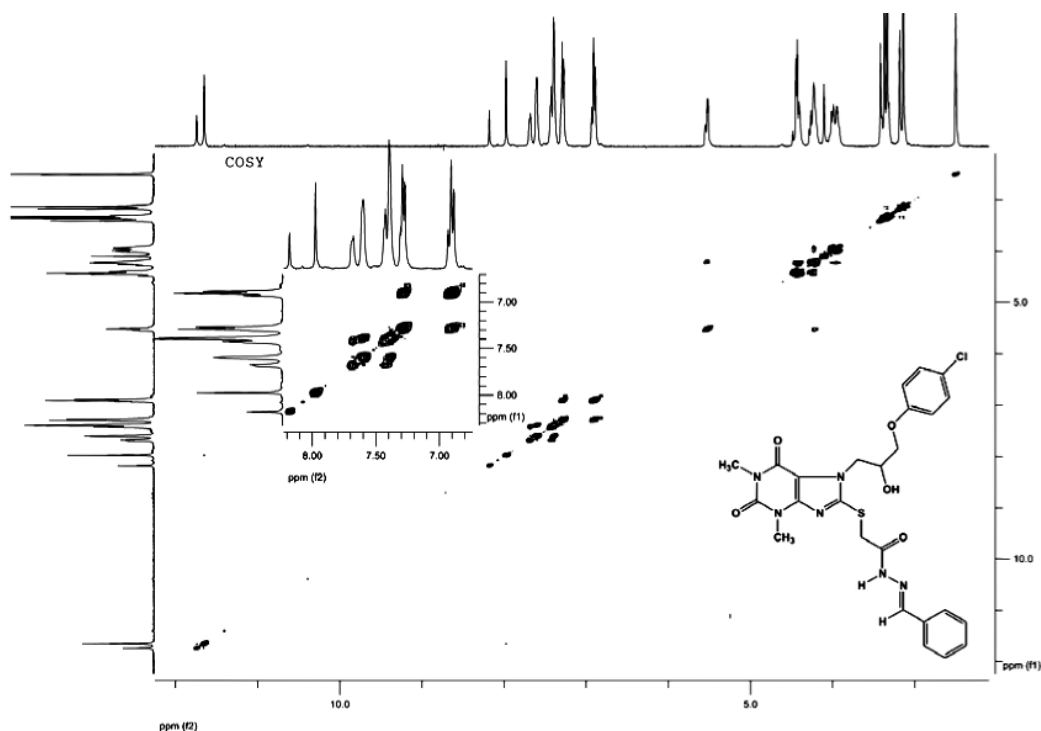


Рис. 1. COSY-спектр бензиліденгідрозиду 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (5).

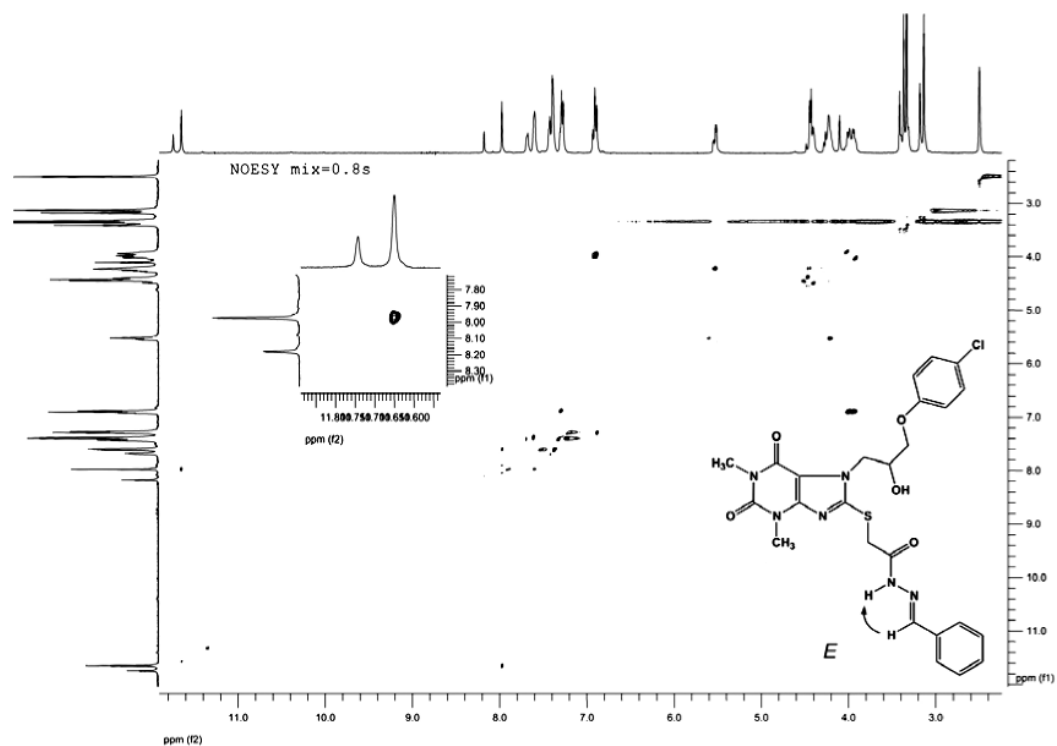


Рис. 2. NOESY-спектр бензиліденгідрозиду 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти (5).

### Висновки

Розроблено прості лабораторні методи синтезу не описаних раніше бензиліденгідрозидів 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти.

За допомогою ПМР-спектроскопії (2D експерименти COSY та NOESY) доведено існування бензиліденгі-

дрозидів у суміші *E*- та *Z*-ізомерів з переважаючою *E*-ізомерною формою.

Синтезовані бензиліденгідрозиди 7- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -(*n*-хлорофенокси)пропілтеофілініл-8-тіоцтової кислоти є перспективним рядом для пошуку сполук з антиоксидантною та антигіпоксичною активністю.

### Список літератури

1. Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / Alaa M. Nayallah, Walid A. Elgaher, Ola I. Salem, Abdel Alim M. Abdel Alim // Arch. Pharm. Res. – Vol. 34, № 1. – 2011. – P. 3–21.
2. Поиск активных соединений среди производных 2-[3-метил-1-этил-7-(диоксоетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, влияющих на систему гемостаза / Ф. Х. Камилов, Г. А. Тимирханова, А. И. Самородова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 254–256.
3. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-R-тіо-7-п-хлоробензилтеофілінів / Л. В. Євсєєва, М. І. Романенко, Н. В. Крісанова, І. Ф. Беленічев // Вісник фармації. – 2009. – № 3 (59). – С. 3–6.
4. Пат. 2223273 Российская Федерация, МПК C07D 473/38 ; A61K 31/522. Производные 1,3-диметил-8-(2-гидроксипропил-1)тиоксантина, проявляющие биологическую активность / А.В. Давлетьярова, Ф.А. Халиуллин, Н.М. Назипов [и др.]. – № 2002122386/04; заявл. 16.08.02; опубл. 10.02.04, Бюл. № 1.
5. Синтез і вивчення діуретичної дії похідних 7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-тіоксантину / О. Ю. Черчесова, М. І. Романенко, Б. А. Самура, А. В. Таран // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, № 2. – С. 41–44.
6. (3-Бензилксантиніл-8)метилтіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрозуючого стресу in vitro / К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтіярова [та ін.] // Запорж. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 137–139.
7. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-S-заміщених 1-п-хлоробензилтеоброміну / Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Л. В. Євсєєва [та ін.] // Запорж. мед. журн. – 2007. – № 6 (45). – С. 125–128.
8. Общая органическая химия / под общ. ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. Т. 1 : Стереохимия, углеводороды, галогеносодержащие соединения / под ред. Дж. Ф. Стоддарта. – М.: Химия, 1981. – 736 с.
9. States D. J. A two-dimensional nuclear Overhauser experiment with pure absorption phase in four quadrants / D. J. States, R. A. Haberkorn, D. J. Ruben // J. Magn. Reson. – 1982. – № 6 (48). – P. 286–292.
10. Дэрроум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований / Э. Дэрроум. – М. : Мир, 1992. – 403 с.

### Відомості про авторів:

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Черчесова О.Ю., аспірант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Мартинюк О.О., лаборант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Рябицький О.Б., аспірант, зав. лабораторії ЯМР хімічної компанії «Сполука».

Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Коржова А.С., к. фарм. н., доцент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 10.09.2012 р.

В.В. Гладышев<sup>1</sup>, Г.К. Кучина<sup>2</sup>, Б.С. Бурлака<sup>1</sup>, И.А. Бирюк<sup>1</sup>

## Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Государственная инспекция по контролю качества лекарственных средств в Днепропетровской области

**Ключевые слова:** дилтиазем, тиксотропность, «механическая стабильность».

Проведены исследования консистентных свойств интраназальной лекарственной формы с дилтиаземом 5% на основе метилцеллюлозного глицерогеля, отобранного в результате биофармацевтических исследований, и его носителя. Реологические свойства характеризуют ее как тиксотропную систему, соответствующую требованиям, предъявляемым к высокоустойчивым мазевым композициям. Незначительные расхождения между реологическими показателями интраназального геля дилтиазема и его основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

### Дослідження реологічних властивостей м'якої назальної лікарської форми ділтіазема

В.В. Гладышев, Г.К. Кучина, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк

Здійснено дослідження консистентних властивостей інтраназальної лікарської форми з ділтіаземом 5% на основі метилцеллюлозного глицерогелю, обраного в результаті біофармацевтичних досліджень, і його носія. Реологічні властивості характеризують її як тиксотропну систему, відповідну до вимог, пропонованих до високостійких мазевих композицій. Незначні розбіжності між реологічними показниками інтраназального гелю ділтіазему і його основи вказують на відсутність взаємодії між діючою речовиною й носієм.

**Ключові слова:** ділтіазем, тиксотропність, «механічна стабільність».

### Research of rheological properties softnasal medicinal form of diltiazem

V.V. Gladyshev, G.K. Kuchina, B.S. Burlaka, I.A. Biruk

Researches of consistency properties of intranasal of medicinal form are conducted with diltiazem 5% on the basis of methylcellulose glycerogel, selected as a result of biopharmaceutical researches and his transmitter. Rheological properties characterize her as a thixotropic system, conforming to the requirements, produced in to high-steady ointments compositions. Insignificant divergences between the reological indexes of intranasal gel of diltiazem and his bases specify on absence of co-operation between an operating matter and transmitter.

**Key words:** diltiazem, thixotropy, «mechanical stability».

Структурно-механические характеристики оказывают заметное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб [1–3].

Удобство и легкость нанесения мази на ткани или слизистую ассоциируется у пациента с теми усилиями, которые он прилагает для распределения на поверхности кожи определенного количества мази. Этот процесс является аналогичным тому, который происходит во время сдвига вязко-пластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое пациентом есть не что иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости и может быть измерено инструментально [4].

В связи с этим, оценка реологических характеристик является важным и неотъемлемым фрагментом исследований по созданию мягких лекарственных форм для дерматологической практики [5,6].

Сотрудники кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, фармако-

технологических и микробиологических исследований предложили состав назальной мягкой лекарственной формы с кардиоселективным блокатором кальциевых каналов дилтиаземом – гель 5% на гидрофильной основе, обеспечивающей его оптимальное высвобождение из назальной лекарственной формы:

Дилтиазем	5,0
Метилцеллюлоза	5,0
Пропиленгликоль	7,5
Глицерин	7,5
Вода очищенная	До 100,0

### Цель работы

Изучение консистентных свойств разработанной интраназальной гелевой композиции дилтиазема для купирования неосложненных гипертензивных кризов, приступов стенокардии напряжения, вазоспастической стенокардии Принцметала, обострения легочной артериальной гипертензии на фоне тахисистолии.

### Материалы и методы исследования

Сравнительное изучение структурно-механических характеристик интраназальной аппликационной лекарственной формы дилтиазема 5% на основе метил-

целлюлозного глицерогеля и его носителя проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством. Для установления консистентных свойств системы навеску мазовой композиции помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса при температуре 20°C. Затем цилиндр вращали в измерительном устройстве при 12 последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени. Разрушение структуры изучаемой системы проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении. На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем [7].

О степени разрешения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», которую вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [8].

Определение количественной оценки течения геля дилтиазема 5% для назального применения проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством путем определения вязкости системы при скоростях сдвига 3,0 и 5,4 с<sup>-1</sup>, соответствующих скорости движения ладони при распределении мягкой лекарственной формы по поверхности кожных покровов и вязкости системы при скоростях сдвига 27,0 и 145,8 с<sup>-1</sup>, воспроизводящих скорость технологической обработки в процессе ее изготовления с дальнейшим расчетом коэффициентов динамического течения системы [9].

#### Результаты и их обсуждение

Установление зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для назального геля с дилтиаземом 5% и его основы показало, что вязкость композиций падает с возрастанием скорости сдвига. Такая зависимость свидетельствует о наличии структуры в изучаемых системах. Результаты определений представлены в *таблице 1* и *2*.

На основании полученных данных установлено, что касательное напряжение сдвига геля интраназального и его носителя возрастает с увеличением скорости деформации.

Таблица 1

**Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе в области изменения напряжений**

Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	63,7	21,2	1312	549,3	0,4
5,4	71,8	13,3	729	387,5	0,5
9	83,2	9,3	437,4	276,1	0,6
16,2	96,4	6,0	243	192,3	0,8
27	102,2	3,8	145,8	149,2	1,0
48,6	115,9	2,4	81	116,0	1,4
81	133,2	1,6	48,6	107,3	2,2
145,8	165,3	1,1	27	97,6	3,6
243	215,8	0,9	16,2	90,1	5,6
437,4	311,7	0,7	9	75,8	8,4
729	428,2	0,6	5,4	63,7	11,8
1312	568,8	0,4	3	57,4	19,1

Таблица 2

**Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости основы геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе в области изменения напряжений**

Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)	Градиент сдвига, Дс <sup>-1</sup>	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па•с)
3	71,8	23,9	1312	549,3	0,4
5,4	84,4	15,6	729	409,3	0,6
9	108,5	12,1	437,4	308,2	0,7
16,2	116,5	7,2	243	233,6	1,0
27	141,2	5,2	145,8	172,8	1,2
48,6	159,6	3,3	81	136,6	1,7
81	184,3	2,3	48,6	113,7	2,3
145,8	228,5	1,6	27	93,6	3,5
243	273,2	1,1	16,2	102,2	6,3
437,4	345,6	0,8	9	94,7	10,6
729	438,5	0,6	5,4	75,8	14,0
1312	568,8	0,4	3	57,4	19,1

Реограммы течения назального геля с дилтиаземом 5% и его носителя представлены на рис. 1 и 2.

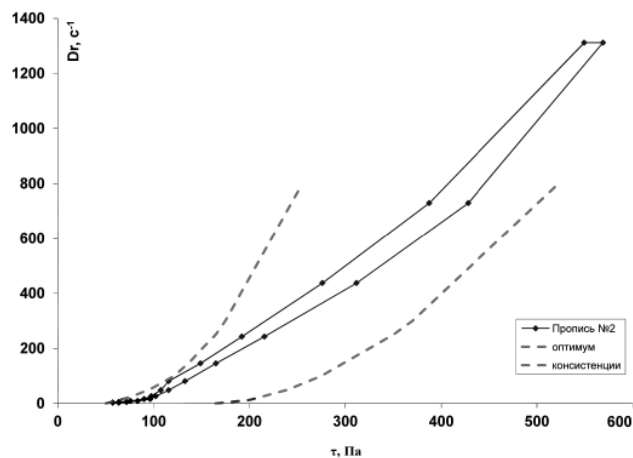


Рис. 1. Реограмма течения геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе.

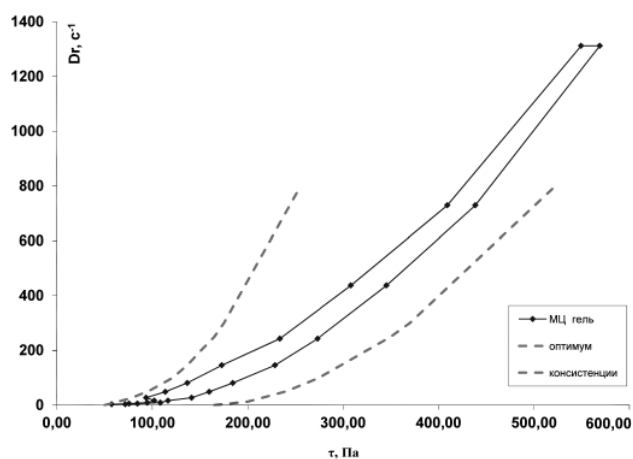


Рис. 2. Реограмма течения носителя геля интраназального с дилтиаземом 5% на гидрофильной основе.

Построенные кривые течения систем свидетельствуют, что оно начинается не мгновенно, а лишь после некоторого приложенного напряжения, необходимого для разрыва элементов структуры. Касательное напряжение плавно возрастает с увеличением скорости деформации до определенных величин. Участок прямой на реограммах соответствует разрушению структуры. В период вновь убывающего напряжения вязкость исследуемых систем постоянно восстанавливается. Это подтверждает пластично-вязкие и тиксотропные свойства геля назального с дилтиаземом 5% и его носителя.

Характерно, что в период убывающего напряжения сдвига восстановление прежней структуры запаздывает.

#### Список литературы

1. Рибачук В.Д. Вивчення реологічних властивостей нової комбінованої мазі для лікування алергічних дерматитів / В.Д. Рибачук, І.В. Трутаєв, І.А. Єгоров // Вісник фармації. – 2005. – №3 (43). – С. 32–34.
2. Гриценко В.І. Розробка математичної моделі реологічних параметрів поліетиленоксидної основи / В.І. Гриценко,

На графике нисходящая ветвь реограммы с восходящей ветвью образуют «петли гистерезиса», что свидетельствует о тиксотропности исследуемых систем [10].

Установлено, что значения «механической стабильности» геля назального с дилтиаземом 5% составляет 1,08, а его основы – 1,4 что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиций, позволяющие обеспечивать полное восстановление их структур после приложенных напряжений, часто возникающих в период технологического процесса изготовления мягких лекарственных форм [7]. Незначительное различие значений «механической стабильности» геля назального с дилтиаземом 5% и его основы свидетельствует об отсутствии взаимодействия между лекарственным веществом и носителем в исследуемой назальной мазевой композиции.

Реограмма течения геля назального с дилтиаземом 5% полностью находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, что свидетельствует о его высоких консистентных свойствах [11].

Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения назальной лекарственной формы дилтиазема ( $Kd_1 = 37,43\%$ ;  $Kd_2 = 70,11\%$ ) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистую оболочку полости носа или во время технологических операций изготовления.

#### Выводы

1. Определено, что консистентные свойства назального геля на гидрофильной основе с дилтиаземом 5% находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение «механической стабильности» (1,1) характеризует систему как исключительно тиксотропную, обеспечивающую ее восстанавливаемость после механических нагрузок, и позволяет прогнозировать стабильность консистентных свойств крема при длительном хранении.

2. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения интраназальной лекарственной формы дилтиазема на основе метилцеллюлозного глицерогеля ( $Kd_1 = 37,43\%$ ;  $Kd_2 = 70,11\%$ ) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на слизистые оболочки или во время технологических операций изготовления.

3. Незначительные расхождения между реологическими показателями интраназального геля дилтиазема и его основы указывают на отсутствие взаимодействия между действующим веществом и носителем.

В.І. Чуєшов, О.А. Рубан // Фармац. Журн. – 2004. – №5. – С. 81–84.

3. Криклива І.О. Вивчення структурно-механічних властивостей нової комбінованої мазі з ксероформом / І.О. Криклива, О.А. Рубан, В.І. Чуєшов // Вісник фармації. – 2002. – №2 (30). – С. 14–16.
4. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И.М.



- Перцев, А.М. Котенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2003. – 288 с.
5. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии парафармацевтических систем / В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, А.А. Бражко [и др.] // Вісник Запорізького державного університету. – 2002. – №1. – С. 158–161.
  6. Дюдюн А.Д. Оптимизация методологии биофармацевтических исследований при разработке технологии мягких лекарственных форм для терапии дерматомикозов / А.Д. Дюдюн, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный // Дерматовенерология, косметология, сексопатология.–2002.–№1–2(5).–С. 13–16.
  7. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: дис. ... доктора фармац. наук : 15.00.01 / Гладышев Виталий Валентинович.– Запорожье, 1997. – 363 с.
  8. Тенцова А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий. – М.: Медицина, 1980. – 191 с.
  9. Гриценко В.І. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з гепарином і метилурацилом: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / В.І. Гриценко. – Харків, 2005. – 129 с.
  10. Тліг Мабрук. Вплив виду основи-носія на структурно-механічні властивості м'якої лікарської форми натрію гіпохлориту для зовнішнього застосування / Мабрук Тліг, В.В. Гладышев // Фармацевтичний часопис. – 2009. –№1. – С. 32–34
  11. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 23 с.

**Сведения об авторах:**

Гладышев В.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.  
Кучина Л.К., зам. начальника Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств в Днепропетровской области.  
Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.  
Бирюк И.А., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 25.12.2012 р.

О.В. Кривов'яз, Ю.О. Томашевська

## Екстемпоральна рецептура зубних паст

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Ключові слова:** зубна паста, екстемпоральні прописи, лікарські речовини.

Розглянуто типові прописи екстемпорально виготовлених зубних паст. Показано перспективність впровадження цієї лікарської форми в аптечне виробництво України. Також вивчено асортимент лікарських речовин у складі стоматологічних м'яких лікарських форм.

### Экстемпоральная рецептура зубных паст

*Е.В. Кривов'яз, Ю.А. Томашевская*

Рассмотрены типовые прописи экстенпорально изготавливаемых зубных паст. Показана перспективность внедрения данной лекарственной формы в аптечное производство Украины. Также изучен ассортимент лекарственных веществ в составе стоматологических мягких лекарственных форм.

**Ключевые слова:** зубная паста, экстенпоральные прописи, лекарственные вещества.

### Extemporaneous formulation of toothpaste

*O.V. Krivov'yaz, J.O. Tomashevskaya*

This article describes typical prescriptions of extemporal tooth pastes. Perspectivity of introduction of this medicinal form in Ukrainian pharmacy manufacture is shown. Assortment of medicinal matters in stomatologic soft medicinal forms is examined.

**Key words:** tooth paste, extemporal prescriptions, medicinal matters.

Широкого розповсюдження набувають нині запальні захворювання пародонта, частка яких у осіб окремих вікових груп становить близько 100% [1,4,5]. Важливе значення для профілактики цієї групи захворювань належить гігієні ротової порожнини, що здійснюється переважно за допомогою зубних порошків, паст та еліксирів [2,3,6].

В екстемпоральній рецептурі ряду країн часто трапляються зубні паста багатокomпонентного складу, приготування яких викликає ряд утруднень, що пов'язані з технологічними причинами, основними з яких є нерозчинність інгредієнтів у воді й основі паста, незмішувальність лікарських і допоміжних речовин, і, як наслідок, агрегативна нестійкість у процесі зберігання. Такі паста містять різні за фізико-хімічними властивостями лікарські речовини, їх виготовлення в умовах аптек потребує застосування особливих технологічних прийомів або введення допоміжних речовин. Тому вивчення й удосконалення екстемпоральної технології зубних паст є актуальною проблемою фармації.

Удосконалення технології м'яких лікарських форм має бути направлене на підвищення хімічної, фізичної,

мікробіологічної стійкості основ і лікарської форми, розробку доступних та об'єктивних методів оцінки якості, удосконалення упаковки, розробку та впровадження засобів малої механізації, розширення асортименту й уніфікацію рецептури.

#### Мета роботи

Вивчення прописів екстемпоральних зубних паст, а також асортименту лікарських речовин, що можуть застосовуватись у технології зубних м'яких лікарських форм.

#### Матеріали і методи дослідження

З метою визначення типових комбінацій лікарських і допоміжних речовин у зубних м'яких лікарських формах виконано аналіз номенклатури екстемпоральних зубних паст, наявних на іноземному фармацевтичному ринку.

#### Результати та їх обговорення

Вивчення структури екстемпоральних прописів м'яких лікарських форм країн Європи, Азії та Америки, в яких розвинене виробництво лікарських форм в умовах аптек, показав, що зубні паста посідають одне з провідних місць. Вибірковий аналіз рецептури екстемпоральних зубних паст дав змогу визначити типові прописи (табл. 1).

Таблиця 1

Структура екстемпоральної рецептури зубних паст

Інгредієнти	Склад №										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кальцію карбонат	39.5%	45.7%			35.5%				50%		
Кальцію фосфат двозаміщений			42.5%	26.6%							
Натрію фосфат однозаміщений нерозчинний				26.6%							
Алюмінію гідроксид мікрокристалічний					42.5						
Алюмінію оксид					2		55%				
Кальцію фосфат тризаміщений						4.3			26.67		
Силікагель дегідратований									14.0%		
Силікааерогель									7.5%		

Продовження таблиці 1

Кальцію пірофосфат											39%
Вода	32.5%	14.4	28.35	32.5	24.5	20.20	22.0		15.40	24.85	25
Гліцерин	20%	28.2	25	20.2	28		20	5.74	45.40	20	10
Пропіленгліколь						2.26					
Сорбітол								67.82			20
Камедь	0.4%			1.4							
Крохмаль		7.0%				31.40					
Екстракт ірландського моху			1.45								
Трагакант					0.50	0.11			0.96	1.0	
Сполуки натрію							1.0	0.60			1.0
Мила	6.3%				1.63						
SLS		1.2	2	1.1	1.0		1.50	1.26	2.89	2.50	2.5
Коригенти запаху	1.2	1.3	6.6	1.6	0.7	0.80	0.90	1.20	0.58	1.00	1.1
Цукор	0.1%		0.1		0.05				0.10	0.10	
Натрію бензоат		2.2									
Метилпарабен					0.1						
Магнію гідроксид						3.80					
Розчин натрію гідроксиду 30 %								0.31			
Амонію фосфат двозаміщений									5.0		
Сечовина – 100									3.0		
Хлорофіл										0.30	
Натрію пірофосфат										0.25	
Олова фторид											0.40
Олова пірофосфат											1.00

Таблиця 2

**Діючі речовини в зубних лікарських формах**

Група	Найменування	Фармакологічна дія
Сполуки амоніаку	Сечовина, двозаміщений амонію фосфат	Запобігання впливу карбогідратів на зниження рН зубних бляшок Зниження кислотоутворення Зниження кількості бактерій
Похідні хлорофілу	Водорозчинні хлорофіліни	Запобігання розвитку карієсу та гінгівіту
β-лактамі антибіотики	Пеніцилін	Запобігання кислотоутворенню
Антиферменти	N-лаурил саркозинат Натрію дегідроацетат	
Ферменти	Лізоциму гідрохлорид	Пригнічення дії бактерій
	Трипсин та панкреатин	Гідроліз білків і білкових комплексів
	Декстраназа	Пригнічення дії мікроорганізмів
Мутаназа	Мутаназа	Розщеплення декстрину за рахунок дії на 1-3-глюкозидні зв'язки
	Фторфосфат натрію, фторид натрію, амінофторид	Пригнічення обміну речовин у бактерій, що містяться в зубному нальоті, та їх здатності до утворення кислот, що агресивно діють на зубну емаль Затримка утворення та поширення бактеріального нальоту Підсилення стійкості зубів до дії кислот Захист від карієсу та надання твердості структурі зубів
Вітаміни	Водорозчинні вітаміни – В3, В6, РР, С та К	Протизапальна дію на ясна та слизову оболонку ротової порожнини, стимулювання обмінних процесів у тканинах парадонта, зменшення кровотечі з ясен, запобігання розвитку карієсу зубів та утворенню зубного нальоту
Біологічно активні добавки	Хлорофіло-каротинова паста, екстракти ромашки і звіробою, обліпихи, насіння моркви, аїру болотного, біоконцентрату лаванди, ялівцю, прополісу	
Гліцерофосфат кальцію		Є природним напівфабрикатом фосфорно-кальцієвого обміну
Мінеральні солі, пірофосфати та сполуки цинку		Запобігання утворенню зубного нальоту

Разом з тим, технологія зубних паст не має наукового обґрунтування. Це показує перспективність подальших досліджень порушеної проблеми.

Найчастіше у складі лікувально-профілактичних зубних паст прописують лікарські речовини, фармакологічні властивості яких мають важливе значення для запобігання та лікування запальних захворювань пародонта (табл. 2) [2,3,6–10].

#### Висновки

1. Здійснено аналіз екстемпоральної рецептури зубних паст аптек країн, у яких розвинене виробництва ліків в умовах аптек.

2. Наведено типові прописи зубних паст для профілактики та лікування запальних захворювань пародонта.

3. Встановлено, що до складу зубних паст вводять лікарські речовини, що характеризуються антисептичною, антибактеріальною, протизапальною, десенсибілізуючою, регенеративною, імуномодельюючою, сорбційною та антиоксидантною дією, а також засоби, що нормалізують мікроциркуляцію і тканинний обмін.

4. Показано перспективність і доцільність досліджень з метою розробки уніфікованих прописів і технології зубних паст, а також включення їх в екстемпоральну рецептуру України.

#### Список літератури

1. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / [Григорьян А.С., Грудянов А.И., Рабухина Н.А., Фролова О.А.]. – М.: МИА, 2004. – 320 с.
2. Борисенко А.В. Комплексное лечение генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко // Журнал практ. врача. – 1996. – №2. – С. 21–22.
3. Грудянов А.И. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Стариков // Пародонтология. – 1998. – №8. – С. 6–17.
4. Иванов В.С. Заболевания пародонта / Иванов В.С. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 296 с.
5. Куцевляк В.Ф. Современные представления об этиологии и патогенезе болезней пародонта / В.Ф. Куцевляк // Харьковский медицинский журнал. – 1995. – №3–4. – С. 49–52.
6. Максимовская Л.Н. Лекарственные средства в стоматологии: Справочник / Л.Н. Максимовская, П.И. Рощина. – [2-е изд.]. – М.: Медицина, 2000. – 239 с.
7. Романов А.Е. Антибактериальная терапия в комплексном лечении пародонтита / А.Е. Романов, В.Н. Царев, Е.В. Руднева // Стоматология. – 1996. – №1. – С. 23–25.
8. Рыбалов О.В. Сравнительный аспект влияния отдельных новых антиоксидантов и противовоспалительных препаратов на процессы пероксидации при воспалении мягких тканей, прилежащих к слюнным железам / О.В. Рыбалов, Л.М. Саяпина // Стоматология. – 1997. – №1. – С. 15–18.
9. Addy M. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept / M. Addy, H. Renton // J. Oral. Rehabil. – 1996. – Vol. 4. – P. 219–231.
10. Chapple I. L. C-Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases / I. Chapple // J. Clin. Periodontol. – 1997. – Vol. 24. – P. 287–296.

#### Відомості про авторів:

Кривов'яз О.В., к. фарм. н., доцент каф. фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова.  
Томашевська Ю.О., асистент каф. фармації ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Надійшла в редакцію 09.11.2012 р.



О.З. Децик, І.М. Карпинець

## Комплекс заходів профілактики алкоголізму на рівні первинної медичної допомоги

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України

**Ключові слова:** алкоголізм, профілактика, лікар загальної практики/сімейної медицини.

Показано, що з метою профілактики і зниження рівня зловживання алкоголем для запобігання шкоди, пов'язаної зі вживанням алкоголю у суспільстві, необхідно запроваджувати скринінг і консультації на первинній ланці охорони здоров'я, механізми реалізації яких наведено у запропонованій удосконаленій моделі профілактики алкоголізму. Встановлено, що стандартизовані скринінгові програми (зокрема AUDIT) є нескладними для використання та інтерпретації, а тому можуть бути застосовані на рівні первинної медичної допомоги і сприятимуть виявленню хворих на ранніх стадіях. Доведено, що лікареві загальної практики/сімейної медицини слід надавати короткотермінові інформаційні та навчальні консультації не тільки особам, які вживають спиртні напої зі шкодою для здоров'я, але й їх родинам і близьким як головному мотиваційному чинникові звернення по фахову допомогу.

### Комплекс заходів профілактики алкоголізму на рівні первинної медичної допомоги

О.З. Децик, І.М. Карпинець

Показано, що з метою профілактики і зниження рівня зловживання алкоголем для запобігання шкоди, пов'язаної зі вживанням алкоголю у суспільстві, необхідно запроваджувати скринінг і консультації на первинній ланці охорони здоров'я, механізми реалізації яких наведено у запропонованій удосконаленій моделі профілактики алкоголізму. Встановлено, що стандартизовані скринінгові програми (зокрема AUDIT) є нескладними для використання та інтерпретації, а тому можуть бути застосовані на рівні первинної медичної допомоги і сприятимуть виявленню хворих на ранніх стадіях. Доведено, що лікареві загальної практики/сімейної медицини слід надавати короткотермінові інформаційні та навчальні консультації не тільки особам, які вживають спиртні напої зі шкодою для здоров'я, але й їх родинам і близьким як головному мотиваційному чинникові звернення по фахову допомогу.

**Ключевые слова:** алкоголизм, профилактика, врач общей практики/семейной медицины.

### Alcoholism prevention complex in primary health care

O.Z. Detsyk, I.M. Karpinets

It is shown that in order to prevent and reduce alcohol abuse for the prevention of harm associated with alcohol drinking in society, it is necessary to implement screening and counselling in primary health care, the mechanisms of which are represented in the proposed upgraded model of prevention of alcoholism. Was established that standardized screening programs (including AUDIT) is a straightforward to use and interpret, and therefore can be applied at the primary care level, and will contribute to identifying patients in the early stages. It is proved that physicians should be given short informational and educational counselling not only to persons with harmful use of alcohol, but also their families and friends as the main motivational factor to apply to professional care.

**Key words:** alcoholism, prevention, physician.

Медико-соціальне значення проблеми зловживання алкоголем зумовлене значним його поширенням у суспільстві (в Україні від алкогольної залежності страждають близько 1 млн осіб), стабільно високими показниками кількості злочинів, скоєних у нетверезому стані, значними рівнями смертності від травм, отруєнь і самогубств на ґрунті алкоголізму, особливо серед чоловіків працездатного віку, найвищим у Європі рівнем захворюваності на алкогольні психози, розвитком патології внутрішніх органів, асоційованої з алкогольною залежністю (хронічні хвороби нервової системи, кровообігу, органів травлення та дихання) [2–6,9,10]. У результаті алкоголізм є другим за вагомістю чинником ризику глобального тягаря хвороб у чоловіків в Україні [4].

Саме тому профілактика алкоголізму є актуальною, зокрема щодо раннього активного виявлення осіб, які зловживають алкоголем, організації надання вчасної

фахової допомоги, реабілітації та ресоціалізації таких хворих [1–7].

Проте ліберальна система організації наркологічної допомоги в Україні, що базується на пасивному виявленні і добровільному зверненні хворих по лікування, на фоні психологічних особливостей перебігу захворювання (протягом тривалого часу особа не усвідомлює, що хвора, а отже не розуміє необхідності її лікування) та тривалого приховування проблеми сім'ями хворих часто призводить до запізненого виявлення або й відсутності належної медичної допомоги [6–8].

Міжнародний досвід, зокрема з реалізації Антиалкогольної стратегії Європейського Союзу (2006 р.), показав, що досить ефективними у цьому плані є методи скринінгових досліджень і короткотривалого консультування на рівні первинної ланки охорони здоров'я [1,2,9,10]. Це стало однією з провідних рекомендацій Глобальної стратегії скорочення шкідливого впливу жи-

вання алкоголю, затвердженої 2010 року Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я, а також Європейського плану дій зі скорочення шкідливого вживання алкоголю на 2012–2020 рр. [1,2].

#### **Мета роботи**

Запропонувати удосконалену схему реалізації заходів профілактики алкоголізму на рівні первинної медичної допомоги.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Здійснено бібліосемантичний аналіз міжнародних документів, діючих нормативно-правових актів, наукових досліджень стосовно проблеми алкоголізму. Виконано медико-соціальне дослідження на базі наркологічних кабінетів поліклінік центральних районних і центральних міських лікарень Івано-Франківської області, а також обласного наркологічного диспансеру. За умови інформованої згоди провели анкетування 552 осіб, які знаходяться на обліку у лікаря-нарколога як залежні чи зловживають алкоголем. Контрольну групу склали 150 осіб, обраних довільно (випадковим механічним відбором) серед пацієнтів, які звертались у зазначені амбулаторно-поліклінічні заклади з приводу обстеження чи соматичного захворювання.

#### **Результати та їх обговорення**

Результати виконаного дослідження підтвердили дані інших наукових досліджень щодо існування в Україні у її сучасному правовому полі проблеми раннього виявлення та переконання осіб, які вживають алкоголь зі шкодою для здоров'я, звернутись по необхідну їм кваліфіковану спеціалізовану медичну допомогу. У зв'язку з цим, розроблено удосконалену систему профілактики алкозалежності, орієнтовану на можливості її реалізації, в першу чергу, лікарями загальної практики/сімейної медицини (ЛЗПСМ). Основу запропонованих превентивних заходів складає їх традиційний поділ на первинну, вторинну та третинну профілактики.

Відомо, що дієвість таких програм профілактики залежить від реальної інтеграції зусиль всіх зацікавлених сторін (органів державної влади та місцевого самоврядування, громадських і релігійних організацій, власників підприємств, установ та організацій всіх форм власності, навчальних закладів, засобів масової інформації, органів і закладів охорони здоров'я тощо) для досягнення основних завдань профілактики алкоголізму у суспільстві [1–7].

Проте у частині її реалізації на рівні служб системи охорони здоров'я пропонуємо основний акцент зробити на формування тісної співпраці, координації дій та чіткого розподілу обов'язків щодо реалізації заходів первинної, вторинної і третинної профілактики алкоголізму між лікарями загальної практики/сімейної медицини та лікарями-спеціалістами, у першу чергу лікарями-наркологами.

Конкретні методи профілактичних втручань варіюють залежно від моделі вживання алкоголю (відносно безпечної, ризикованої, небезпечної, адиктивної) [7,8].

Об'єктом первинної профілактики є особи з відносно безпечною моделлю споживання алкоголю, зокрема абстиненти (зовсім його не вживають), і ті, хто випивають випадково (декілька разів на рік під впливом данини традиціям чи під тиском оточуючих) [7,8]. Зрозуміло, що на цьому етапі окрему групу особливої уваги повинні складати особи з чинниками ризику можливого виникнення залежності (біологічними, соціальними, особистісно-психологічними) [1–5,7–8].

Пріоритетними методами первинної профілактики відповідно до рекомендацій ВООЗ [1,2] є адекватне інформаційне забезпечення населення та постійний моніторинг моделей споживання алкоголю і чинників ризику його вживання зі шкідливими наслідками.

Ключовою фігурою, що здатна і у зв'язку з своїми функціональними обов'язками має організувати та забезпечити виконання базових профілактичних програм, є, як відомо, лікар загальної практики/сімейної медицини. Саме ЛЗПСМ є координатором і консультантом для своїх пацієнтів не тільки з медичних, але і з тих питань, що виходять за межі медицини.

Для підвищення поінформованості зареєстрованого населення щодо зловживання алкоголем і розвитку алкогольної залежності ЛЗПСМ повинен залучати всі можливі джерела інформації на громадському, сімейному та індивідуальному рівнях. Знаючи кожну родину, її соціально-економічний статус, соціально-психологічні взаємини, спосіб життя та медико-біологічний профіль, ЛЗПСМ має можливість виділити осіб і сім'ї з чинниками ризику, у тому числі алкоголізму, і проводити цільову просвітницьку роботу. Для цього він може самостійно або з допомогою фахівців готувати та вивішувати у приймальні інформаційні матеріали, проводити бесіди, роздавати пам'ятки, буклети тощо, рекомендувати цікаві публікації та передачі у засобах масової інформації.

На нашу думку, ЛЗПСМ під силу також виконувати скринінг для виявлення осіб з проблемними моделями вживання алкоголю. Досить ефективними у цьому плані і доступними для застосування на первинному рівні є стандартизовані скринінгові тести (наприклад, AUDIT, CAGE, Балтіморський тощо). В Україні найчастіше використовується один з найбільш випробуваних і надійних тестів – AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test, розроблений T.E. Babor і V. Grant (1989) і рекомендований ВООЗ). Встановлено, що він забезпечує точність оцінки незалежно від статі, віку і культурної належності респондента, має високу чутливість (92%) і специфічність (93%), відповідає діагностичним критеріям МКХ-10 [8]. Поки що у практиці його використовують лише лікарі-наркологи як при зверненні, так і при різних оглядах, наприклад при видачі наркологічного сертифікату (дозволу на водіння автомобіля, на володіння зброєю тощо). Проте з досвіду відомо, що до наркологів часто звертаються занадто пізно, а тому таке тестування малоефективне. Разом з тим, скринінговий тест AUDIT короткий і добре структурований, а тому досить легкий

для користування і цілком може застосовуватись на первинному рівні лікарем загальної практики/сімейної медицини. Методика тестування не складна: або у формі інтерв'ю, яке бере лікар у респондента, або у формі самозвіту пацієнта. Таке анкетування легко організувати, наприклад, під час очікування на прийом до лікаря, при відвідуванні пацієнта вдома тощо. При виявленні під час скринінг-тесту осіб групи ризику і осіб, які вживають алкоголь зі шкодою для здоров'я, ЛЗПСМ може рекомендувати (організувати) консультацію лікаря-нарколога.

Заходи вторинної профілактики поширюються на осіб з ризикованим (100–150 мл горілки (максимум 400 мл) 1–4 рази на місяць) і небезпечним (200–500 мл горілки і більше 1–3 рази на тиждень) вживанням алкоголю [7,8]. Звичайно, ефективна реалізація цих заходів можлива лише за умови координації дій і співпраці лікарів загальної практики/сімейної медицини з лікарями-спеціалістами (наркологом, психотерапевтом) у роботі з контингентом підвищеного ризику для раннього виявлення захворювання на алкоголізм і запобігання розвитку залежності.

Функції лікаря загальної практики/сімейної медицини нині мають інформаційний характер про можливі ризики і необхідність звернення по фахову допомогу осіб, які вживають алкоголь зі шкодою для здоров'я, а також членів їх родин як основний мотиваційний фактор таких звернень.

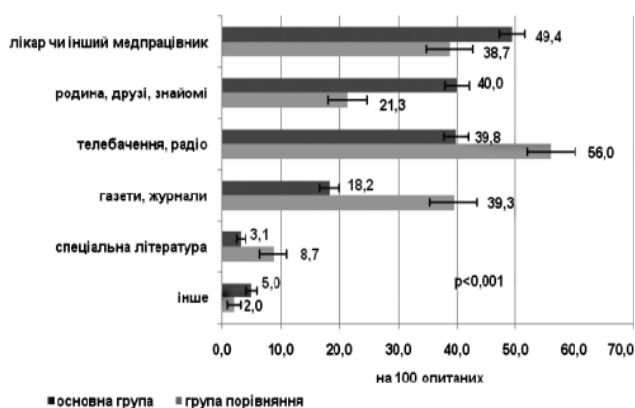


Рис. 1. Джерела отримання інформації на медичні теми серед алкозалежних (основна група) та осіб, вільних від алкозалежності (контрольна група).

У цьому плані важливо наголосити, що за результатами здійсненого дослідження основні джерела інформації на медичні теми, яким схильні довіряти хворі на алкоголізм, суттєво відрізняються від відповідей осіб без залежності. З рис. 1 видно, що для алкозалежних осіб більш значущою є інформація, отримана при живому спілкуванні від лікарів та інших медичних працівників (на 100 опитаних 49,4±2,2% проти 38,7±4,0% в контрольній групі відповідно), а також родини, друзів, знайомих (40,0±2,1% проти 21,3±3,3%). Щодо такого важливого джерела отримання знань на медичні теми, як засоби масової інформації, встановлено: якщо хворі

на алкоголізм ще достатньо часто дивляться телебачення чи слухають радіо (39,8±2,1% проти 56,0±4,1% осіб без алкогольної залежності), то удвічі рідше, ніж контрольна група, вони читають періодичні видання (газети і журнали) (18,2±1,7% проти 39,3±4,0% відповідно) і зовсім спорадично – спеціальну літературу (3,1±0,8% проти 8,7±2,3%).

Тому для зменшення кількості вживання алкоголю, а також для прийняття рішення про лікування особливо корисними є короткотермінові інформаційні та навчальні інтервенції (консультації) з боку медичних працівників, які частіше стосуються тих, хто вживає спиртні напої зі шкодою для здоров'я, але можуть охоплювати і осіб з алкогольною залежністю.

Короткотермінові інформаційні втручання можуть виявитись таким ж ефективними, як і більш дорогі спеціалізоване лікування [1,2]. Необхідність втручання визначає частіше всього лікар загальної практики/сімейної медицини, враховуючи встановлені зміни в стані здоров'я. Під час втручання необхідно оцінити вживання алкоголю пацієнтом на даний момент, проінформувати про вживання алкоголю зі шкідливими наслідками і ризиком шкідливих наслідків для здоров'я, а також надати конкретну і зрозумілу пораду. Порада має містити інформацію про виявлені у пацієнта проблеми зі здоров'ям, які виникли внаслідок вживання алкогольних напоїв. Одночасно необхідно забезпечити пацієнта інформаційно-навчальними матеріалами, порадивши прочитати їх, а також поінформувати про подальші кроки (в тому числі можливого спеціалізованого лікування). Пацієнт також повинен дізнатись, що умовою для вилікування або зменшення подальшого прогресування виявлених патологічних змін є значне обмеження вживання алкоголю, а можливо і абсолютна тверезість. Додатковим аргументом може слугувати інформація про взаємодію виписаних лікарем медичних препаратів з алкогольними напоями, про можливість виникнення в зв'язку з цим додаткових ускладнень, а також про ймовірне погіршення різних функцій організму в результаті цієї взаємодії.

Під час втручання важливо зруйнувати міф про неможливість надання ефективної допомоги при вживанні спиртних напоїв зі шкідливими наслідками для здоров'я, а виявлені проблеми зі здоров'ям обговорювати з пацієнтом не в моральних категоріях, а винятково в медичних. Бажано встановити термін наступної зустрічі для того, щоб перевірити, чи виконує пацієнт рекомендації. Переконливо проведене втручання сприяє зменшенню вживання алкоголю на 10–30%.

Одним із факторів, що полегшує успішне проведення втручання, є залучення в цей процес близьких пацієнта. Адже результати здійсненого дослідження показали, що головною мотивацією звернення по фахову допомогу були саме наполягання родичів і знайомих (55,0±2,1%) порівняно з іншими, значно менш поширеними, причинами: самостійно звернулись 15,7±1,6%, направлені



правоохоронним органами  $10,0 \pm 1,3\%$ , за наполяганням працевластців –  $3,8 \pm 0,8\%$ , за порадою медичних працівників –  $6,7 \pm 1,1\%$  випадків. Тому, до роботи з вчасного виявлення та скерування на спеціалізоване лікування осіб, які вживають алкоголь зі шкодою для здоров'я, лікарі ЗПСМ повинні залучати, в першу чергу, членів їх родин. Однак необхідно враховувати, що позиція родини, яка, з огляду на власну репутацію, применшує проблему або заперечує її існування, може скласти додаткові труднощі в ідентифікації проблемного вживання алкоголю та проведенні втручання.

Щодо третинної профілактики, хворі з алкогольною залежністю (щоденне або запійне пияцтво з клінічно вираженими ознаками хвороби) забезпечуються спеціалізованою допомогою та перебувають під диспансерним наглядом у лікаря-нарколога. Контроль з боку лікаря ЗПСМ за дотриманням пацієнтом рекомендацій і проведенням контрольних оглядів дозволить знизити навантаження на вторинну і третинну ланки. Крім того, на лікаря загальної практики, поряд з лікарями-спеціалістами та іншими зацікавленими сторонами (громадськими та релігійними організаціями, органами місцевого самоврядування, навчальними закладами, засобами масової інформації, центрами здоров'я, реабілітаційними центрами), припадає значний обсяг

реалізації заходів з реабілітації та ресоціалізації хворих з алкогольною залежністю.

#### Висновки

1. Аналіз показав, що для профілактики і зниження рівня зловживання алкоголем для запобігання шкоди, пов'язаної з вживанням алкоголю у суспільстві, необхідно запроваджувати скринінг і консультації на первинній ланці охорони здоров'я, механізми реалізації яких наведено у запропонованій удосконаленій моделі профілактики алкоголізму.

2. Показано, що стандартизовані скринінгові програми (зокрема AUDIT) є нескладними для використання та інтерпретації, а тому можуть бути застосовані на рівні первинної медичної допомоги і сприятимуть виявленню хворих на ранніх стадіях.

3. Встановлено, що лікарям загальної практики/сімейної медицини слід надавати короткотермінові інформаційні та навчальні консультації не тільки пацієнтам, які вживають спиртні напої зі шкодою для здоров'я, але і їх родинам і близьким як головному мотиваційному чинникові звернення по фахову допомогу.

**Перспективи подальших досліджень** полягатимуть у впровадженні удосконаленої системи профілактики алкоголізму та оцінки її ефективності.

#### Список літератури

1. Глобальная стратегия сокращения вредного употребления алкоголя / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2010. – 42 с.
2. Европейский план действий по сокращению вредного употребления алкоголя, 2012–2020 гг. / Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – Копенгаген, 2011. – 34 с.
3. Зріз алкогольної ситуації в Україні 2012 (дані 2011 року) / [Вієвський А. М., Жданова М. П., Сидяк С. В. і ін.]. – К.: ДУУММЦАН МОЗ України, 2012. – 25 с.
4. Москаленко В. Ф. Глобальна профілактика як стратегічний напрям розвитку охорони здоров'я / В. Ф. Москаленко // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2012. – №2–3 (18–19). – С. 219–226.
5. Новая Европейская политика здравоохранения «Здоровье 2020» / Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. – Копенгаген, 2011. – 129 с.
6. Ринда Ф. П. Проблеми алкоголізації населення / Ф. П. Ринда, О. В. Олексієнко // Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2008 рік. – К., 2009. – С. 119–125.
7. Сидоров П. И. Наркологическая превентология: Руководство / П. И. Сидоров. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 720 с.
8. Скрипніков А. М. Наркологія: навчальний посібник / Скрипніков А. М., Напреев О. К., Сонник Г. Т. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 360 с.
9. European Status Report on Alcohol and Health 2010 / Euro WHO, 2010. – 381 p. [Електронний ресурс] // Режим доступу: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/128065/e94533.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/128065/e94533.pdf).
10. Global status report on alcohol and health / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2011. – 285 p.

#### Відомості про авторів:

Дедик О.З., д. мед. н., професор, зав. каф. соціальної медицини, організації охорони здоров'я та медичного правознавства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

Карпінєць І. М., асистент каф. соціальної медицини, організації охорони здоров'я та медичного правознавства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

Надійшла в редакцію 21.01.2013 р.



О.М. Євтушенко, З.М. Мнушко

## Прогнозування витрат, пов'язаних з усуненням наслідків побічної реакції на лікарські засоби

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** побічна реакція, лікарські засоби, витрати, прогнозування.

Розглянуто проблему безпеки лікарських засобів і урахування витрат на ліквідацію наслідків побічних реакцій. Здійснено аналіз структури та характеру проявів побічної реакції на прикладі антибактеріальних засобів, здійснено прогнозування їх кількості на майбутні періоди. Створено алгоритм розрахунків зазначених витрат з урахуванням динаміки обсягів продажів лікарських засобів, бюджету охорони здоров'я, структури сукупних витрат, захворюваності, індексу споживчих цін, кількості населення та його прибутків.

### Прогнозирование затрат, связанных с ликвидацией последствий побочной реакции на лекарственные препараты

Е.Н. Евтушенко, З.Н. Мнушко

Описана проблема безопасности лекарственных средств и учета затрат на ликвидацию проявлений побочных реакций. Проведен анализ структуры и характера данных проявлений на примере антибактериальных средств, спрогнозировано их количество на будущие периоды. Создан алгоритм расчета указанных затрат с учетом динамики объемов продаж изучаемого лекарственного средства, бюджета здравоохранения, структуры общих затрат, заболеваемости, индекса потребительских цен, количества населения и их доходов.

**Ключевые слова:** побочная реакция, лекарственные средства, затраты, прогнозирование.

### Prediction of costs associated with the elimination of the consequences of adverse drug reaction

A.M. Yevtushenko, Z.M. Mnushko

The article is devoted to the problem of drug safety and cost accounting for the elimination of side reactions. The analysis of the structure and character of the effects on the example of antibacterial medicines has been carried out. Their number for future periods has been forecasted. The algorithm calculating the above costs with the dynamics of sales volume of the studied drugs, the health budget, the structure of total costs, morbidity, the consumer price index, the number of population and income has been created.

**Key words:** side effect, medicines, costs, forecasting.

Головними напрямками в розвитку і вдосконаленні охорони здоров'я на сучасному етапі є створення оптимальних соціально-економічних, правових і медико-соціальних умов для зміцнення здоров'я населення України. Для визначення рівня розвитку зазначеної системи в будь-якій країні Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запропонувала 4 категорії узагальнених показників:

- 1) ті, що належать до політики у галузі охорони здоров'я;
- 2) соціально-економічні;
- 3) забезпеченість медико-соціальною допомогою;
- 4) рівень здоров'я населення.

Так, на 52 сесії ВООЗ підкреслено, що «... всі основні детермінанти здоров'я пов'язані з соціально-економічними чинниками. Зв'язок між станом здоров'я і зайнятістю, рівнем доходів, соціальним захистом, житловими умовами й освітою чітко простежується у всіх європейських державах».

Процеси соціально-економічного реформування, що охопили всі сфери життєдіяльності нашої країни, значною мірою змінюють медико-соціальну ситуацію, форми забезпечення, критерії і показники роботи установ системи охорони здоров'я. У сучасних ринкових умовах при обмеженості фінансових ресурсів система охорони здоров'я має об'єднати не лише процеси рефор-

мування, але й оптимізацію вже існуючих механізмів. Успішній реалізації цих заходів сприяють ефективний менеджмент, розумне моделювання та планування. Це визначає необхідність розробки нових методів і підходів до організації медичної та фармацевтичної допомоги.

Затвердження асигнувань на медицину на державному рівні має бути обґрунтоване з позицій доцільності використання виділених ресурсів. Особливо гостро це питання постає в кризові періоди та при переході від існуючої системи медичного обслуговування до системи медичного страхування. У будь-якому випадку вибір лікарського засобу (ЛЗ) має здійснюватись з урахуванням ціни та якості, а також рівня безпеки, головним показником якої є кількість і тяжкість побічних реакцій (ПР). Витрати, пов'язані з нераціональною фармакотерапією, та, зокрема, з усуненням наслідків ПР, можуть виявитись достатньо істотними, про що свідчить досить велика кількість публікацій [1,3–7,9]. Прогнозування показників кількості ПР та передчасне виявлення витрат на їх ліквідацію дасть змогу державним і комерційним медичним установам своєчасно регулювати асортимент ЛЗ, обсяги ресурсів на закупівлю певних ліків та обґрунтовано підійти до формування бюджету.

### Мета роботи

Вивчення, аналіз і розробка підходів до прогнозування витрат на ліквідацію наслідків ЛЗ. Дослідження вико-

нано за допомогою методів кореляційного аналізу. В основу покладено щільність кореляційного зв'язку між рівнем збуту підприємства, кількістю зафіксованих ПР і різними економіко-соціальними факторами, вплив яких може бути логічно доведений або обґрунтований.

**Матеріали і методи дослідження**

Побудова дослідження відбувалась так: за формою статистичної звітності №69 (наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. №898) за 5 років обрано та проаналізовано 42 антибактеріальних ЛЗ для системного використання з 10 фармакологічних груп, на фоні застосування яких протягом досліджуваного періоду спостерігали несприятливі випадки ПР.

Далі для прогнозування кількості ПР (у подальших розрахунках – PR) здійснено декілька етапів:

- складено прогноз обсягу продажів (V) кількості упаковок препаратів з кожної групи ЛЗ за допомогою регресійного аналізу;
- розраховано коефіцієнт залежності кількості ПР від обсягів реалізації певного ЛЗ для кожної групи антибактеріальних засобів ( $k_{зал.}$ );
- складено прогноз кількості ПР на майбутній період.

Першим кроком дослідження є побудова для різних антибактеріальних ЛЗ прогнозів обсягів продажу (y) за допомогою лінійних і нелінійних моделей. Якість розроблених моделей оцінено за допомогою величини достовірності апроксимації  $R^2$  (чим ближче  $R^2$  до 1, тим краща модель; вважатимемо, якщо  $R^2 \leq 0,75$  – модель має недостатню достовірність). Приклад результатів аналізу для моделей з показниками  $R^2 > 0,75$  наведено на рис. 1.

Якщо модель є недостатньо достовірною, використовували інші параметри, що описували б залежність. Які

саме параметри необхідно використовувати у подальших дослідженнях, визначено за допомогою кореляційно-регресійного аналізу. Так, проведено перевірку залежності обсягів реалізації ЛЗ, для яких  $R^2 \leq 0,75$ , від бюджету охорони здоров'я (%), структури сукупних витрат населення, індексу споживчих цін, кількості населення, його доходів, захворюваності на ту нозологічну форму, що є основним показанням до використання обраного ЛЗ. Для кожного антибактеріального засобу визначено рівняння регресії, на підставі якого визначаються обсяги збуту. Для проведення регресійного аналізу обрано наступні чинники:  $y$  – прогнозні значення обсягів реалізації ЛЗ на наступний рік після розрахункового;  $x_1$  – структура сукупних витрат (у середньому у розрахунку на одне домогосподарство, грн.);  $x_2$  – захворюваність на ту нозологічну форму, що є основним показанням до використання обраного ЛЗ;  $x_3$  – індекси споживчих цін за регіонами (грудень поточного року до грудня попереднього);  $x_4$  – обсяги витрат на охорону здоров'я (% від загального бюджету країни на рік);  $x_5$  – кількість населення України;  $x_6$  –  $k_{захвор.}$  (кількість хворих на визначену нозологію до кількості населення України);  $x_7$  – доходи та витрати населення України [2,8].

Рівняння регресії, за якими проведено розрахунки прогнозних обсягів реалізації, наведено в таблиці 1.

Далі введено коефіцієнт залежності кількості ПР від обсягів реалізації певного ЛЗ ( $k_{зал.}$ ), що пропонується розраховувати за формулою:

$$k_{зал.} = \frac{PR}{V}, (1)$$

де  $k_{зал.}$  – коефіцієнт залежності; PR – кількість зафіксованих ПР на рік; V – обсяг продажу певного ЛЗ на рік (у виконаному дослідженні – антибактеріального засобу).

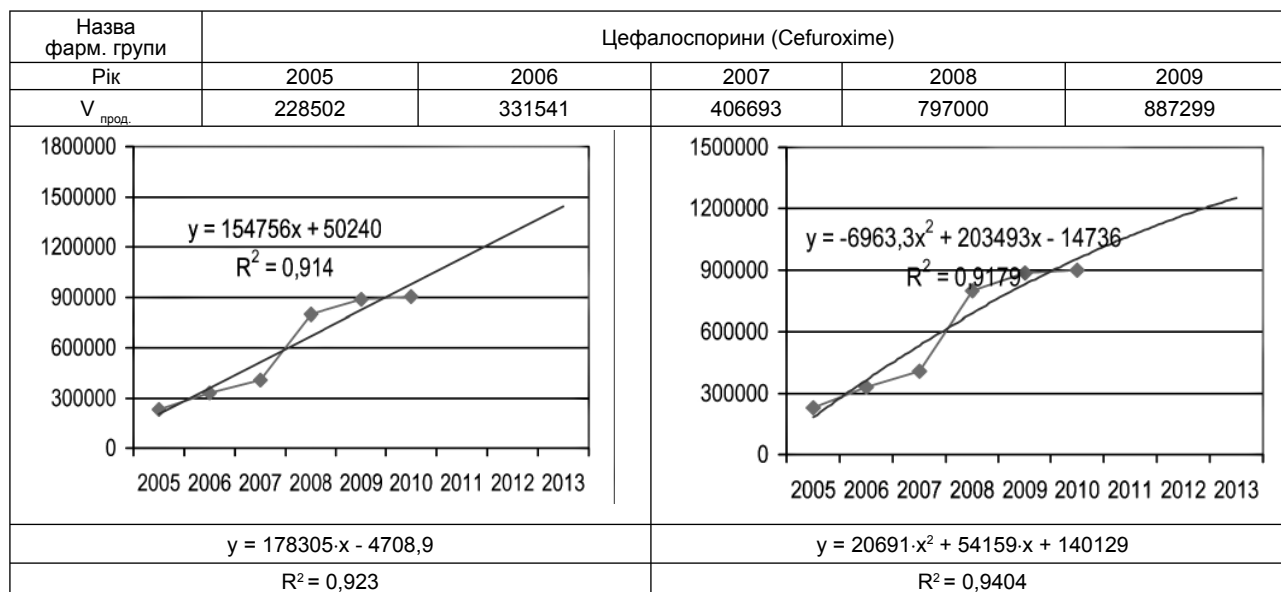


Рис. 1. Приклад побудови прогнозів обсягів продажу (y) для антибактеріальних ЛЗ за допомогою лінійних і нелінійних моделей (для моделей з показниками  $R^2 > 0,75$ ).

Таблиця 1

Отримані регресійні моделі для обраних антибактеріальних засобів

Фармакологічна група	Препарат за міжнародною назвою	Рівняння залежності	
Аміноглікозиди	Amikacin	$y = 400788 \cdot x + 234198$	
	Gentamicin	$y = 1970491,391 \cdot e^{-0,220339645x}$	
	Kanamycin	$y = -5572940 \cdot x^4 + 4032751$	
	Streptomycin	$y = -348853 \cdot x^2 + 1970927 \cdot x - 442379$	
Амфеніколи	Chloramphenicol	$y = -79239822 \cdot x^6 + 27945320$	
Карбапенеми	Imipenem and enzyme inhibitor	$y = 11791 \cdot x + 11055$	
Лінкозаміди	Clindamycin	$y = -1838,3 \cdot x^3 + 19935x^2 - 71295x + 114796$	
Макроліди та азаліди	Midecamycin	$y = -56205 \cdot x^2 + 210779 \cdot x + 962375$	
	Spiramycin	$y = 49374 \cdot x + 106776$	
	Azithromycin	$y = 269482 \cdot x - 5404,4$	
	Roxithromycin	$y = 38581 \cdot x - 13446$	
	Clarithromycin	$y = 43693 \cdot x - 19267$	
	Erythromycin	$y = -2099,2 \cdot x + 8812,8$	
Препарати котримоксазолу	Sulfamethoxazole and trimethoprim	$y = -120295199 \cdot x^6 + 38139368$	
	Metronidazole	$y = -2848,7 \cdot x^3 + 410450,5$	
Пеніциліни	Amoxicillin	$y = -723 \cdot x^2 + 12263152$	
	Ampicillin, combinations	$y = -773545 \cdot x + 5538975,9$	
	Ampicillin	$y = -543141 \cdot x^3 + 69785809$	
	Amoxicillin and enzyme inhibitor	$y = 499054 \cdot x - 379910$	
	Benzylpenicillin	$y = 26646707 - 186141 \cdot x^3$	
	Oxacillin	$y = -25164 \cdot x^3 + 3051730$	
	Combinations of penicillis	$y = 20658075 \cdot x^6 - 5742938$	
	Тетрацикліни та їх похідні	Doxycycline	$y = 11206 \cdot x^2 - 313709,9 \cdot x + 2241300,6$
		Metacycline	$y = 276,21 \cdot x^2 - 8498 \cdot x + 36192$
		Tetracycline	$y = -60627011 \cdot x^6 + 19282175$
Фторхінолони	Pefloxacin	$y = -2142035 \cdot x^6 + 751260$	
	Norfloxacin	$y = 75646,8 \cdot x^2 - 674867,4 \cdot x + 2944701$	
	Ciprofloxacin	$y = 14553,5 \cdot x^2 + 246567 \cdot x + 1573764$	
	Ofloxacin	$y = -25259 \cdot x^7 + 4216064$	
	Sparfloxacin	$y = 2992 \cdot x^2 - 8502,2 \cdot x + 5758,2$	
	Levofloxacin	$y = 120351 \cdot x - 157747$	
	Gatifloxacin	$y = 21934 \cdot x - 15405$	
	Цефалоспори́ни	Cefepime	$y = 3039868 \cdot x^6 - 812438$
Cefalexin		$y = -5924 \cdot x^3 + 1312118$	
Cefazolin		$y = -586085,3x^2 + 2074760,5x + 8043231,4$	
Cefatoxime		$y = 2171972,447 \cdot x^{0,4506}$	
Ceftriaxone		$y = 98248,7x^3 - 1587177,4x^2 + 376305,9x - 1545820$	
Cefoperazone		$y = 22123 \cdot x^2 - 119823 \cdot x + 341715$	
Ceftazidime		$y = -7739,1 \cdot x^2 + 96536 \cdot x - 60830$	
Cefuroxime		$y = 20691 \cdot x^2 + 54159 \cdot x + 140129$	
Cefadroxil		$y = -32498 \cdot x^2 + 183084 \cdot x - 1946,6$	
Cefixime		$y = 3784,4 \cdot x^2 - 13747 \cdot x + 11422$	

Таблиця 2

Приклад розрахунку коефіцієнта залежності кількості ПР від обсягів реалізації для антибактеріальних засобів системного використання

Аміноглікозиди (Amikacin)					
Рік	2004	2005	2006	2007	2008
V	430489	1075094	1678197	2054098	1944925
PR	1	11	9	18	12
$k_{зал.}$	0,00000232	0,00001023	0,00000536	0,00000876	0,00000617
Середній $k_{зал.}$ ( $k_{зал.сер.}$ )	0,00000657				

Отже, далі обчислюються коефіцієнти залежності для окремого ЛЗ за максимально можливий період та визначається середнє значення коефіцієнта. Приклад розрахунку наведено у таблиці 2.

Незважаючи на маленький розмір  $k_{зал.сер.}$ , його участь необхідна у подальших розрахунках. У прогнозуванні кількості ПР серед інших використовуються показники

обсягів реалізації певних ЛЗ, що обчислюються у тисячах. Чим ближче  $k_{зал.сер.}$  до 1, тим більшу кількість ПР (у сотнях і тисячах) отримаємо на виході, що свідчить про те, що  $k_{зал.сер.} \rightarrow 0$  за логікою досліджень.

З використанням середнього узагальненого коефіцієнту залежності кількості ПР від обсягів реалізації певного ЛЗ і прогнозних обсягів реалізації ЛЗ за наведеними

Таблиця 3

**Прогнозні значення кількості ПР на період 2010–2013 рр.  
(приклад розрахунків)**

Назва ЛЗ				
Amikacin				
Рік	2010	2011	2012	2013
Прогноз V	1771553	1304965	590555	500345
Прогноз PR	12	9	4	3
Gentamicin				
Рік	2010	2011	2012	2013
Прогноз V	525316	421432	338093	254200
Прогноз PR	11	9	7	5
Azithromycin				
Рік	2010	2011	2012	2013
Прогноз V	1920401	2498793	3165446	377014
Прогноз PR	43	56	71	83

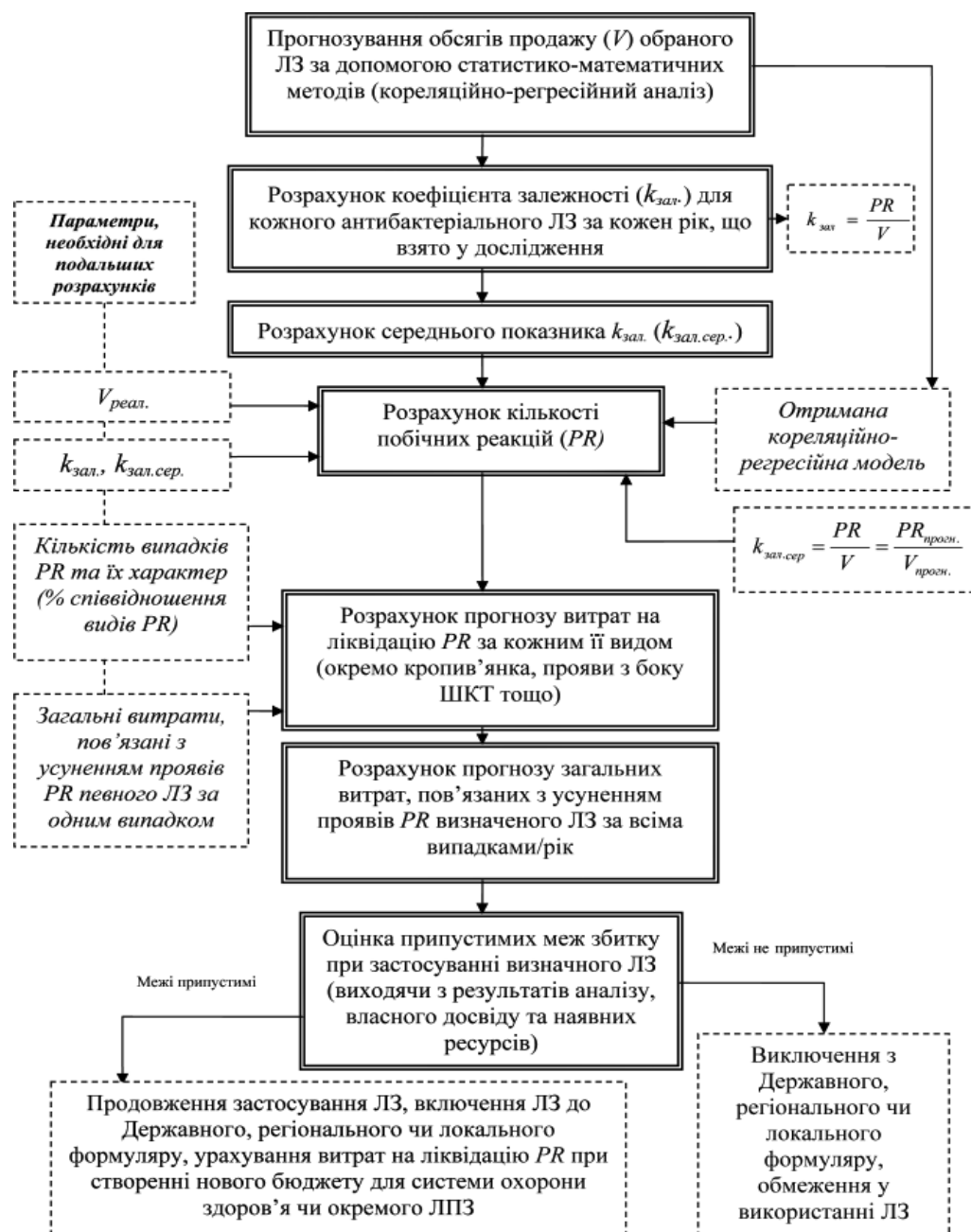


Рис. 2. Алгоритм прогнозування обсягів витрат на ліквідацію наслідків ПР ЛЗ.

рівняннями регресії отримано прогнозні показники кількості ПР за кожним наведеним антибактеріальним засобом. У розрахунках приймали, що середнє співвідношення кількості ПР до обсягів реалізації препарату (коефіцієнт еластичності) залишається приблизно на тому ж рівні незмінним, тобто справедлива рівність:

$$k_{\text{зал. сер}} = \frac{PR}{V} = \frac{PR_{\text{прогн.}}}{V_{\text{прогн.}}}, \quad (2)$$

Приклад розрахунків наведено у таблиці 3.

Алгоритм визначення прогнозних сум на ліквідацію наслідків ПР ЛЗ на підставі проведених досліджень та з використанням запропонованої методики наведено на рис. 2. Отже, маючи прогнозні значення кількості ПР певного ЛЗ, можна отримати суми витрат на ліквідацію проявів ПР на майбутні періоди, що повинна бути врахована при формуванні бюджету для системи охорони здоров'я або окремого ЛЗ, а також при виборі та формуванні переліку ЛЗ для проведення раціональної

фармакотерапії у лікуванні хворих за бюджетні або за страхові кошти.

#### Висновки

Проведено аналіз структури випадків ПР на прикладі антибактеріальних засобів для системного використання за період 2004–2009 рр. та здійснено прогнозування їх кількості на період 2010–2013 рр.

Розроблено та опрацьовано алгоритм розрахунків прямих витрат на ліквідацію наслідків ПР на підставі отриманих прогнозів з використанням кореляційно-регресійного аналізу та врахуванням наступних показників: обсягу продажу ЛЗ, бюджету охорони здоров'я, структури сукупних витрат, захворюваності, індексу споживчих цін, кількості населення та його доходів.

Питання відстеження та урахування можливих збитків при застосуванні різних фармакологічних груп ЛЗ, визначення найбезпечніших і найменш затратних є основою для постійного моніторингу та опрацювання.

#### Список літератури

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / [Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова]. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
2. Система исследования рынка «Фармстандарт». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmstandart.com.ua/>
3. Євтушенко О.М. Аналіз антибактеріальних лікарських засобів з погляду витрат на усунення наслідків їх побічних реакцій / О.М. Євтушенко // Фармаком. – 2009. – №4. – С. 81–88.
4. Коняева Е. Соотношение «польза-риск» при антибиотикотерапии: целесообразность назначения сопутствующих лекарственных средств / Е. Коняева // Фармиват. – 2006. – №3. – С. 7.
5. Лопатин П.В. Социальная ответственность фармрынка / П. В. Лопатин // Российские аптеки. – 2008. – №7. – Режим доступа: <http://www.remedium.ru>. по сост. на 15.02.10р.
6. Мальцев В.И. Методология проведения фармакоэкономических исследований / В.И. Мальцев, Т.К. Ефимцева, Д.Ю. Белоусов // Український медичний часопис. – 2002. – №5 (31). – С. 59–72.
7. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов. Руководство по организации и функционированию центров по фармаконадзору – Режим доступа: <http://www.who-umc.org/graphics/7123/pdf> (за станом на 15.02.10 р.).
8. Продукты и услуги компании RMBC. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rmbc.ru>
9. Hughes Dyfrig. Adverse Drug Reactions in Economic Evaluations (June 11, 2007). iHEA 2007 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper / Hughes Dyfrig – Режим доступа: <http://ssrn.com/abstract=995111> (за станом на 15.02.10 р.).

#### Відомості про авторів:

Євтушенко О.М., д. фарм. н., доцент каф. менеджменту та маркетингу у фармацевції НФаУ.

Мнушко З.М., д. фарм. н., професор, зав. каф. менеджменту та маркетингу у фармацевції НФаУ.

Надійшла в редакцію 06.11.2012 р.



З.М. Мнушко, Н.В. Алекперова, І.В. Пестун

## Узагальнення історії розвитку та факторів успіху відомої аптечної мережі США

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** аптечна мережа, Walgreens, керівник 5 рівня, концепція розвитку аптеки, ключові фактори успіху.

Досліджено історію створення аптечної мережі Walgreens (США, Іллінойс). Виявлено основні стратегічні ініціативи та ключові фактори успіху компанії. Обґрунтовано участь керівника 5 рівня у здійсненні стратегічних перевтілень. Проаналізовані сучасні напрямки діяльності Walgreens. Визначені можливості удосконалення національного аптечного бізнесу.

### Обобщение истории развития и факторов успеха известной аптечной сети США

З.М. Мнушко, Н.В. Алекперова, И.В. Пестун

Исследована история создания аптечной сети Walgreens (США, Иллинойс). Определены основные стратегические инициативы и ключевые факторы успеха компании. Обосновано участие руководителя 5 уровня в осуществлении стратегических перевоплощений. Проанализированы современные направления деятельности Walgreens. Определены возможности усовершенствования национального аптечного бизнеса.

**Ключевые слова:** аптечная сеть, Walgreens, руководитель 5 уровня, концепция развития аптеки, ключевые факторы успеха.

### Summary of the development history and success factors known pharmacy network USA

Z.M. Mnushko, N.V. Alekperova, I.V. Pestun

The history of the pharmacy network Walgreens (USA, Illinois) has been researched. The key strategic initiatives and the key success factors of the company have been identified. The participation of 5 level leader in the strategic transformation implementation has been grounded. The current activities of Walgreens have been analyzed. The opportunities of domestic pharmaceutical business improvement have been identified.

**Key words:** pharmacy network, Walgreens, level 5 leader, concept of pharmacy development, key factors of success.

Розвитку роздрібного фармацевтичного ринку присвячено багато публікацій вітчизняних учених. Такі дослідження стосуються напрямків підвищення конкурентоспроможності аптечних закладів і присвячені ефективнішому аналізу факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, що впливають на роботу аптек, зокрема споживачів та їх лояльності, методів підвищення якості управління, стратегічного планування, мотивації співробітників, удосконалення основних бізнес-процесів тощо [2–4]. Ці дослідження мають велике значення для розвитку аптечного ринку України, але світовий багаторічний досвід однієї з найбільших аптечних мереж США Walgreens, прибутковість акцій якої з 1975 до 2000 р. в 15 разів перевищила середній показник по ринку, завдяки чому були випереджені такі компанії, як General Electric, Merck, Coca-Cola, Intel, є досить корисним для національної фармацевтичної галузі [1].

#### Мета роботи

Аналіз стратегічної діяльності та ключових факторів успіху найбільшої та найприбутковішої аптечної мережі США Walgreens.

#### Матеріали і методи дослідження

Компанія Walgreens (США, штат Іллінойс) створена Чарльзом Уолгріном у 1901 р., коли він відкрив свою першу аптеку. У 1930 р. відкрито до 400 аптек з річним товарообігом майже 4 млн USD. Достатні оборотні кошти дозволили диверсифікувати діяльність компанії: створено завод з виробництва морозива, крім того, в аптеках виготовляли і реалізовували солодкий молочний

коктейль [7,8]. Проте компанія, незважаючи на зростання, залишалась однією з багатьох, і не демонструвала значних фінансових результатів до того часу, коли в 1971 р. керівником компанії (CEO, Chief Executive Officer) не став Чарльз Р. «Корк» Уолгрін III, який зміг скоректувати стратегію компанії і досягти того, що вартість акцій Walgreens перевищила середньоринкову вартість акцій у галузі у декілька разів. Це дозволило відомому американському вченому та досліднику менеджменту, автору світових бестселерів «Побудовані навіки» та «Від гарного до великого» Джиму Коллінзу включити Walgreens до переліку 11 компаній США, що досягли результатів, а Чарльза Р. «Корк» Уолгрін III ідентифікувати як керівника 5 рівня [1].

Хто такий керівник 5 рівня? Джим Коллінз, який ввів цю дефініцію, характеризує їх як менеджерів, які сприяють досягненню та підтриманню довгострокових результатів завдяки рідкісному поєднанню особистісних якостей і твердої професійної волі. Джим Коллінз виділяє дві основні якості керівників 5 рівня: професійна воля (є «каталізатором» переходу «від гарного до великого»; демонструє, незважаючи на труднощі, непохитне прагнення до досягнення довгострокових цілей; встановлює високі стандарти довгострокового успіху компанії, готовий брати на себе всю відповідальність за незадовільні результати стратегічних перетворень) і скромність (не шукає слави та популярності, діє в спокійній манері, не розраховує винятково на харизму, реалізує свої амбіції та прагнення через успіх компанії).



Крім того, Джим Коллінз виділяє наступні концепції, характерні для «видатних» компаній: акцент на розвиток команди талановитих менеджерів, надання їм широких повноважень з метою подальшого розвитку компанії; жорсткий контроль бізнес-процесів і ринкового середовища; орієнтація на ринок, де компанія може стати найкращою, вибір фінансового показника, що максимально відображає рентабельність підприємства в довгостроковій перспективі; культура дисципліни (залучення дисциплінованих співробітників з дисциплінованим мисленням, які працюють відповідно до концепції організації в умовах відкритості та відповідальності), використання технологій як інструменту досягнення стратегічних цілей [1].

Які ж основні стратегічні перетворення почав впроваджувати в життя Чарльз Р. «Корк» Уолгрін III? Перш за все, після численних обговорень і дискусій ухвалено рішення відмовитись від ресторанного бізнесу (компанії належало більше 500 ресторанів) і сконцентруватися на розвитку мережі аптек. Як наслідок, впровадили програму ефективного управління аптеками, згідно з якою менеджери виявляли проблеми і пропонували заходи з удосконалення бізнес-процесів. Змінено організаційну структуру аптек і введено позицію менеджера, відповідального за закупівлю й операційну діяльність (раніше ці функції розподіляли між різними менеджерами, що призводило до розбіжності в розумінні цілей і завдань) [1,9].

У 1973 р. в Walgreens організовано Комітет з планування (Planning Committee), члени якого збирались двічі на місяць для всебічної оцінки й коректування стратегічних планів за такими напрямками: фінансові показники, співробітники, споживачі в аспекті результатів маркетингових досліджень, імідж компанії. Фактично, здійснювалась оцінка діяльності компанії за системою збалансованих показників, яку пізніше ідентифікували, систематизували і науково обґрунтували лауреати Нобелівської премії Р. Каплан і Д. Нортон.

Слід також зазначити фактор, що, на думку Джима Коллінза, найбільше вплинув на становлення компанії Walgreens, зокрема, йдеться про концепцію компанії. Концепція «кращої, найзручнішої аптеки з високою прибутковістю на один візит покупця» полягала в створенні мережі аптек на перехресті вулиць (Corner Pharmacie). Якщо, припустимо, знайдено відповідне приміщення, то вже існуюча аптека не на перехресті вулиць, навіть прибуткова, закривалась для відкриття нової. Компанія стабільно розширювалась, поставивши за мету відкрити якомога більше аптек на порівняно невеликій географічній території (наприклад, у центрі Сан-Франциско відкрито 9 аптек у радіусі півтора кілометри). Walgreens пов'язали концепцію тісно розташованих аптек на перехресті вулиць з фінансовими показниками. Якщо раніше прибуток розраховувався на одну аптеку, то нова концепція передбачала розрахунок прибутковості на візит покупця. В умовах нової концепції в аптеках введено додаткові послуги, такі як фото за годину, хліб, напої «в дорогу» тощо. Крім того, Walgreens стали інноваторами у відкритті авто-аптек (drive-through pharmacies – популярні в США формати аптеки, де ліки або інші товари

аптечного асортименту подаються прямо в машину, за типом деяких ресторанів Mc'Donalds) [1,8,9].

На початку 1970-х років Walgreens одні з перших почали застосовувати комп'ютеризовану систему контролю складських запасів, а на початку 1980-х почали використовувати внутрішню електронну мережу Intercom з метою збору, зберігання і розповсюдження інформації про клієнтів, що дозволило перетворити на той час аптечну мережу на одну «районну аптеку» для всіх клієнтів. Так, наприклад, можна було придбати прописаний лікарем препарат у різних аптеках мережі, використовуючи централізовану систему інформації (у США лікарі виписують ліки, маючи на увазі конкретну аптеку).

З розповсюдженням Інтернету Walgreens розробили і запустили власний сайт [www.walgreens.com](http://www.walgreens.com), що дозволив споживачам лікарських препаратів, засобів медичного призначення, дієтичних добавок, товарів гігієни тощо здійснювати замовлення он-лайн і купувати товари в аптечній мережі компанії. На сайті можна було заповнити рецепт, який за бажанням клієнта поповнювався автоматично (наприклад, при хронічних захворюваннях), а повідомлення приходило на е-мейл клієнта. Замовлення он-лайн передбачало різні програми лояльності: дисконтні карти, знижки на певні препарати, як правило, генерикові, медичні послуги тощо. Також на сайті можна було зв'язатись з фармацевтом, який міг надати необхідну інформацію (враховували специфіку медичної проблеми, мовні особливості). Оскільки аптеки Walgreens відкрито майже по всій території США, забрати замовлення було доступно та легко, що стало однією з конкурентних переваг компанії [7–9].

Також Walgreens зробили великий акцент на наданні медичних і оздоровчих послуг. Нині в структуру компанії входять більше 700 закладів, де можна отримати необхідну медичну допомогу, професійну консультацію щодо лікування й профілактики захворювань, медичні послуги для домашніх тварин тощо. Такі клініки розташовані безпосередньо в самих аптеках, а також на робочих місцях співробітників крупних компаній. Walgreens є одними з лідерів у наданні послуг вакцинації від грипу та інших вірусних захворювань у мережі аптек і медичних центрів. Крім цього, у 2011 р. в більш ніж 1600 аптеках мережі впроваджено такі медичні послуги, як тестування на рівень загального холестерину і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), рівня глюкози в крові і глікованого гемоглобіну.

Аптеки Walgreens, особливо спеціалізовані, є поставачальниками препаратів для процедур хіміотерапії, респіраторних маніпуляцій амбулаторно або в домашніх умовах. Компанія дотримується принципів Управління лікарською терапією (фармацевти займаються не тільки реалізацією ліків, але й корекцією терапії клієнтів), співпрацює з різними установами охорони здоров'я, здійснюючи активну експансію на ринок медичних, оздоровчих і профілактичних послуг. Нині Walgreens планує протягом п'яти років відкрити 1000 «оазисів здоров'я», де продаватимуть свіжі фрукти, овочі та інші продукти для здорового способу життя й профілактики захворювань [5,6,9].

Завдяки професійній політиці управління, постійній орієнтації на концепцію клієнторієнтованої компанії, Walgreens розширили сферу власного впливу шляхом стратегічних придбань: у 2010 р. придбано популярну в Нью-Йорку аптечну мережу Duane Reade, у 2011 р. – сайти [www.drugstore.com](http://www.drugstore.com), [www.beauty.com](http://www.beauty.com), у 2012 р. – 45% акцій аптечної мережі Alliance Boots. Нині (станом на 01.08.2012 р.) в Walgreens нараховується 7919 аптек у всіх штатах США, а також в окрузі Колумбія і Пуерто-Ріко. Щодня в аптеках Walgreens здійснюють покупки в середньому близько 6 млн осіб, протягом останніх п'яти років щороку відкриваються близько 300 нових аптек. Компанія, не зважаючи на економічну кризу, показує стабільні результати зростання, а в 2011 р. навіть продемонструвала рекордний приріст прибутку (табл. 1) [7,8].

Таблиця 1

**Дані щодо фінансової діяльності компанії Walgreens за 2007–2011 рр.**

Рік	Обсяг продажів (млрд USD)	Темпи приросту обсягів продажу (%)	Чистий прибуток (млрд USD)	Темпи приросту прибутку (%)
2007	53.8	13.4	2.04	16.6
2008	59.0	9.8	2.16	5.7
2009	63.3	7.3	2.01	-7.0
2010	67.4	6.4	2.09	4.2
2011	72.2	7.1	2.71	29.8

**Результати та їх обговорення**

Які можна зробити висновки з наведеного досвіду роботи найбільшої аптечної мережі США Walgreens для національного аптечного ринку? Так, безсумнівно, фармацевтичний ринок США існує в умовах добре розвиненої страхової медицини, сприятливих умов ведення бізнесу, з широко розповсюдженою електрон-

ною комерцією, високим споживчим попитом і рівнем прибутків населення. Проте варто зазначити, що перетворення, які почалися у Walgreens ще в 1970-ті роки (введення системи комп'ютеризованого обліку товарів, створення баз клієнтів (CRM-системи), перехід від розрахунку прибутку на аптеку до розрахунку прибутку на візит покупця (середня сума чеку), введення додаткових послуг, «зручного» для покупця формату аптек тощо) для наших аптек й аптечних мереж стало звичним. Тому, судячи з досвіду Walgreens, майбутнє за раціональним розміщенням структурних підрозділів аптечних мереж, реальною інтеграцією фармації в медицину, формуванням позиції «сімейного фармацевта», активній ролі аптек у розвитку програм профілактики захворювань і здорового способу життя, використанні прийомів електронної комерції в рамках національного правового поля. Важливим є створенням такої системи цінності для споживачів, що дозволяє мінімізувати витрати часу і грошей разом з підвищенням рівня комфорту, позитивних емоцій, постійним удосконаленням лікарського забезпечення і фармацевтичної підтримки.

**Висновки**

Проаналізовано історію створення аптечної мережі Walgreens (США, штат Іллінойс), визначено основні перетворення і стратегічні ініціативи, що дозволили компанії збільшити вартість акцій у декілька разів порівняно з середньоринковими галузевими показниками.

Досліджено сучасні аспекти діяльності компанії Walgreens: розвиток електронного бізнесу, експансія на ринок медичних і профілактичних послуг, підвищення значущості фармацевта як носія послуг у системі управління лікарською терапією тощо.

Визначено можливості удосконалення національного аптечного бізнесу відповідно до вивченого стратегічного досвіду провідної та успішної аптечної мережі США.

**Список літератури**

1. Коллінз Д. От хорошего к великому / Д. Коллінз; пер. с англ. П. Павловского. – СПб.: Стокгольмская школа экономики в Санкт-Петербурге, 2001. – 303 с.
2. Современные аспекты формирования лояльности клиентов аптеки / Мнушко З.Н., Пестун И.В., Бабичева А.С., Сотникова Н.В. // Провизор. – 2010. – №23. – С. 14–20.
3. Мнушко З.Н. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации: моногр. / Мнушко З.Н., Пестун И.В. – Х., 2008. – 308 с.
4. Пестун И.В. Теоретичні та науково-прикладні засади маркетингового управління в системі лікарського забезпечення населення: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Пестун И.В. – Х., 2010. – 43 с.
5. Medication Therapy Management in Pharmacy Practice: Core Elements of an MTM Service Model. Version 2.0, 2008. – Режим доступу: <http://www.pharmacist.com/AM/Template.cfm?Section=Pharmacists&CONTENTID=19013&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm>
6. Meszaros L. Pharmacy of tomorrow. The future will embrace pharmacists' unique clinical capabilities / L. Meszaros // Drug Topics. – 2009. – №6. – Режим доступу: <http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/article/articleDetail.jsp?id=617024&sk=&date=&pageID=3>
7. Official Walgreens' site. Financial and Other Numbers. – Режим доступу: [http://walgreens2009.tekgroupweb.com/article\\_display.cfm?article\\_id=1047](http://walgreens2009.tekgroupweb.com/article_display.cfm?article_id=1047)
8. Well of Walgreens. Annual report, 2011. – Режим доступу: [http://news.walgreens.com/images/20007/WALGREENS\\_2011\\_AR.pdf](http://news.walgreens.com/images/20007/WALGREENS_2011_AR.pdf)
9. Wikipedia. The Free Encyclopedia. – Режим доступу: <http://en.wikipedia.org/wiki/Walgreens>

**Відомості про авторів:**

Мнушко З.М., д. фарм. н., професор, зав. каф. менеджменту та маркетингу у фармації НФаУ.  
Алекперова Н.В., к. фарм. н., доцент каф. менеджменту та маркетингу у фармації НФаУ.  
Пестун И.В., д. фарм. н., професор каф. менеджменту та маркетингу у фармації НФаУ.

Надійшла в редакцію 25.10.2012 р.



О.Г. Смалюх<sup>1</sup>, С.В. Сур<sup>2</sup>

## Стандартизація плодів моркви дикої за складом і вмістом флавоноїдів

<sup>1</sup>ВАТ «Галичфарм», м. Львів,

<sup>2</sup>Корпорація «Артеріум», м. Київ

**Ключові слова:** флавоноїди, моркви дикої плоди, ідентифікація, кількісне визначення.

Наведено результати ідентифікації флавоноїдів хроматографічними методами (ТШХ і ВЕРХ) та їх кількісного визначення у плодах моркви дикої методом диференційної спектрофотометрії. Показано, що якісний склад флавоноїдів у досліджених зразках плодів моркви дикої з різних регіонів України суттєво відрізнявся, при цьому у зразках у межах одного регіону він був подібним. Показано, що вміст флавоноїдів у досліджених зразках лікарської рослинної сировини становив від 0,071% до 0,792% у перерахунку на лютеолін або гіперозид. Запропоновано ввести у специфікацію на лікарську рослинну сировину плодів дикої моркви вимоги з ідентифікації лютеоліну (методом ТШХ та за максимумом поглинання спектра похідних з алюмінієм хлоридом при  $395 \pm 3$  нм) та за вмістом суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін не менше 0,10%.

### Стандартизація плодів моркви дикої по составу и содержанию флавоноидов

О.Г. Смалюх, С.В. Сур

Приведены результаты идентификации флавоноидов хроматографическими методами (ТСХ и ВЭЖХ) и их количественного определения в плодах моркови дикой методом дифференциальной спектрофотометрии. Показано, что качественный состав флавоноидов в образцах плодов моркови дикой из разных регионов Украины существенно отличался, при этом в образцах в пределах одного региона он был подобным. Показано, что содержание флавоноидов в исследованных образцах растительного сырья составляло от 0,071% до 0,792% в пересчете на лютеолин или гиперозид. Предложено ввести в спецификацию на лекарственное растительное сырье плодов дикой моркови требования по идентификации лютеолина (методом ТСХ и по максимуму поглощения спектра производных с алюминием хлоридом при  $395 \pm 3$  нм) и по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин не менее 0,10%.

**Ключевые слова:** флавоноиды, моркови дикой плоды, идентификация, количественное определение.

### Standardization of wild carrot (*Daucus carota* L.) seeds in composition and contents flavonoids

O.G. Smalyuh, S.V. Sur

The results of the identification of flavonoids by chromatographic methods (TLC and HPLC) and their quantitative determination by differential spectrophotometry in seed of Wild carrot. It is shown that both flavonoids content and composition in the investigated Wild carrot seeds samples from different regions of Ukraine were essentially different, with the samples within the same region, they were similar. It is shown that the flavonoid content in the samples was ranged from 0.071% to 0.792% calculated as luteolin and hyperoside. It is proposed to introduce the identification requirements for luteolin (TLC and for the maximum absorption spectrum of derivatives with aluminum chloride at  $395 \pm 3$  nm) and for the sum of flavonoids content calculated as luteolin in terms of at least 0.10% into specification for Wild carrot seeds.

**Key words:** flavonoids, Wild carrots seeds, identification, assay.

Для розробки готового рослинного лікарського засобу (ГЛЗ) з передбаченою терапевтичною активністю дуже важливо регламентувати якість лікарської рослинної сировини (ЛРС), з якої він вироблятиметься. Одним із найважливіших етапів стандартизації ЛРС є встановлення якісних і кількісних характеристик її біологічно активних речовин (БАР). Особливо важливим і актуальним є питання стандартизації рослинної сировини, що не описана у монографіях Державної фармакопеї України та в інших фармакопеях, зокрема плодів моркви дикої (*Daucus carota* L.) з родини губоцвітих (*Apiaceae*).

Плоди моркви дикої здавна використовуються у народній медицині та у промисловому виробництві лікарських засобів. Різноманітний склад БАР зумовлює різнобічну фармакологічну активність плодів моркви дикої. Згідно до спеціалізованої літератури, ця ЛРС містить ефірну олію, флавоноїди, кумарини, дубильні речовини, жирну

олію та інші біологічно активні сполуки [3,4]. У фармакологічному відношенні БАР плодів моркви дикої мало вивчені і відомі як сполуки, що мають широкий спектр активності і характеризуються спазмолітичними, протимікробними, протівірусними та літлітичними властивостями [1,3,4].

Для виробництва готових лікарських засобів на АТ «Галичфарм» використовують екстракти плодів дикої моркви, отримані екстракцією етанолом високої концентрації, що містять в основному гідрофобні БАР, зокрема флавоноїди. Тому важливою задачею стандартизації виробництва лікарських засобів, що містять плоди дикої моркви, є створення системи специфікацій, що дозволили б контролювати технологічний процес у ланцюзі ЛРС – екстракти – ГЛЗ.

### Мета роботи

Вивчення складу флавоноїдів плодів моркви дикої за допомогою хроматографічних методів аналізу, їх кількісне визначення та обґрунтування вимог до ідентифікації

і кількісного вмісту на основі даних, отриманих при дослідженні зразків ЛРС різного походження.

#### Матеріали і методи дослідження

Для дослідження обрано зразки плодів моркви дикої (с. 1, с. 2, с. 031009, с. 10/10, с. 1-12.12.2011, с.011208, с.010309, с.20312, с. 10212140212), що використовували при виробництві готових лікарських засобів на АТ «Галичфарм». Для дослідження відібрали зразки ЛРС з регіонів Західної України (зразки 1–7) та Криму (зразки 8–9).

Для ідентифікації флавоноїдів у сировині використовували методи тонкошарової (ТШХ) та високоефективної рідинної (ВЕРХ) хроматографії.

Для випробування методом ТШХ сировину, подрібнену до розміру частинок, що проходять через сито з діаметром отворів 5 мм, екстрагували метанолом при нагріванні на водяній бані зі зворотним холодильником. Для хроматографування використовували хроматографічні пластинки MERCK Silica gel F<sub>254</sub> і систему розчинників мурашина кислота безводна – вода – етилацетат (10:10:80). Для проявлення хроматограм використовували розчин 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру в метанолі та 50 г/л макрогону 400 Р в метанолі Р. Оцінку результатів проводили шляхом порівняння величини R<sub>f</sub> зон на хроматограмі розчину порівняння та випробовуваного розчину. Для приготування розчину порівняння використовували наступні речовини-свідки: рутин, хлорогенову кислоту, гіперозид, апігеніну-7-глюкозид, цикорієву кислоту, лютеолін, апігенін, лютеолін-7-глюкозид, кавову кислоту, кверцетин (Fluka).

Для детальнішого вивчення складу флавоноїдів моркви дикої плодів використовували метод ВЕРХ.

Досліджували зразки, приготовані для випробування методом ТШХ. Для приготування розчину порівняння використовували речовини-свідки: хлорогенову, кавову, ферулову, цикорієву, розмаринову кислоти, рутин, гіперозид, апігенін-7-глюкозид, лютеолін, кверцетин, апігенін, кемпферол (Fluka). Аналіз проводили на рідинному хроматографі Agilent 1200, хроматографічна колонка XTerra C18, розміром 4,6×250 мм з розміром часток 5 мкм. Рухома фаза А: розчин натрію дигідрофосфату моногідрату 0,6 г/л, доведений до рН 2,5 кислотою фосфорною. Рухома фаза В: ацетонітрил. Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв, градієнтне елювання. Детектування проводили за допомогою УФ-детектора при довжині хвилі 330 нм. Об'єм введеної проби – 100 мкл, температура колонки – 25°C. Ідентифікацію речовин проводили шляхом порівняння часу утримування піків на хроматограмі випробовуваного розчину з часом утримування стандартних речовин.

Оцінку кількісного вмісту флавоноїдів у плодах дикої моркви проводили спектрофотометричним методом. За основу взято методику кількісного визначення флавоноїдів, описану у ДФУ, у монографії Глоду плоди [2]. Методика ґрунтується на попередньому гідролізі флавоноїдів до агліконів, екстракції агліконів етилацетатом і наступному комплексоутворенні з алюмінію хлоридом. Як розчин порівняння використовували зразок лютеоліну (Fluka). Вимірювання оптичної густини і записи спектрів поглинання проводили на спектрофотометрі Cary-100

(Varian). Усі використовувані реактиви відповідали вимогам ДФУ [5, 6].

#### Результати та їх обговорення

Перший етап дослідження – ідентифікація флавоноїдів методами тонкошарової та високоефективної хроматографії.

У результаті аналізу методом ТШХ в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм у зразках моркви дикої плодів, зібраних у Західному регіоні, виявлено шість основних зон з жовто-оранжевою, жовто-зеленою та блакитною флуоресценцією, що характерні для фенольних сполук. За збігом величини R<sub>f</sub> та забарвленням зон на хроматограмі розчину порівняння та випробовуваного розчину в зразках ідентифіковано рутин, лютеолін-7-глюкозид і лютеолін. На хроматограмах випробовуваних зразків 3–8 спостерігали додаткові зони жовто-зеленої флуоресценції. На хроматограмах випробовуваних зразків 1, 5 та 8 визначено зони блакитної флуоресценції, що характерно для фенолкарбонових кислот. У зразках плодів моркви дикої, зібраних у Криму, ідентифіковано хлорогенову кислоту, гіперозид, лютеолін. Фотографії хроматограм наведено на рис. 1.

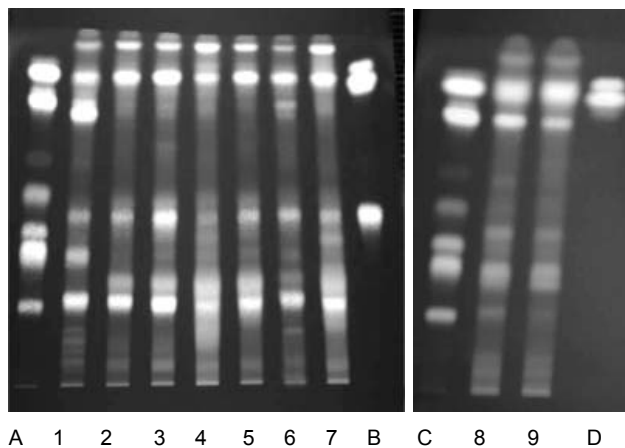


Рис. 1. Фотографії хроматограм, отриманих при ідентифікації флавоноїдів у моркви дикої плодах:

A, C	хроматограма розчину порівняння (рутин, хлорогенова кислота, гіперозид, апігеніну-7-глюкозид, цикорієва кислота, лютеолін, апігенін, знизу вгору)		
1–7	хроматограми випробовуваних зразків № 1–7 (зразки з Західного регіону України)	8, 9	хроматограми випробовуваних зразків № 8, 9 (зразки з Криму)
B	хроматограма розчин порівняння (лютеолін-7-глюкозид, кавова кислота, кверцетин, знизу вгору)	D	хроматограма розчин порівняння (кавова кислота, кверцетин, знизу вгору)

Методом рідинної хроматографії у моркви дикої плодах, зібраних у Західному регіоні України, за збігом часу утримування на хроматограмі розчину порівняння та випробовуваного розчину ідентифіковано лютеолін, апігенін, рутин, ферулову та хлорогенову кислоти. На хроматограмах випробовуваних зразків 1–5 та 7 спостерігали пік з часом виходу близько 28 хв, на хроматограмі

**Результати ідентифікація флавоноїдів у зразках моркви дикої плодів методом вискоєфективної рідинної хроматографії**

Речовина	Час утрим. хв	Відносний вміст, %								
		Зразок 1 Серія 2	Зразок 2 10/10	Зразок 3 Серія 1	Зразок 4 011208	Зразок 5 1-12.12.2011	Зразок 6 1010309	Зразок 7 031009	Зразок 8 20312	Зразок 9 10212140212
Хлорогенова кислота	15,1	7,1	0,5	0,6		0,3	1,7	0,4	17,9	20,1
Не ідентифікований пік	17,1	1,5						1,0	11,5	9,3
Кавова кислота	17,7	1,5					0,6		2,7	3,6
Ферулова кислота	24,4	12,9	13,0	11,0	2,2	4,1	17,4	3,4	5,8	
Рутин	25,7	2,5	4,1	5,7	0,9	1,8	7,4	1,2	3,5	1,3
Гіперозид	27,3	2,6						0,5	7,4	10,3
Не ідентифікований пік	28,1	1,1	48,8	47,1	62,4	73,9	19,3	63,4		
Апігенін-7-глюкозид	29,1				1,6	1,0	1,1	0,4		
Не ідентифікований пік	30,5	7,6	4,7	3,6	1,3	1,4	12,5	0,8		
Розмаринова кислота	30,9					0,5		1,0		
Не ідентифікований пік	31,2	20,1	2,5	3,1	9,5	4,8	1,7	13,8		
Не ідентифікований пік	34,3	24,4			1,6				3,2	
Лютеолін	41,0	2,2	6,3	5,5	3,4	3,0	9,8	2,6		
Кверцетин	42,0				0,8		0,9			
Апігенін	47,2		1,4	0,5	0,7	0,7	1,3	0,5		

випробовуваного зразка 6 спостерігали піки з часом виходу 30 та 34 хв. У зразках плодів моркви дикої, зібраних у Криму, ідентифіковано хлорогенову та кавову кислоти, гіперозид, наявні піки з часом виходу близько 17 хв. Результати дослідження кожного ідентифікованого компонента або не ідентифікованого (згідно до площі його піку) методом внутрішньої нормалізації наведено у таблиці 1, типові хроматограми приведено на рис. 2.1, 2.2, 2.3, 2.4.

Результати ідентифікації методами ТШХ і ВЕРХ підтверджують різницю складу і співвідношення фенольних сполук у зразках плодів моркви дикої, зібраних у Західному регіоні України та Криму. Для зразків ЛРС Західного регіону головними характерними компонентами були ферулова кислота, рутин, лютеолін та апігенін, а для зразків плодів моркви дикої, зібраних у Криму, – хлорогенова кислота, гіперозид і компонент з часом виходу піку близько 17 хв. Аналізуючи результати ідентифікації

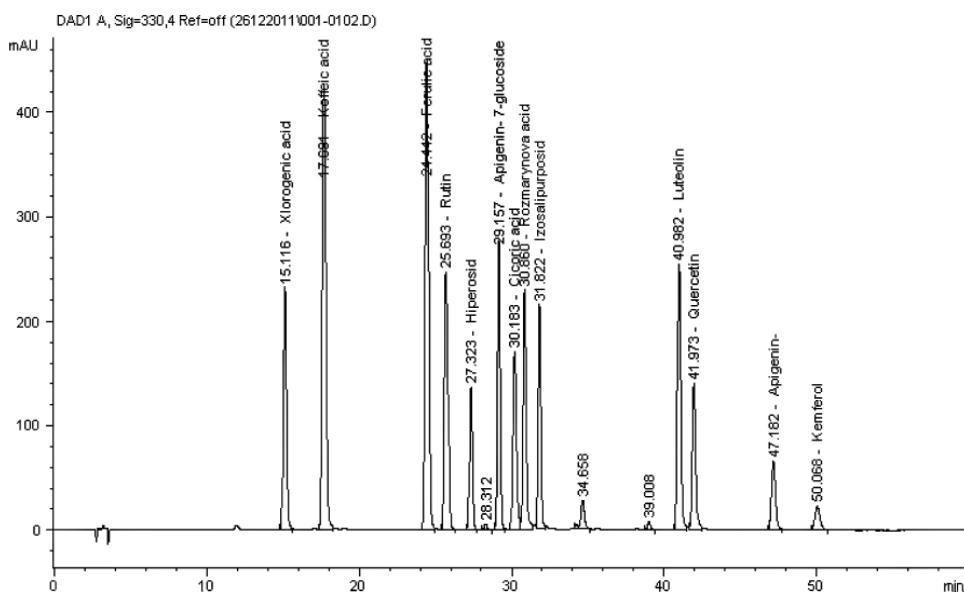


Рис. 2.1 Типова хроматограма розчину порівняння.

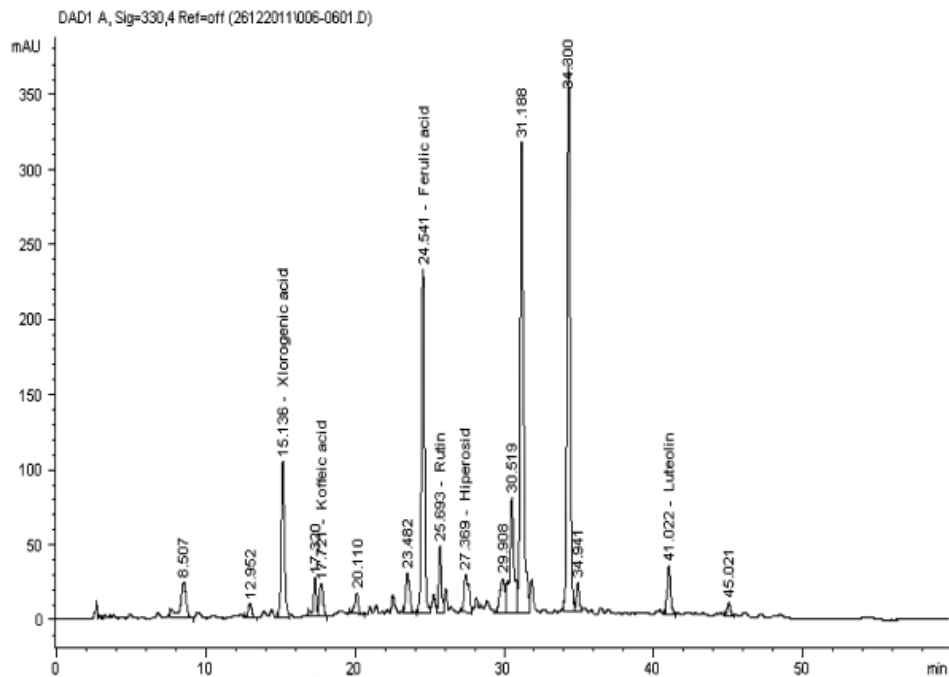


Рис. 2.1. Типова хроматограма випробовуваного розчину (зразок 1).

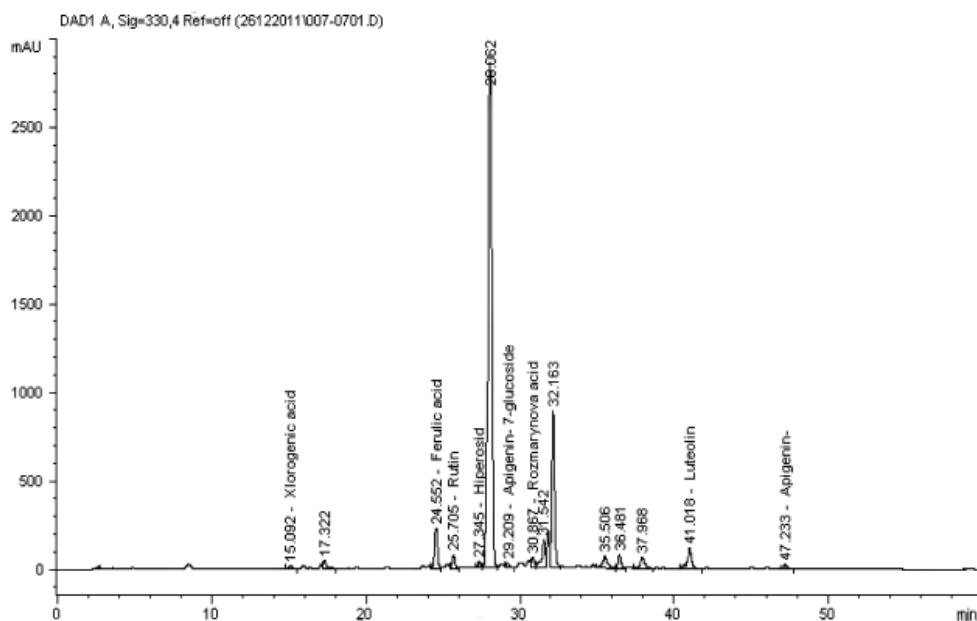


Рис. 2.1. Типова хроматограма випробовуваного розчину (зразки 2–7)

хроматографічними методами аналізу встановили, що в усіх досліджуваних зразках, зібраних у Західному регіоні України, міститься лутеолін. Саме тому для цих зразків обрано лутеолін як маркер для ідентифікації та розрахунку кількісного вмісту флавоноїдів. У досліджуваних кримських зразках міститься гіперозид, тому як маркер для ідентифікації та розрахунку кількісного вмісту флавоноїдів у сировині кримського регіону визначено гіперозид.

В обраних умовах прободготовки розчин порівняння лутеоліну мав максимум поглинання при 395 нм

( $\lambda_{\text{макс}} = 395$  нм, рис. 3), випробовувані розчини мали максимум поглинання при  $395 \pm 3$  нм, що відповідало максимуму поглинання лутеоліну в умовах кількісного визначення. Диференціальні спектри, що відповідають зразкам 6 та 7 мали два максимуми поглинання при 397 нм та 415 нм (рис. 4), зразки 1, 3, 5 мали чіткий максимум при 393 нм і розмите плече при 415–420 нм (рис. 5). Інші зразки мали один максимум при 394 нм (рис. 6). Наявність другого максимуму чи плеча свідчить про різноманітність флавоноїдного складу моркви дикої плодів, проте переважає група лутеоліну. Зразки 8 та 9 мали чіткий

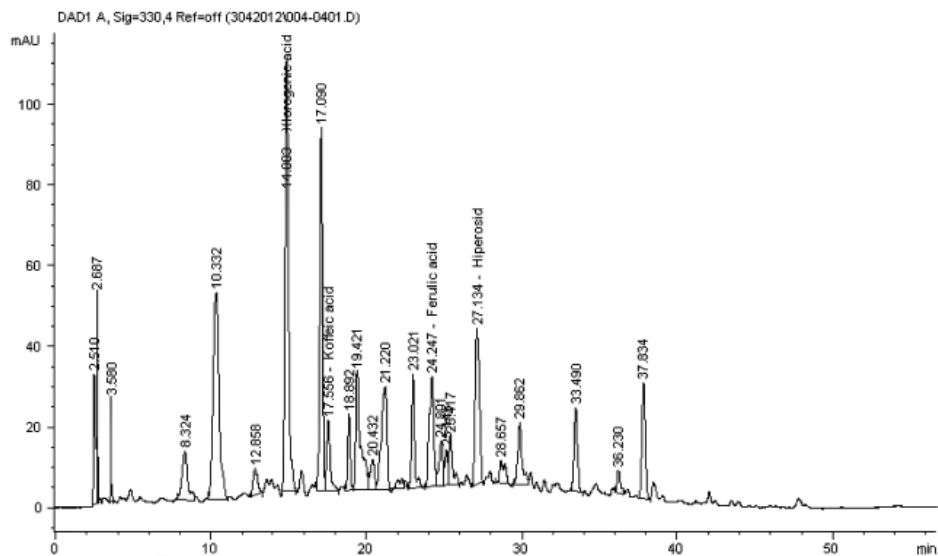


Рис. 2.1. Типова хроматограма випробовуваної розчину (зразки 8,9).

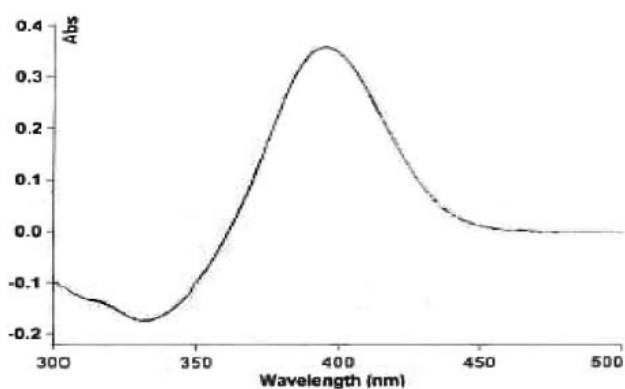


Рис. 3. Диференційний електронний спектр поглинання розчину поглинання лютеоліну в умовах кількісного визначення.

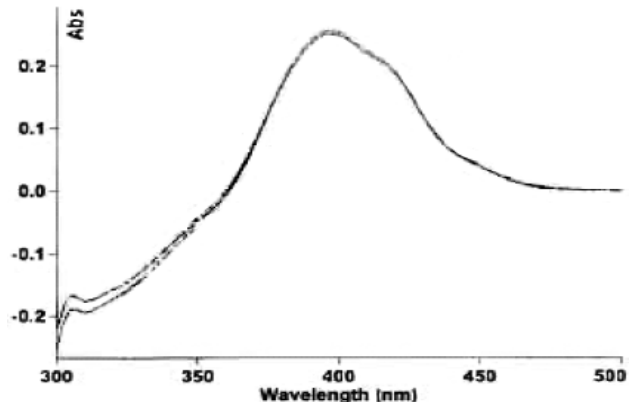


Рис. 5. Диференційний електронний спектр поглинання для зразків 2, 3, 4 в умовах кількісного визначення.

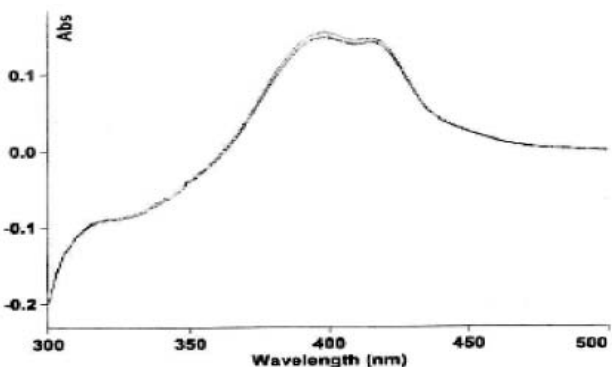


Рис. 4. Диференційний електронний спектр поглинання для зразків 1, 6 в умовах кількісного визначення.

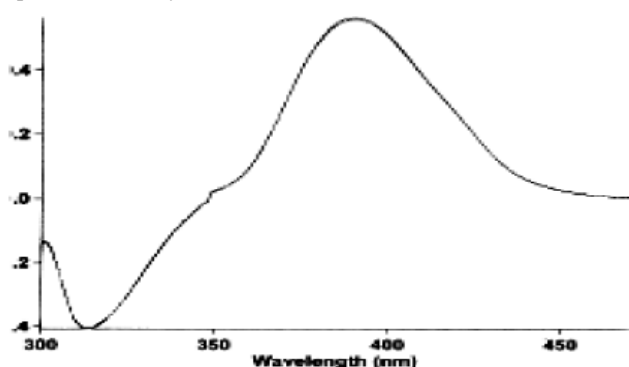


Рис. 6. Диференційний електронний спектр поглинання для зразків 5, 7 в умовах кількісного визначення.

максимум поглинання при  $420 \pm 2$  нм (рис. 7), що характерно для флавоноїдів рутину та гіперозиду. Це підтверджують і результати ідентифікації та кількісної оцінки флавоноїдів методом ВЕРХ, наведені в таблиці 1.

У результаті досліджень встановлено, що сумарний вміст флавоноїдів у зразках моркви дикої плодів, зібраних у Західному регіоні України (зразки № 1–7) становив від 0,114 % до 0,792% у перерахунку на лютеолін. У

зразках 8, 9, зібраних у Криму, вміст суми флавоноїдів визначали в перерахунку на гіперозид, оскільки для них максимум поглинання у вибраних умовах пробопідготовки спостерігали при  $420 \pm 2$  нм. Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у зразках 8, 9 був суттєво меншим і становив 0,071–0,080%. Результати визначення суми флавоноїдів у досліджених зразках ЛРС наведено у таблиці 2.



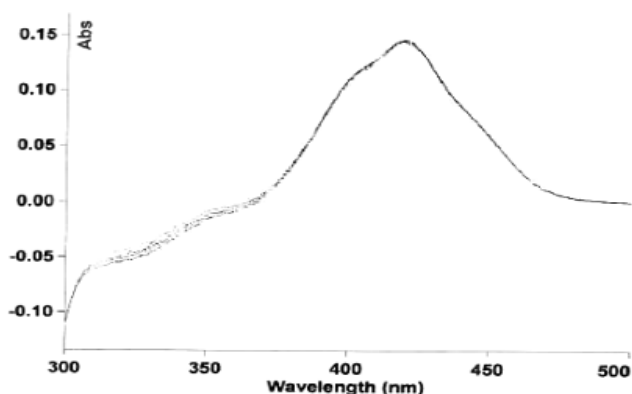


Рис. 7. Диференційний електронний спектр поглинання для зразків 8, 9 в умовах кількісного визначення.

Таблиця 2

**Вміст суми флавоноїдів  
у досліджуваних зразках моркви дикої плодів**

Зразок №	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін, %
1	0,353 ± 0,008
2	0,792 ± 0,007
3	0,261 ± 0,005
4	0,434 ± 0,004
5	0,645 ± 0,006
6	0,114 ± 0,003
7	0,213 ± 0,005
	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, %
8	0,080 ± 0,004
9	0,071 ± 0,003

**Список літератури**

- Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М. Гродзінський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1989. – 544 с.
- Котова Е.Е. Стандартизація плодів глоду та лікарських препаратів на їх основі за показником «Кількісне визначення» / Е.Е. Котова, А.Г. Котов, Н.П. Хованська // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 35–41.
- Морковь дикая, морковь обыкновенная / Б. Зузук, Р. Куцик, И. Гресько [и др.] // Провизор. – 2005. – №10. – С. 37–41.
- Морковь дикая, морковь обыкновенная / Б. Зузук, Р. Куцик, И. Гресько [и др.] // Провизор. – 2005. – №11. – С. 30–33.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

**Відомості про авторів:**

Смалюх О.Г., начальник аналітичної лабораторії Дослідного центру АТ «Галичфарм».  
Сур С.В., д. фарм. н., директор департаменту з досліджень і розробок Корпорації «Артеріум».

Надійшла в редакцію 21.10.2012 р.



Л.І. Шульга, В.С. Кисличенко, О.Ф. Пімінов

## Застосування тривимірної флуоресцентної спектроскопії для якісної ідентифікації складної настойки

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина, складна настойка, якісна ідентифікація, тривимірна флуоресцентна спектроскопія.

Наведено результати аналізу флуоресціюючих речовин рослинного засобу «Касдент» та однокомпонентних настоек, отриманих з кожного окремого компонента розробленої складної настойки за допомогою методу тривимірної флуоресцентної спектроскопії. Здійсненим дослідженням встановлено наявність у розробленому фітозасобі суміші простих фенолів і агліконів флавоноїдів.

### Использование трехмерной флуоресцентной спектроскопии для качественной идентификации сложной настойки

Л.И. Шульга, В.С. Кисличенко, А.Ф. Пиминов

Приведены результаты анализа флуоресцирующих веществ лекарственного средства «Касдент» и однокомпонентных настоек, полученных из каждого отдельно взятого компонента разработанной сложной настойки при помощи метода трехмерной флуоресцентной спектроскопии. Проведенным исследованием установлено наличие в разработанном фитосредстве смеси простых фенолов и агликонов флавоноидов.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, сложная настойка, качественная идентификация, трехмерная флуоресцентная спектроскопия.

### The use of three-dimensional fluorescence spectroscopy for qualitative identification of complex infusion

L.I. Shulga, V.S. Kislichenko, A.F. Piminov

The article presents results of analysis of fluorescent substances of the remedy Casdent, as well as of single-component tinctures which were obtained from each of the components of the developed complex tincture, by the method of three-dimensional fluorescence spectroscopy. The conducted research ascertained presence of simple phenols and aglycones of flavonoids in the developed remedy.

**Key words:** plant raw materials, complex tincture, qualitative identification, three-dimensional fluorescent spectroscopy.

Останнім часом першорядного значення набуває пошук і створення нових лікарських препаратів, що характеризуються комплексною лікувально-профілактичною дією, серед яких засоби на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС). Вибір об'єктів дослідження слід пов'язувати з потенційними можливостями подальшого практичного використання препарату для лікування запальних захворювань порожнини рота. Тому на основі аналізу публікацій відносно до застосування ЛРС у сучасній стоматології, а також власних експериментальних досліджень обґрунтовано склад фітозасобу «Касдент» [9].

Ефективність застосування комплексних засобів рослинного походження у медичній практиці зумовлює спектр біологічно активних сполук. Розроблена настойка являє собою складну фітокомпозицію, утворену з кореневищ і коренів родовика, кореневищ айру, коренів солодки, і тому поєднує діючі речовини, що належать до різних класів хімічних сполук [12]. Отже, ідентифікація складових рослинного засобу необхідна для визначення основних груп біологічно активних сполук, подальшого встановлення взаємозв'язків «структура – фармакологічна активність» і є виправданою в аспекті передбачення кола фармакологічної дії.

Питанням розробки методів контролю якості лікарських засобів у системі забезпечення якості фармацевтичної продукції постійно приділяється увага. Якісна ідентифікація та кількісне визначення всіх інгредієнтів фітозасобу є складною задачею з огляду вибору методу

аналізу та його інструментального супроводження, що потребує використання досконалих методів і методик стандартизації із застосуванням найсучаснішого обладнання. Дійсно ґрунтовним розв'язанням означених завдань є встановлення біологічно активних сполук за найбільш вагомих або характерним компонентом. З цією метою для розробленого засобу проведені якісні реакції, за результатами яких складено уявлення про основні групи діючих речовин і підтверджено наявність флавоноїдів.

Рослини, що містять флавоноїди, привертають увагу дослідників внаслідок перспективності в отриманні лікарських засобів полівалентної дії [7]. Відомо, що деякі флавоноїди (флаволи, флавоноли, антоціани, аурони, халкони) належать до групи рослинних пігментів. Антоціани – пігменти, що містяться у клітинному соку багатьох рослин і зумовлюють забарвлення у різні відтінки червоного, синього, фіолетового кольорів, а флаволи – жовтого й оранжевого [4,8]. Якісний аналіз багатокомпонентних сумішей, серед яких субстанції, рослинні екстракти, вилучені ліпофільні сполуки або фракції, лікарські засоби, що містять флуоресціюючі інгредієнти, проводять за допомогою люмінесцентного аналізу [1–3,6,8,10,11]. Для діагностики складу препаратів, у структурі яких є ароматичні кільця, можливе застосування методу флуоресцентного аналізу [5,10].

### Мета роботи

Виконати якісну ідентифікацію флуоресціюючих речовин складної настойки «Касдент» порівняно з відпо-

відними сполуками настоек її складових компонентів із застосуванням методу тривимірної флуоресцентної спектроскопії (3-DF-спектроскопії), що дозволить охарактеризувати якість проведення процесу екстракції та оцінити повноту вилучення з ЛРС досліджуваних біологічно активних сполук.

#### Матеріали і методи дослідження

Матеріал для вивчення – ЛРС (кореневища та корені родовика – *rhizomata et radices Sanguisorbae*, кореневища айру – *rhizomata Calami*, корені солодки – *radices Glycyrrhizae*), придбана через аптечну мережу м. Харкова у листопаді 2011 року.

Об'єкти дослідження – отримані методом мацерації однокомпонентні настойки (настойка кореневищ і коренів родовика, настойка кореневищ айру, настойка коренів солодки) та складна настойка «Касдент», отримана з 3-компонентної рослинної суміші за розробленою технологією. 3-DF-спектри як однокомпонентних настоек, так складної настойки фіксували в ультрафіолетовому та видимому діапазоні за допомогою спектрофлуориметра Hitachi F 4010.

Зняття спектрів розчинів досліджуваних об'єктів та власне розчинника проводили при наступних параметрах вимірювань: інтервал довжин хвиль збудженого світла (excitation) від 220 до 750 нм; діапазон довжин хвиль сканування випромінювання (emission) – 220–800 нм; розчинник – вода очищена. Крок сканування становив 10 нм, а щільності збудження/флуоресценція – 5/5 нм.

Для запобігання перепоглинання флуоресценції речовинами попередньо проводили підготовку всіх досліджуваних зразків настоек: їх розводили розчинником і спектрофотометрично контролювали оптичну густину на приладі Hitachi U 3210.

Подальшу обробку зареєстрованих даних аналізу та будовання 3-DF-спектрів з виглядом поверхні, що

характеризується функцією  $I = f(\lambda_{exc}, \lambda_{em})$ , здійснено із застосуванням пакету програмного забезпечення Spectral Data Lab, розробленого на базі Науково-дослідного інституту хімії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

За допомогою програмного середовища з пакету прикладних програм Excel проводили обробку даних і отримували 3-DF-спектри розчинів об'єктів у вигляді значень інтенсивності флуоресценції зразка у квадратній матриці з осями  $\lambda_{exc}$ ,  $\lambda_{em}$ .

Розрахунки проводили за загальною формулою:

$$I = I_{\text{розчину}} - I_{\text{розчинника}} \cdot K,$$

де:  $I$  – показник інтенсивності флуоресценції;

$I_{\text{розчину}}$  – інтенсивність флуоресценції розчину досліджуваного об'єкта;

$I_{\text{розчинника}}$  – інтенсивність флуоресценції розчинника;

$K$  – константа.

Тривимірне зображення результуючого 3-DF-спектра отримано в програмі Origin 6.0, у якій за налаштуванням оператора встановлювали розташування осей координат, ціну розподілу та кут нахилу діаграм.

Для кожного тривимірного спектра флуоресціюючих речовин досліджуваних зразків паралельно відображали його логарифмічну проекцію на площину  $\lambda_{exc}$ ,  $\lambda_{em}$ , що сприяло вичерпнішому представленню якісного складу настоек.

#### Результати та їх обговорення

На основі аналізу отриманих тривимірних спектрів скануючої спектрофлуориметрії в настійці кореневищ і коренів родовика (рис. 1) встановлено наявність наступних речовин: агліконів і глікозидів флавонолів, для яких характерні піки у ділянках  $\lambda_{exc} = 310\text{--}390$  нм,  $\lambda_{em} = 400\text{--}540$  нм; жовтогарячого пігменту, який може бути представником флавонів, з притаманними піками в ділянках  $\lambda_{exc} = 460\text{--}530$  нм,  $\lambda_{em} = 520\text{--}600$  нм.

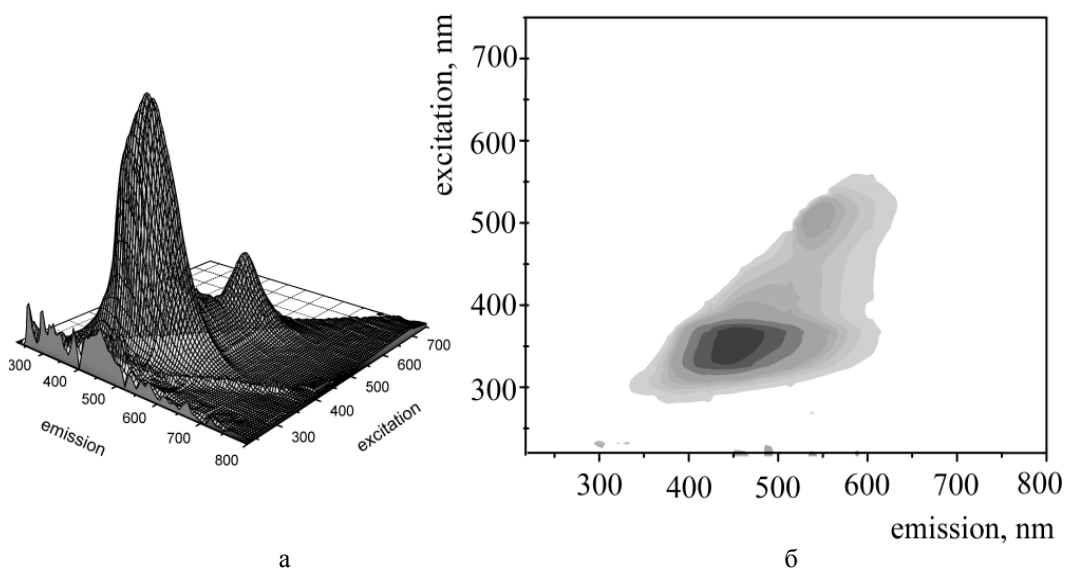


Рис. 1. Тривимірний спектр (а) та його логарифмічна проекція на площину збудження/емісії (б) для настойки кореневищ і коренів родовика.

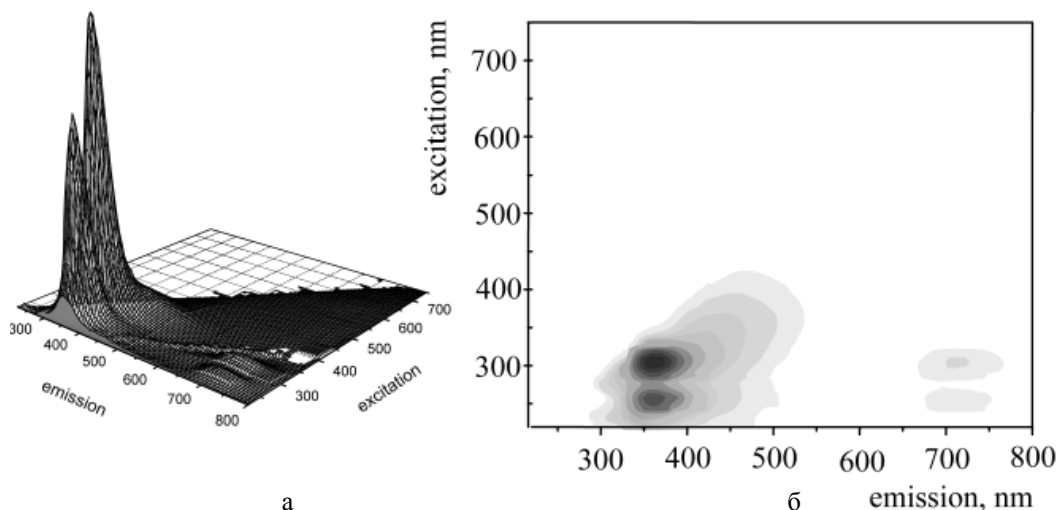


Рис. 2. Тривимірний спектр (а) та його логарифмічна проекція на площину збудження/емісії (б) для настойки кореневищ айру.

На рис. 2 наведено 3DF-спектр з проекцією на площину ( $\lambda_{exc}$ ,  $\lambda_{em}$ ) наступного об'єкту дослідження – настойки кореневищ айру. Експериментально визначено двосмугасту флуоресціюючу сполуку, довгохвильова смуга випромінювання якої мала аномально високий Стоксів зсув – близько  $18000\text{ cm}^{-1}$ .

Виявленій речовині притаманні два інтенсивних піки у діапазоні довжин хвиль збудженого світла ( $\lambda_{exc} = 240\text{--}270, 280\text{--}320\text{ nm}$ ) та випромінювання ( $\lambda_{em} = 330\text{--}410, 680\text{--}740\text{ nm}$ ).

На рис. 3 відображена проекція тривимірного спектру флуоресценції на площину ( $\lambda_{exc}$ ,  $\lambda_{em}$ ) настойки коренів

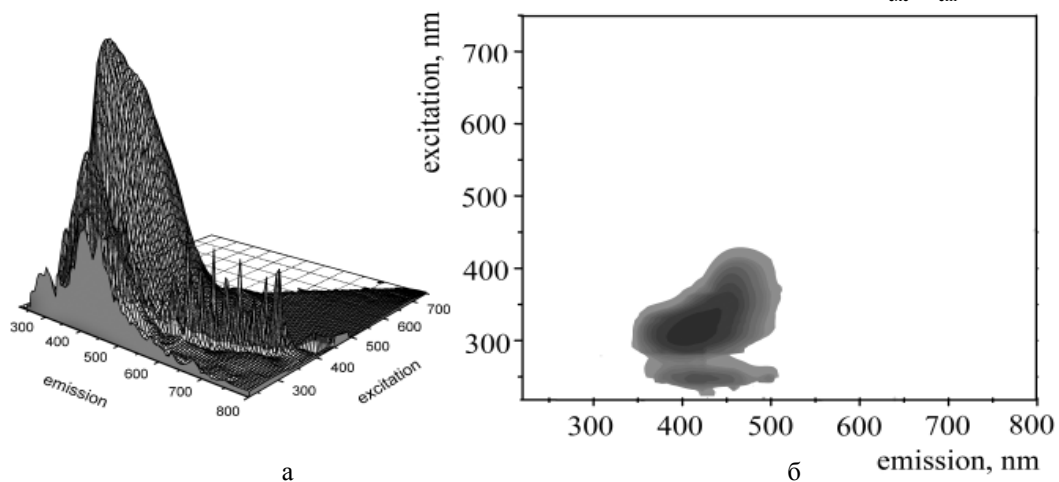


Рис. 3. Тривимірний спектр (а) та його логарифмічна проекція на площину збудження/емісії (б) для настойки коренів солодки.

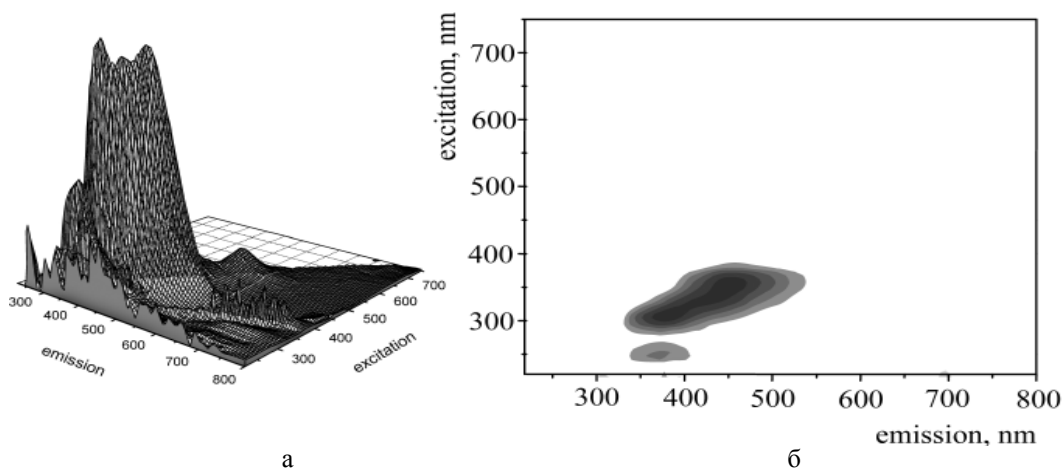


Рис. 4. Тривимірний спектр (а) та його логарифмічна проекція на площину збудження/емісії (б) для складної настойки.

солодки, а також його логарифмічна проекція. Аналізом 3-DF-спектра цієї настойки встановлено піменти з характерними піками у ділянках  $\lambda_{\text{exc}} = 240\text{--}270$ ,  $280\text{--}400$  нм та  $\lambda_{\text{em}} = 360\text{--}500$  нм, властиві для суміші простих фенолів.

Використання методу тривимірної флуоресцентної спектроскопії для якісної ідентифікації пігментних речовин складної настойки (рис. 4) дозволило встановити піки в області збудження  $\lambda_{\text{exc}} = 240\text{--}270$ ,  $280\text{--}340$  нм і випромінювання у діапазоні  $\lambda_{\text{em}} = 340\text{--}420$  нм. Зазначені піки свідчать про наявність у рідкій лікарській формі суміші простих фенолів, наявність яких визначено спектральним аналізом настойки солодки.

Також у комплексному фітозасобі виявлено піки в інтервалах збудження  $\lambda_{\text{exc}} = 340\text{--}370$  та випромінювання  $\lambda_{\text{em}} = 420\text{--}500$  нм, характерні для агліконів флавоноїдів, наявних у кореневищах і коренях родовика.

Наведені факти опосередковано свідчать про якість технологічного процесу отримання екстракційного засо-

бу, оскільки підтверджують наявність і характеризують вилучення з кореневищ і коренів родовика та коренів солодки флуоресціюючих біологічно активних сполук.

Результати аналізу передбачені та відповідають очікуваним. У складній настойці не виявлено сполуку, яку відзначали при дослідженні об'єкта – настойка кореневищ айру, що може бути пояснено найменшою часткою цього виду ЛРС у складі розробленої фітокомпозиції.

#### Висновки

Вперше визначено флуоресціюючі речовини рослинних об'єктів – настойки кореневищ і коренів родовика, настойки кореневищ айру, настойки коренів солодки і складної настойки «Касдент» методом тривимірної флуоресцентної спектроскопії.

Отримано тривимірні спектри та їх логарифмічні проекції на площину збудження/емісії для всіх досліджуваних рослинних об'єктів, проаналізовано зареєстровані діапазони піків, висвітлено їх кореляційні зв'язки з групами біологічно активних сполук.

#### Список літератури

1. Дослідження ліпофільної фракції з листя *Iris pseudacorus* / О.О. Затильнікова, С.В. Ковальов, Т.П. Осолодченко, Е.Ю. Ахмедов // Вісник фармації. – 2012. – №3. – С. 57–59.
2. Карпюк У.В. Дослідження ліпофільного екстракту надземної частини сої щетинистої / У.В. Карпюк, В.С. Кисличенко // Український медичний альманах. – 2010. – Т.13, №4. – С. 93–95.
3. Ліпофільні сполуки *Populus tremula* L. / В.М. Ковальов, Н.В. Бородіна, А.М. Рудник, В.В. Альхусейн // Фармацевтичний часопис. – 2008. – №2. – С. 51–56.
4. Пасемків Ю.А. Аналіз пігментного складу трави змієголовника великоквіткового (*Dracopis grandiflorum* L.) / Ю.А. Пасемків, М.І. Шанайда // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, №1. – С. 57–59.
5. Разностная флуоресцентная спектроскопия структуры и состава биоактивных препаратов / Ю.П. Войнов, В.С. Горелик, М.Ф. Умаров, С.В. Морозова // Краткие сообщения по физике ФИАН. – 2011. – №11. – С. 13–19.
6. Тернинко І.І. Фітохімічне вивчення ліпофільних фракцій з трави *Calendula officinalis* (L.) та *Chamomilla recutita* (L.) / І.І. Тернинко, В.С. Кисличенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №3. – С. 82–85.
7. Чекман І.С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І.С. Чекман, І.В. Завалько // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – №1. – С. 3–11.
8. Шанайда М.І. Пігментний склад надземної частини *Monarda fistulosa* L. / М.І. Шанайда, С.М. Марчишин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №2. – С. 31–32.
9. Шульга Л.І. Розробка складу рідкої лікарської форми для терапевтичної стоматології / Л.І. Шульга // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – №1–2. – С. 161–165.
10. Ulu S.T. Spectrofluorimetric determination of fluoroquinolones in pharmaceutical preparations / S.T. Ulu // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2009. – Vol. 72, №1. – P. 138–143.
11. Using three-dimensional fluorescent spectroscopy while studying drugs on the basis of apiculture products / A.M. Kotenko, A.I. Tikhonov, Yu.V. Chernykh [et al.] // Pharmacia. – 2007. – Т. LIV, № 3–4. – P. 3–8.
12. Shulga L.I. Experimental substantiation of herb material selection in the making of complex tincture for periodontics / L.I. Shulga, S.V. Biriukova, O.F. Piminov // Annals of Mechnikov Institute. [Електр. ресурс]. – 2011. – №1. – P. 30–33.

#### Відомості про авторів:

Шульга Л.І., к. фарм. н., доцент каф. загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ.

Кисличенко В.С., д. фарм. н., професор, зав. каф. хімії природних сполук НФаУ.

Пімінов О.Ф., д. фарм. н., професор, зав. каф. загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ, директор ІПКСФ НФаУ.

Надійшла в редакцію 30.10.2012 р.



О.А. Воробьева

## Состояние качества жизни у больных старших возрастных групп со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** качество жизни, стенокардия напряжения, глутатион.

Обследован 121 больной пожилого и старческого возраста. Для оценки качества жизни обследованных лиц использованы 2 опросника («SF-36» и «Seattle Angina Questionnaire» – SAQ). Полученные данные показали, что при ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста по данным анкетирования определяется снижение качества жизни, на динамику которого оказывали влияние такие факторы, как функциональный класс стенокардии, возраст пациентов, выраженность оксидантных процессов.

**Стан якості життя у хворих старших вікових груп зі стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу: взаємозв'язок з клінічними особливостями захворювання**

О.О. Воробйова

Обстежено 121 хворого похилого та старечого віку. Для оцінки якості життя обстежених осіб використано 2 опитувальника («SF-36» і «Seattle Angina Questionnaire» – SAQ). Отримані дані показали, що при ішемічній хворобі серця у пацієнтів похилого та старечого віку за даними анкетування визначається зниження якості життя, на динаміку якого впливали такі фактори, як функціональний клас стенокардії, вік пацієнтів, виразність оксидантних процесів тощо.

**Ключові слова:** якість життя, стенокардія напруження, глутатіон.

**Condition of quality of life in older patients with stable angina pectoris II-III functional class: correlation with clinical features of the disease**

О.А. Vorobjova

The aim of the study to assess the quality of life and the assessing her relationship with clinical features in elderly patients with stable angina pectoris II-III functional class. The study included 121 patients. To assess the quality of life of persons surveyed were used two questionnaires («SF-36» and «Seattle Angina Questionnaire» - SAQ). Findings showed that in patients with stable angina pectoris in elderly on the questionnaire data showed a reduction in quality of life, the dynamics of which influenced by factors such as angina functional class, patient age, severity of oxidant processes.

**Key words:** quality of life, angina, glutathione.

Несмотря на достигнутые в последнее время успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация лечения данного заболевания, особенно у лиц старших возрастных групп, остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии [1]. В связи с этим, весьма актуальным становится вопрос совершенствования амбулаторной и стационарной гериатрической помощи. Существенную помощь в диагностике заболеваний и эффективности проводимой терапии оказывают тестовые опросники, в том числе, субъективная оценка пациентами качества своей жизни (КЖ) в виде нескольких параметров (функциональная способность, восприятие, симптомы) и ряда подпараметров (ежедневный режим, социальная и интеллектуальная деятельность, восприятие общего здоровья, симптомов основного и сопутствующих заболеваний, экономическое положение, благосостояние, удовлетворенность жизнью) [2]. Нередко информация о состоянии больного, опирающаяся только на точку зрения врача, обобщающего как данные лабораторно-инструментальных исследований, так и собственные впечатления, оказывается недостаточной для создания полной картины болезни, включающей не только физиологические константы, но и психологические, социаль-

ные и духовные аспекты жизни больного, что особенно важно в гериатрической практике [1,2].

В Большой медицинской энциклопедии США качество жизни рассматривается как «степень удовлетворения человеческих потребностей», в России трактуется как «степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества». В начале XXI века понятие «качество жизни» превратилось в предмет научных исследований и стало более точным – «качество жизни, связанное со здоровьем» (health related quality of life, HRQL). КЖ сегодня – это надежный, информативный и экономичный метод оценки здоровья больного как на индивидуальном, так и на групповом уровне [3–6].

В медицинской практике изучение КЖ используется в различных целях: для оценки эффективности методов современной клинической медицины и различных реабилитационных технологий, для оценки степени тяжести больного, для определения прогноза заболевания, эффективности лечения. КЖ является дополнительным критерием для подбора индивидуальной терапии и экспертизы трудоспособности, анализа соотношения затрат и эффективности медицинской помощи, в медицинском аудите, для выявления психологических проблем и наблюдения за ними у больных в системе общей практики,

индивидуализации лечения (выбора оптимального препарата для конкретного больного) [5]. Основной принцип врача «лечить не болезнь, а больного» может быть реализован именно с помощью привлечения оценки КЖ. Измерение КЖ до и после медицинского вмешательства позволяет использовать критерий КЖ в качестве прогностического фактора, для выбора индивидуальной стратегии терапии конкретного пациента [7].

Таким образом, в современной медицине КЖ признано одним из ключевых критериев, отражающих состояние здоровья в отношении потенциальных рисков [1]. В настоящее время необходимо руководствоваться комплексным подходом к оценке здоровья населения и основываться не только на объективных данных, но и на субъективном восприятии самого человека, психологических, эмоциональных и социально-гигиенических аспектов его жизни. Исследование КЖ в медицине является уникальным подходом, позволяющим принципиально изменить взгляд на проблемы болезни и больного [6,8].

#### **Цель работы**

Изучение закономерностей состояния качества жизни и оценка взаимосвязи с клиническими особенностями заболевания у больных старших возрастных групп со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса.

#### **Пациенты и методы исследования**

В рамках научно-исследовательской работы обследовано 121 больной пожилого и старческого возраста, которые находились на лечении и обследовании в клинике КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОР. Диагноз больных – стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса (определяли согласно критериям, предложенным Канадской Ассоциацией Кардиологов) без клинически значимой сопутствующей патологии. Средний возраст больных –  $77,12 \pm 0,71$  лет, в исследовании приняли участие 53 женщины и 68 мужчин. Все больные дали добровольное согласие на включение их в исследование. В исследование не включали больных с клапанными пороками сердца, нарушениями ритма сердца и проводимости, с эндокринной патологией, симптоматическими артериальными гипертензиями. В рамках группы контроля обследованы 33 практически здоровых человека без клинически значимой кардиоваскулярной патологии и релевантных различий по возрасту с группой больных ( $71,33 \pm 1,36$  лет). Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту, нитраты, статины, бета-блокаторы.

Для оценки качества жизни обследованных лиц использованы 2 опросника. Опросник «SF-36» (русская версия), включает 8 шкал: определение физической функции, физической роли, физической боли, жизнеспособности, социальной роли, эмоциональной роли и психического здоровья. Физическая функция определяет возможность выполнения различных физических нагрузок: от минимальной (самообслуживание) до максимальной (длительная ходьба, бег, занятия спортом без ограничений). Физический фактор отражает спо-

собность к исполнению типичной для специфического возраста и социальной принадлежности определенной работы (профессиональные обязанности, домашнее хозяйство). По опроснику выясняется значение физической боли, которая может вызвать ограничение обычной активности пациента. Шкала общего здоровья оценивает субъективное восприятие предшествующего, настоящего состояния и позволяет определить его перспективы. Шкала жизнеспособности отражает ощущение внутренней энергии, отсутствие усталости, желание энергичных действий. Социальный аспект определяет способность к развитию, полноценному общению (семья, близкие, коллеги и др.). Эмоциональный фактор отражает эмоциональный статус больного, влияние эмоций на повседневные занятия, отношения с окружающими. Оценивается наличие или отсутствие проблем на работе и в сфере привычной деятельности. Шкала психического здоровья выявляет степень невротизации, склонность к депрессивным состояниям, ощущение счастья, миролюбивости, душевного спокойствия.

«Сиэттлский опросник для стенокардии» («Seattle Angina Questionnaire» – SAQ) состоит из 19 пунктов, охватывая следующие компоненты качества жизни: ограничение физической активности, стабильность течения стенокардии, частота приступов болей, удовлетворенность лечением, реакция на болезнь.

Результаты представлены в виде общей суммы. Сбор анкет для оценки качества жизни проводили в стационаре госпитального отделения Запорожской областной клинической больницы.

Исследование variability сердечного ритма проводили в условиях, максимально приближенных к условиям основного обмена. Использовали прибор «DiaCard 2.0» (Сольвейг, Украина) для суточного мониторинга ЭКГ. Регистрацию ЭКГ проводили в комнате, изолированной от посторонних шумов и избыточного освещения, в одно и то же время (с 8.00 до 10.00), пациент находился в положении лежа на спине с закрытыми глазами на протяжении 10 минут, после чего он вел обычный, характерный для него образ жизни. Изучали 5-минутный отрезок записи кардиоинтервалограммы. Пользовались временными и спектральными показателями, принятым Рабочей группой Европейского общества кардиологов по изучению variability сердечного ритма. Оценивали временные характеристики ВРС (SDNN – стандартное отклонение интервалов R-R (мс); rMSSD – корень квадратный суммы квадратов разности величин последовательных пар нормальных интервалов R-R; pNN50 – процент соседних интервалов R-R, отличающихся друг от друга более чем на 50 мс; HRV<sub>Ti</sub> – отношение общего числа интервалов R-R к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью – триангулярный индекс), а также частотные характеристики (VLF – мощность спектра области очень низких частот, LF – мощность спектра области низких частот, HF – мощность спектра области высоких частот, LF/HF – показатель симпатико-

парасимпатического баланса).

Флюорометрически оценивали в плазме уровень восстановленного (ГЛУВ) и окисленного глутатиона (ГЛУО), с последующим расчетом их соотношения.

Исследуемые величины представлены в виде: выборочное среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения. Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov (D), Lilliefors и Shapiro-Wilk (W). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали Mann-Whitney U для 2 несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5) на кафедре медицинской информатики ЗГМУ, а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Результаты представляли в виде: среднее значение ± стандартная ошибка репрезентативности средней величины. Достоверными считали различия при уровне P менее 0,05.

#### Результаты и их обсуждение

Для оценки качества жизни применяли субъективную оценку пациентами своего состояния, при этом информация с помощью опросников приобретает стандартизованный характер. Обследование больных с ИБС может проводиться с помощью опросника SF-36, а также специфического Сизтского опросника для пациентов со стенокардией.

Так, для оценки качества жизни у пациентов различных возрастных категорий проведен анализ, в ходе которого зафиксированы следующие результаты. При анализе результатов анкетирования с использованием опросника SF-36

отмечено, что общая динамика изменения характеристик пропорциональна возрасту (табл. 1).

У пациентов возрастом до 70 лет разница по количеству баллов по сравнению с контрольной группой составила 22,43% (p<0,05), у больных основной группы возрастом старше 70 лет различия с контрольной группой достигали 33,61% (p<0,05). Между лицами моложе и старше 70 лет определены статистически значимые различия, составившие 16,83% (p<0,05). При изучении качества жизни с помощью опросника SAQ зарегистрировано снижение характеристик по мере увеличения возраста. Показатель SAQ у пациентов до 70 лет в сравнении с более старшей возрастной группой был выше на 23,59% (p<0,05), а у последних рассматриваемый показатель был ниже, чем в контрольной группе на 36,94% (p<0,05), у пациентов до 70 лет разница по данному показателю в сравнении с практически здоровыми лицами составила 22,07% (p<0,05). Таким образом, качество жизни у изучаемых пациентов ухудшалось по мере увеличения возраста.

В таблице 2 представлены результаты анкетирования пациентов в зависимости от ФК стенокардии. При оценке данных опросника SF-36 обнаружено, что общие характеристики, отраженные в опроснике, изменялись параллельно увеличению ФК стенокардии. При II ФК стенокардии разница по количеству баллов в сравнении с контрольной группой составляла 22,25% (p<0,05), у пациентов с III ФК стенокардии различия с практически здоровыми лицами достигали 36,54% (p<0,05). Между пациентами со II и III ФК стенокардии определены статистически значимые различия, которые составили 22,51% (p<0,05). При анкетировании с помощью опросника SAQ зафиксировано снижение качества жизни при прогрессировании снижения толерантности к физической нагрузке. Показатель SAQ у лиц со II ФК стенокардии

Таблица 1

#### Качество жизни у обследованных лиц разного возраста по данным анкетирования

Показатели	Больные		В целом по группе больных (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	До 70 лет (n=59)	Больше 70 лет (n=62)		
СФ-36, баллов	73,51±2,68 (68,14–78,87)*	62,92±2,54 (57,85–67,99)**	68,08±1,9 (64,29–71,88)*	94,77±5,14 (84,49–105,06)
SAQ, баллов	52,19±2,76 (46,66–57,71)*	42,23±1,95 (38,33–46,13)**	47,08±1,73 (43,62–50,54)*	66,97±5,19 (56,58–77,36)

Примечания: \* – различия с контрольной группой достоверны (p<0,05); # – различия в сравнении с группой до 70 лет достоверны (p<0,05).

Таблица 2

#### Качество жизни у обследованных лиц по данным анкетирования в зависимости от ФК стенокардии напряжения

Показатели	Больные		В целом по группе больных (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	II ФК (n=71)	III ФК (n=50)		
СФ-36, баллов	73,68±2,54(68,6–78,75)*	60,14±2,47(55,2–65,08)**	68,08±1,90 (64,29–71,88)*	94,77±5,14 (84,49–105,06)
SAQ, баллов	51,46±2,54(46,39–56,54)*	40,86±1,83(37,2–44,52)**	47,08±1,73 (43,62–50,54)*	66,97±5,19 (56,58–77,36)

Примечания: \* – различия с контрольной группой достоверны (p<0,05); # – различия в сравнении с группой с II ФК стенокардии напряжения достоверны (p<0,05).



Таблица 3

**Качество жизни у обследованных лиц по данным анкетирования в зависимости от выраженности нарушения тиол-дисульфидного баланса**

Показатели	Больные		В целом по группе больных (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	Соотношение ГЛУв/ГЛУо более 5,5 у.е.(n=83)	Соотношение ГЛУв/ГЛУо менее 5,5 у.е.(n=38)		
СФ-36, баллов	75,19±2,23(70,73-79,66)*	52,55±1,89(48,77-56,33) **	68,08±1,9 (64,29-71,88)*	94,77±5,14 (84,49-105,06)
SAQ, баллов	51,76±2,21(47,33-56,18)*	36,87±1,77(33,33-40,4) **	47,08±1,73 (43,62-50,54)*	66,97±5,19 (56,58-77,36)

Примечания: \* – различия с контрольной группой достоверны (p<0,05); # – различия в сравнении с группой с ГЛУв/ГЛУо > 5,5 у.о. достоверны (p<0,05).

в сравнении с пациентами с III ФК стенокардии был выше на 25,94% (p<0,05), а у последних рассматриваемый показатель был ниже, чем в контрольной группе на 38,99% (p<0,05), у пациентов со II ФК стенокардии разница по данному показателю в сравнении с практически здоровыми лицами составила 23,16% (p<0,05). Следовательно, качество жизни у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса ухудшалось по мере увеличения ФК стенокардии.

У пациентов с различной выраженностью нарушений тиол-дисульфидного баланса при оценке качества жизни выяснено, что общие характеристики, отраженные в опроснике SF-36, изменялись пропорционально изменению соотношения ГЛУв/ГЛУо (табл. 3). Если при соотношении ГЛУв/ГЛУо более 5,5 разница по количеству баллов в сравнении с контрольной группой составляла 20,66% (p<0,05), то при соотношении менее 5,5 разница с практически здоровыми лицами достигала 44,55% (p<0,05). Между пациентами с различным соотношением ГЛУв/ГЛУо различия были достоверными и составили 43,08% (p<0,05). Согласно результатов анкетирования по опроснику SAQ, при прогрессировании нарушений тиол-дисульфидного баланса у пациентов основной группы отмечено снижение качества жизни. Так, показатель SAQ в виде суммы полученных по опроснику баллов при соотношении ГЛУв/ГЛУо более 5,5 был ниже, чем в контрольной группе, на 22,71% (p<0,05), при соотношении менее 5,5 разница с практически здоровыми лицами составила 44,95% (p<0,05). Между пациентами с различным соотношением ГЛУв/ГЛУо различия по показателю SAQ были достоверными, составив 40,39% (p<0,05). Таким образом, качество жизни у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения ухудшалось по мере нарушений тиол-дисульфидного баланса.

В таблице 4 показано состояние качества жизни у больных пожилого и старческого возраста со стабильной

стенокардией напряжения II–III функционального класса в зависимости от пола. Анкетирование с помощью опросника SF-36 показало, что между мужчинами и женщинами основной группы достоверные различия не получены. В то же время, у пациентов мужского пола основной группы показатель SF-36 был достоверно ниже, чем в контрольной группе на 25,87% (p<0,05), у женщин – на 31,10% (p<0,05). Снижение показателя SAQ отмечено в основной группе как у мужчин, так и женщин, разница в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы составила 28,68% (p<0,05) и 31,00% (p<0,05) соответственно. Между лицами разного пола у больных со стабильной стенокардией напряжения пожилого и старческого возраста достоверные различия не получены. Таким образом, половые различия в уровне качества жизни у данной категории пациентов не получены.

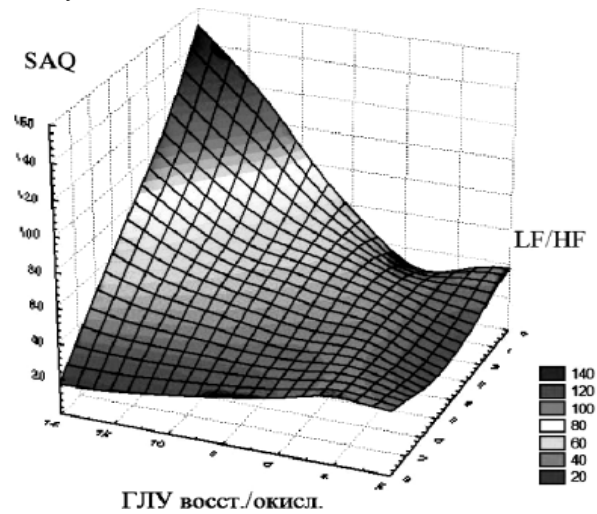


Рис. 1. Ассоциативная направленность нарушений вариабельности сердечного ритма и окислительной модификацией глутатиона с балльными показателями опросника SAQ у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса исходно.

Таблица 4

**Качество жизни у обследованных лиц разного пола по данным анкетирования**

Показатели	Больные		В целом по группе больных (n=121)	Контрольная группа (n=31)
	Мужчины (n=68)	Женщины (n=53)		
СФ-36, баллов	70,25±2,56 (65,12-75,38)*	65,3±2,80 (59,7-70,91)*	68,08±1,90 (64,29-71,88)*	94,77±5,14 (84,49-105,06)
SAQ, баллов	47,76±2,3 (43,17-52,36)*	46,21±2,65 (40,91-51,51)*	47,08±1,73 (43,62-50,54)*	66,97±5,19 (56,58-77,36)

Примечание: \* – различия с контрольной группой достоверны (p<0,05).

Представленная диаграмма (рис. 1) свидетельствует о наличии достоверной взаимосвязанности между выраженностью субъективных ощущений/дискомфорта согласно балльной шкалы SAQ у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения и изменением уровня глутатиона по мере нарушения выраженности симпатовагального дисбаланса.

Так, если для пациентов с балльным показателем менее 50 согласно SAQ регистрировали значимое повышение соотношения глутатиона и снижение величины LF/HF, свидетельствующие о разнонаправленной зависимости между признаками.

Таким образом, у больных со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса пожилого и старческого возраста по данным анкетирования определено снижение качества жизни, на динамику которого оказывали влияние такие факторы, как функциональный класс стенокардии, возраст пациентов, выраженность оксидантных процессов.

Анализ этой визуализационной 3D-диаграммы показал тесную сопряженность сдвигов в тиол-дисульфидном равновесии с нарушением вариабельности сердечного ритма и ухудшением качества жизни больных.

#### Список литературы

1. Анисимов В.Н. Фундаментальная геронтология на рубеже веков / В. Н. Анисимов // РМЖ. – 2000. – №9. – С. 10–15.
2. Бахвалова Д.А. ИБС и качество жизни пожилых пациентов / Д.А. Бахвалова // Мат. Международной 68-й научной итоговой студенческой конференции им. Н.И. Пирогова (г. Томск, 20–22 апреля). – Томск, 2009. – С. 20.
3. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Новик А.А., Ионова Т.И.; под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. – СПб.: ИД «Нева»; М.: «Олма-Пресс Звездный мир», 2007. – 320.
4. Исследование качества жизни в кардиологии / Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Тюрин В.П., Ионова Т.И. // Вестник межнационального центра исследования качества жизни. – 2008. – С. 4–14.

#### Выводы

Полученные данные показали, что при стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса у пациентов пожилого и старческого возраста по данным анкетирования определено снижение качества жизни, на динамику которого оказывали влияние такие факторы, как функциональный класс стенокардии, возраст пациентов, выраженность оксидантных процессов.

Анализ взаимосвязанности между выраженностью субъективных ощущений/дискомфорта согласно балльной шкале SAQ у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса и изменением уровня глутатиона по мере нарушения выраженности симпатовагального дисбаланса показал тесную сопряженность сдвигов в тиол-дисульфидном равновесии с нарушением вариабельности сердечного ритма и ухудшением качества жизни больных.

**Перспективным направлением дальнейших исследований** является изучение КЖ больного до начала лечения и в процессе терапии с оценкой многомерной информации об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимое лечение.

5. Apolone G. The Italian SF-36 Health Survey: Translations, Validations and Norming / Apolone G., Mosconi P. // J. Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol. 51, №11. – P. 1025–1036.
6. Berzon R. International use, application and performance of health-related quality of life instruments / Berzon R., Hays R.D., Shumaker S.A. // Journal Quality of Life Research. – 1993. – Vol. 2. – P. 336–367.
7. Ionova T. A corporative study of physical and mental health in Russia and the United States / Ionova T., Ganbek B., Sukhonos Yu. et al. // J. Qual. Life Research. – 2001. – Vol. 9, №3. – P. 308.
8. WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // Social Science and Medicine. – 1995. – Vol. 41 (10). – P. 1403–1409.

#### Сведения об авторе:

Воробьева О.А., ассистент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 23.01.2013 р.



## Сравнительный анализ диагностических возможностей ультразвукового исследования и компьютерной томографии у больных хроническим панкреатитом, которым требуется хирургическое лечение

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, ультразвуковое исследование, компьютерная томография.

На основе хирургического лечения 112 больных хроническим панкреатитом представлен сравнительный анализ диагностической значимости ультразвукового исследования и компьютерной томографии, верифицированных интраоперационными данными. Показано, что компьютерная томография по большинству диагностических критериев превосходит данные трансабдоминальной сонографии. В то же время, ультразвуковое исследование при хроническом панкреатите является незаменимым скрининговым методом, на основе которого строится программа компьютернотомографического обследования.

**Порівняльний аналіз діагностичних можливостей ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії у хворих на хронічний панкреатит, які потребують хірургічного лікування**

А.В. Клименко

На основі хірургічного лікування 112 хворих на хронічний панкреатит наведено порівняльний аналіз діагностичної значущості ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії, верифікованих інтраопераційними даними. Показано, що комп'ютерна томографія за більшістю діагностичних критеріїв перевершує дані трансабдоминальної сонографії. Водночас, ультразвукове дослідження при хронічному панкреатиті є незамінним скринінговим методом, на основі якого будується програма комп'ютернотомографічного обстеження.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія.

**Comparative analysis of diagnostic possibilities of ultrasound investigation and computed tomography in chronic pancreatitis patients of surgical therapy group**

A.V. Klymenko

112 operated patients were analyzed. We compared diagnostic possibilities of ultrasound and CT-scan and checked them by intraoperative findings. CT-scan showed to be superior then ultrasound in a whole number of parameters. But transabdominal ultrasound is still a screening method to diagnose late chronic pancreatitis and a guide to choose further investigations.

**Key words:** chronic pancreatitis, ultrasound investigation, CT-scan.

Хронический панкреатит (ХП) определяется как хроническое воспалительное заболевание, прогрессирование которого приводит к необратимым морфологическим и функциональным изменениям паренхимы и протоковой системы поджелудочной железы [1,2,6]. Воспалительный процесс сопровождается замещением функционирующей паренхимы фиброзной тканью с выраженным нарушением архитектоники как главного панкреатического протока, так и протоков второго-третьего порядков. Диагностика ХП на поздних стадиях не представляет трудностей [6]. Однако начальные проявления диагностируются гораздо сложнее, так как не существует ранних патогномичных признаков [3,5]. Несмотря на то, что морфологическое исследование абсолютно точно устанавливает диагноз ХП, большинству пациентов оно недоступно. На современном этапе диагноз ХП во многом устанавливается на основе клинических данных, обнаружения отклонений при визуализационных и функциональных исследованиях [6,10]. Доскональная детекция всех возможных отклонений и особенно осложнений ХП крайне важна для выбора правильного метода лечения.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (тУЗИ) поджелудочной железы (ПЖ) является одним из методов, который применяется у всех больных ХП, а также при малейшем подозрении на это заболевание, являясь скрининговым, неинвазивным способом диагностики [3,6]. Чувствительность тУЗИ при ХП составляет 48–96%, что отражает как раз морфологическое разнообразие ХП, зависящее от стадии заболевания и наличия осложнений [10]. Так как чувствительность тУЗИ при ранних формах ХП довольно низкая, на современном этапе этот метод используется для диагностики выраженных изменений ПЖ (согласно Кембриджской классификации, это кисты более 10 мм в диаметре, камни, стриктуры и расширения главного панкреатического протока (ГПП), кальциноз паренхимы ПЖ [4,6,7]). Выявление таких изменений при помощи тУЗИ служит основанием для назначения более дорогостоящих, сложных и инвазивных методов диагностики: компьютерной рентгеновской томографии, магнитнорезонансной томографии, эндоскопической ретроградной холангио-панкреатографии (ЭРХПГ) [4,8].

Для оценки состояния паренхимы ПЖ, определения

воспалительных и неопластических изменений наиболее широко используется компьютерная спиральная рентгеновская томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастным усилением [3,9]. Несмотря на то, что ранние проявления ХП трудно диагностируются даже при помощи КТ, признаки болезни в развернутой стадии определяют достаточно легко; они включают: дилатацию ГПП и его боковых ветвей, фокальную или диффузную паренхиматозную атрофию, увеличение в размерах и кальциноз ПЖ, холедохэкстазию, изменения перипанкреатической клетчатки и фасции. Метод КТ менее зависим от квалификации врача и более точный в диагностике кальциноза ПЖ, чем трансабдоминальное УЗИ [1,6,9]. Чувствительность КТ в диагностике ХП составляет 60–95% в зависимости от тяжести заболевания, причем ранние стадии ХП могут выглядеть как неизменная ПЖ [3,6,10]. Наибольшую ценность КТ имеет в диагностике осложнений ХП.

Ключевым вопросом современной панкреатологии является степень доверия к этим двум наиболее часто используемым в клинической практике методам визуализационной диагностики применительно к «хирургической» стадии хронического панкреатита.

#### Цель работы

Сравнить диагностические возможности трансабдоминального УЗИ и компьютерной томографии в диагностике осложненного течения ХП у оперированных больных.

#### Пациенты и методы исследования

В исследование включены 112 больных ХП. В основную группу (n=54) вошли 9 (16,7%) женщин и 45 (83,3%) мужчин, средний возраст составил 47,3±10,1 лет; контрольную группу (n=58) – 10 (17,2%) женщин и 48 (82,8%) мужчин, средний возраст – 48,2±10 лет. Больным основной группы выполнена паренхимосохраняющая операция, обеспечивающая устранение протоковой и интрапаренхиматозной панкреатической гипертензии, являющейся ведущим звеном прогрессирования фиброза и развития недостаточности функции ПЖ (экзо-, эндокринная) при ХП: тотальная продольная панкреатовирсунгодуденопапиллотомия с продольной панкреатикоэюнодуденостомией по Ру. В контрольной группе выполняли различные варианты резекционных вмешательств: операция Фрея – у 34 (58,6%) пациентов, операция Бегера – у 14 (24,2%), пилоросохраняющая панкреатодуденальная резекция – у 10 (17,2%). Тотальную продольную панкреатовирсунгодуденопапиллотомию с продольной панкреатикоэюнодуденостомией осуществляли путем полного рассечения ГПП, начиная от хвоста ПЖ, через весь массив ее тела и головки, заднемедиальной стенки двенадцатиперстной кишки и заканчивая рассечением устья вирсунгова протока. Одномоментно при необходимости корригировали билиарную протоковую гипертензию путем рассечения интрапанкреатической части холедоха в направлении 3-х часов условного циферблата. После тотального рассечения ГПП формировали сплошной продольный

панкреатикоэюнодуденоанастомоз по Ру. Обследование больных ХП включало КТ органов брюшной полости с внутривенным и пероральным контрастированием, тУЗИ, фиброгастродуоденоскопию, ЭРХПГ, рентгеноскопию желудка и двенадцатиперстной кишки; определяли эндогенный инсулин и С-пептид, гликозилированный гемоглобин, гликемический профиль, сахар мочи, онкомаркер СА 19-9, иммуноглобулин G, панкреатическая каловая эластаза-1, качество жизни оценивали по международному опроснику SF-36.

Для определения достоверности информации (гипер- либо гиподиагностика) визуализационных методов исследования, данные, полученные при тУЗИ и КТ, сравнивали с интраоперационными данными и анализировали. Исследованы основные параметры, которые согласно Кембриджской классификации являются основополагающими в диагностике ХП: кальциноз паренхимы, наличие и характеристика кист ПЖ, калькулез, стриктуры и дилатация вирсунгова протока, холедохэкстазия, увеличение диаметра портальной вены и ее притоков.

#### Результаты и их обсуждение

В диагностике кистозных образований выявлены следующие закономерности. Совпадение данных тУЗИ, КТ и интраоперационной находки было у 12 (12/112; 10,7%) больных и касалось только сформированных одиночных кист головки ПЖ более 30 мм в диаметре. Мелкие кисты (10–20 мм в диаметре) намного реже определяли путем тУЗИ. Ошибки в диагностике допущены у 8 (8/112; 7,1%) больных, обследованных путем тУЗИ, и у 3 (3/112; 2,6%) больных при КТ-исследовании. Совпадений в количестве кист, диагностированных тУЗИ, было меньше, чем КТ: у 4 (4/112; 3,5%) против 12 (12/112; 10,7%) больных соответственно. Несовпадение размеров кист наблюдали у 23 (23/112; 20,5%) больных при тУЗИ и у 10 (10/112; 8,9%) больных при КТ. Наибольшую сложность вызывала диагностика кист с наличием секвестров или плотным детритом. Так, при тУЗИ данная патология не диагностирована у 14 (14/112; 12,5%) пациентов, при КТ – у 12 (12/112; 10,7%), причем размеры кист составляли от 10 до 50 мм в диаметре. Простые кисты, принятые за опухолевые, диагностированы у 8 (8/112; 7,1%) пациентов методом тУЗИ и у 2 (2/112; 1,7%) – КТ. Таким образом, при помощи КТ достоверно лучше диагностируются кистозные образования ПЖ при ХП. Диагностика кистозных образований, заполненных секвестрами или плотным детритом, является одинаково трудной как для тУЗИ, так и для КТ.

Значительные различия между тУЗИ, КТ и интраоперационной оценкой определены и при оценке патологических изменений протоковой системы ПЖ. Совпадение данных для каждого из методов отмечено у 18 (16%) больных при характеристике равномерно расширенного на всем протяжении вирсунгова протока и наличия в нем единичных крупных конкрементов. Однако неправильная интерпретация диаметра ГПП намного чаще была по данным тУЗИ, чем КТ (у 23 (23/112; 20,5%) и у 10 (10/112; 10,5%) больных соответственно).

Стеноз ГПП (локализация, степень сужения, протяженность, множественность) не указаны правильно у 103 (103/112; 91,9%) больных ХП при тУЗИ и у 84 (84/112; 75%) при КТ ( $p < 0,05$ ) однако, что особенно важно, из описаний как тУЗИ, так и КТ практически невозможно установить истинную 3-мерную анатомию протоковой системы (сочетание стеноза, ретенционной кисты и дилатированной части ГПП). У всех больных с резким стенозом ГПП на всем протяжении при тУЗИ и КТ проток либо вообще не визуализировался, либо описан как нормальный. Симптом «цепи озер» описан только у 2 из 9 (2/9; 22,2%) пациентов при тУЗИ и у 6 (6/9; 66,6%) при КТ. Сочетание вируснодилатации с калькулезом ГПП по данным тУЗИ диагностируется намного реже, чем КТ: у 21 (21/112; 18,7%) против 48 (48/112; 42,8%) больных соответственно. В то же время как тУЗИ, так и КТ допускают значительные неточности в описании конкрементов (размеры, локализация, количество, вклиненность) и довольно часто описывают кальцинаты паренхимы там, где на операции оказываются камни вируснога протока. Однако такие неточности в большей степени характерны для сонографии и зафиксированы у 49 (49/112; 43,5%) больных, при КТ – только у 27 (27/112; 24,1%). Специфические признаки при тУЗИ и КТ у пациентов с ХП, осложненным наличием свища вируснога протока, не определены. Таким образом, КТ – значительно более точный метод диагностики различных изменений протоковой системы ПЖ при ХП, но все же он не обладает абсолютной диагностической ценностью.

Совпадения в диагностике портальной гипертензии (расширение вен спленомезентерикопортального конfluence) при исследовании путем тУЗИ, КТ и интраоперационно определены у 20 (20/112; 17,8%) больных. При сравнении диаметров портальной и селезеночной вен установлено, что тУЗИ показывает меньшие значения, чем КТ при наличии у больных явных признаков портальной гипертензии (увеличение селезенки, расширение вен большого и малого сальника). Размеры и структура селезенки незначительно отличаются по данным тУЗИ и КТ, однако интраоперационные ис-

следования указывают на более частое увеличение и «напряжение» селезенки. Следует отметить, что КТ у 18 (18/112; 16%) больных выявила наличие портосистемных коллатералей (подтверждено интраоперационно) и дает более широкий спектр характеристик портальной гипертензии.

В диагностике билиарной гипертензии совпадение заключений тУЗИ, КТ с интраоперационными данными было у 26 (26/112; 23,2%) пациентов и оно касалось, в основном, случаев с выраженной дилатацией холедоха (более 15 мм) и внутрипеченочных желчных путей. Так, при интраоперационно измеренном диаметре холедоха 8–15 мм данные, полученные при тУЗИ, были существенно занижены у 38 (38/112; 33,9%) пациентов, а при КТ – только у 12 (12/112; 10,7%) ( $p < 0,05$ ). В диагностике острого холангита (5 больных) на фоне билиарной гипертензии КТ исследование точно определяло признаки холангита (газ в холедохе с резким отеком его стенок), при тУЗИ специфические данные у этих пациентов не отмечены. У 5 пациентов с ХП билиарной этиологии (камни желчного пузыря) данную патологию успешно определяли при тУЗИ и КТ. Таким образом, данные КТ в диагностике билиарной гипертензии при ХП намного превосходят по точности заключения тУЗИ и совпадают с интраоперационными обследованиями.

#### Выводы

КТ достоверно лучше, чем тУЗИ диагностирует кистозные образования ПЖ при ХП, однако диагностика кистозных образований, заполненных секвестрами или плотным детритом, является одинаково трудной как для тУЗИ, так и для КТ.

КТ – значительно более точный метод диагностики изменений протоковой системы ПЖ при ХП, чем тУЗИ, но не обладает абсолютной диагностической информативностью при исследовании ГПП.

КТ дает более широкий спектр характеристик портальной гипертензии.

В диагностике билиарной гипертензии при ХП данные КТ достоверно чаще, чем заключения тУЗИ, совпадают с интраоперационными обследованиями.

#### Список литературы

1. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. – Донецк: ООО «Лебедь», 2011. – 464 с.
2. Маев И.В. Хронический панкреатит: мифы и реальность. Современные аспекты гастроэнтерологических заболеваний / Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. // Сб. избранных научно-медицинских статей журнала «Фарматека»; под ред. И.В. Маева – М.: Бионика, 2012. – С. 220–229.
3. Beger H.G. Diseases of the pancreas. Current surgical therapy / Hans G. Beger, Seiki Matsuno, John L. Cameron. – Springer, 2008. – 949 p.
4. Beglinger C. Diagnosis of chronic pancreatitis / Beglinger C. // Dig. Dis. – 2010. – №28 (2). – P. 359–363.
5. Chronic pancreatitis / Wallace MB // Gastrointest Endosc. – 2009. – Vol. 69 (2 Suppl). – S. 117–120.
6. Domínguez-Muñoz J. Enrique. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Domínguez-Muñoz J. Enrique. – Wiley & Sons, 2008. – 560 p.
7. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and histopathology correlation for chronic pancreatitis / Vitale G.C., Davis B.R., Zavaleta C., Vitale M., Fullerton J.K. // Am Surg. – 2009. – Vol. 75 (8). – P. 649–653.
8. Pancreatic duct stones in patients with chronic pancreatitis: surgical outcomes / Liu B.N., Zhang T.P., Zhao Y.P., Liao Q., Dai M.H., Zhan H.X. // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2010. – Vol. 9 (4). – P. 423–427.
9. Perez-Johnston R. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis) / Perez-Johnston R., Sainani N.I., Sahani D.V. // Radiol Clin North Am. – 2012. – Vol. 50 (3). – P. 447–466.
10. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery / Beger H.G., Buchler M., Kozarek R. et al. – John Wiley & Sons, 2009 – 1024 p.

#### Сведения об авторе:

Клименко А.В., к. мед. н., доцент каф. госпитальной хирургии ЗГМУ.



В.Д. Сиволап, Н.С. Михайловская, Ван Гуань

## Гендерные особенности клинического течения прогрессирующей стенокардии у больных сахарным диабетом 2 типа

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** прогрессирующая стенокардия, сахарный диабет 2 типа, клиническое течение, гендерные особенности.

Изучены гендерные особенности клинического течения прогрессирующей стенокардии у больных сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что у больных с прогрессирующей стенокардией и сахарным диабетом 2 типа независимо от пола преобладают выраженные метаболические нарушения, определяется более частая ассоциация заболевания с ожирением и артериальной гипертензией. У женщин достоверно чаще наблюдают аритмические осложнения, у мужчин отмечают более высокий функциональный класс сердечной недостаточности. По данным эхокардиографии для женщин характерно преобладание 1 типа диастолической дисфункции левого желудочка на фоне концентрической гипертрофии миокарда, для мужчин – более выраженная дилатация камер сердца, систолическая дисфункция, нарушение диастолической функции левого желудочка по типу псевдонормализации на фоне эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка.

### Гендерні особливості клінічного перебігу прогресуючої стенокардії у хворих на цукровий діабет 2 типу

В.Д. Сиволап, Н.С. Михайловська, Ван Гуань

Вивчено гендерні особливості клінічного перебігу прогресуючої стенокардії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Встановлено, що у хворих з прогресуючою стенокардією та цукровим діабетом 2 типу незалежно від статі переважають важкі метаболічні порушення, визначено частішу асоціацію захворювання з ожирінням та артеріальною гіпертензією. Перебіг захворювання у жінок з цукровим діабетом 2 типу частіше супроводжується аритмічними ускладненнями, а у чоловіків відзначають вищий функціональний клас серцевої недостатності. За даними ехокардіографії для жінок характерним є переважання 1 типу діастолічної дисфункції лівого шлуночка на фоні концентричної гіпертрофії міокарда, для чоловіків – вираженіша дилатація камер серця, систолічна дисфункція, порушення діастолічної функції лівого шлуночка за типом псевдонормалізації на фоні ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

**Ключові слова:** прогресуюча стенокардія, цукровий діабет 2 типу, клінічний перебіг, гендерні особливості.

### Gender clinical features of progressive angina pectoris in patients with type 2 diabetes

V.D. Syvolap, N.S. Mikhailovskaya, Wang Guan

Gender clinical features of progressive angina pectoris in 35 patients with type 2 diabetes were studied. Was found that regardless of sex in patients with progressive angina pectoris and type 2 diabetes, dominate expressed metabolic disorders, and they has more frequent association with obesity and hypertension. Course of the disease in women with type 2 diabetes were significantly more accompanied by arrhythmic events for men - a higher functional class of heart failure. According to echocardiography for women is more typical predominance of one type of diastolic dysfunction of the left ventricle on the background of concentric hypertrophy, or men - more marked dilatation of the heart chambers, systolic dysfunction, left ventricular diastolic dysfunction by the type of pseudonormalization on the background eccentric left ventricular hypertrophy.

**Key words:** progressive angina, type 2 diabetes, clinical course, gender features.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место среди причин заболеваемости, смертности, временной и стойкой утраты трудоспособности [1,2]. Основным фактором риска ИБС является сахарный диабет (СД), который представляет собой одну из ведущих медико-социальных проблем ввиду высокой распространенности, частого развития хронических микро- и макрососудистых осложнений [3].

У пациентов с сахарным диабетом атеросклероз развивается на 10–15 лет раньше, быстро прогрессирует и намного чаще заканчивается фатальными сердечно-сосудистыми нарушениями. Наличие СД сопряжено с повышенным риском возникновения всех форм ИБС в 2–4 раза [4]. Характерными особенностями клинического течения ИБС, ассоциированного с СД 2 типа, являются увеличение количества безболевого варианта, раннее развитие тяжелых осложнений, неблагоприятный

прогноз [1–5]. Распространенность ИБС у пациентов с сахарным диабетом составляет 55%, тогда как в общей популяции – 2–4% [3,4]. В возрасте от 30 до 55 лет от кардиоваскулярных осложнений умирают 35% больных с сахарным диабетом, а в общей популяции – 8% мужчин и 4% женщин этой возрастной категории [3,4].

Сахарный диабет нивелирует защитную роль половых гормонов, поэтому развитие острых форм ишемической болезни сердца у женщин с СД в 2–3 раза чаще, чем у лиц без диабета [5–10]. Абсолютный риск коронарной смерти при СД в 2 раза выше у мужчин и в 4,7 раза у женщин по сравнению с больными без сахарного диабета [8,9]. Основной причиной смерти является развитие инфаркта миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности, аритмические осложнения [9,10]. Особенности клинического течения различных форм ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом в зави-

симости от пола требует дальнейшего изучения с целью разработки дифференцированных подходов к лечению данной категории больных.

### Цель работы

Изучить клинико-гемодинамические особенности ишемической болезни сердца: прогрессирующей стенокардии у больных сахарным диабетом 2 типа в гендерном аспекте.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 35 больных (14 мужчин, средний возраст  $68,75 \pm 1,15$  года; 21 женщина, средний возраст –  $65,71 \pm 2,21$  года) с прогрессирующей стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, которые госпитализированы по поводу дестабилизации ИБС в кардиологическое отделение КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожья» – клиническую базу кафедры внутренних болезней 1 Запорожского государственного медицинского университета. Контрольную группу составили 23 больных прогрессирующей стенокардией без сахарного диабета 2 типа (11 мужчин, средний возраст  $63,18 \pm 2,19$  года; 12 женщин, средний возраст  $65,71 \pm 2,21$  года).

Диагноз ИБС: прогрессирующая стенокардия устанавливали в соответствии с рекомендациями ВООЗ, Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов с использованием клинических, энзимологических, инструментальных критериев [11,12]. Сахарный диабет 2 типа диагностировали в соответствии с рекомендациями ВООЗ (1999) и Международной федерации диабета (2005) [13].

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет 1 типа, острые инфекционные или обострения хронических воспалительных заболеваний, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, бронхиальная астма в стадии обострения, онкологические и системные заболевания, печеночная, почечная и легочная недостаточность, приобретенные и врожденные пороки сердца, отказ пациента от участия в исследовании по любой причине.

Всем больным проведено комплексное обследование: сбор жалоб и анамнеза, общеклинические и дополнительные методы, которые предусмотрены протоколом оказания медицинской помощи больным с ИБС (Приказ МОЗ Украины №436 от 03.07.2006 г.). Определение уровня тропонина I проводили иммуноферментным методом при помощи набора реактивов DRG (США), гликозилированного гемоглобина – фотометрическим методом с использованием набора реактивов BIOLATEST компании PLIVA-Lachema (Чехия) согласно инструкции. Для оценки толерантности к физической нагрузке использовали тест с 6-минутной ходьбой перед выпиской из стационара.

Оценку морфофункциональных показателей сердца проводили при помощи трансторакальной доплер-эхокардиоскопии на аппарате «SonolineG50» фирмы «Siemens» по стандартной методике согласно рекоменда-

циям Американского эхокардиографического общества [14]. С парастернального доступа вдоль длинной оси ЛЖ в М-режиме определяли передне-задний размер левого предсердия в диастолу (ЛПд, см), конечно-диастолический (КДР ЛЖ, см) и конечно-систолический (КСР ЛЖ, см) размеры, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ТЗСд, см) в диастолу. Рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, г) с последующей индексацией к площади поверхности тела (ИММ ЛЖ, г/м<sup>2</sup>), относительную толщину стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ, ед.).

Для оценки диастолической функции ЛЖ у всех больных изучали трансмитральный кровоток методом импульсной доплер-эхокардиографии с апикальной позиции с установлением контрольного объема в полости левого желудочка под створками митрального клапана по стандартной методике. Определяли следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с), максимальную скорость диастолического наполнения в систолу предсердий (А, см/с), соотношение Е/А, время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс). Типы диастолической дисфункции определяли по общепринятым критериям.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «Statistica» (version 6.0, StatSoftIns, США) с использованием рекомендованных для медико-биологических исследований методик, которые соответствуют критериям доказательной медицины. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнительного анализа независимых выборок с нормальным распределением достоверность различий подтверждали с помощью двухвыборочного критерия t Стьюдента. При анализе выборок, которые не отвечают законам нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия Фишера. Для изучения направленности и силы связи использовали метод корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции (r): при нормальном распределении показателей – Пирсона, при ненормальном – Спирмена. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где М – средняя величина, m – ошибка средней величины. При  $p < 0,05$  разницу считали статистически достоверной.

### Результаты и их обсуждение

Особенности клинического течения ИБС у больных СД 2 типа в зависимости от пола представлены в *таблице 1*, из которой видно, что больные всех групп сопоставимы по возрасту. У мужчин с ИБС и СД 2 типа отмечено достоверное повышение ИМТ на 44,84% ( $p < 0,05$ ), уровня САД – на 18,71%, ДАД – на 11,76%, определена тенденция к увеличению ЧСС, длительности пребывания в стационаре в сравнении с мужчинами с ИБС без СД 2 типа. При анализе лабораторных показателей определено, что

Таблица 1

## Особенности клинического течения прогрессирующей стенокардии, ассоциированной с СД 2 типа, в гендерном аспекте (M±m)

Показатель	Без СД М (n=11)	Без СД Ж (n=12)	СД М (n=14)	СД Ж (n=21)
Средний возраст, лет	63,18 ± 2,19	70,42 ± 2,37	68,75 ± 1,15	65,71 ± 2,21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,91±0,95	25,61±0,79	36,08±1,44*	30,84±0,87 <sup>#Δ</sup>
ЧСС, уд. в мин	73,8±2,79	90,7±2,71	83,0±2,44	81,26±2,30
САД, мм рт.ст.	139,0±5,91	146,5±6,75	165,0±8,66*	153,95±6,95 <sup>Δ</sup>
ДАД, мм рт.ст.	85,5±3,59	81,0±3,20	95,0±2,89*	86,9±3,05 <sup>Δ</sup>
Лейк.×10 <sup>9</sup> /л	6,04±0,42	5,6±0,34	7,9±0,65*	7,23±0,51 <sup>#</sup>
СОЭ, мм/ч	11,78±2,11	13,7±1,93	14,01±1,90*	22,14±2,64 <sup>Δ</sup>
Фибриноген, г/л	3,67±0,15	4,07±0,18	4,21±0,23*	4,54±0,18 <sup>Δ</sup>
ОХС, ммоль/л	4,85±0,27	5,30±0,38	5,56±0,14	5,36±0,47
ТГ, ммоль/л	1,27±0,14	1,20±0,07	2,16±0,5*	2,47±0,14 <sup>#Δ</sup>
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,08	1,25±0,1	1,13±0,03	1,19±0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,77±0,17	4,15±0,3	4,16±0,49*	4,53±0,35 <sup>Δ</sup>
Глюкоза, ммоль/л	5,07±0,11	5,21±0,1	9,6±0,95	9,54±0,5 <sup>#</sup>
НВА1С, %	5,54±0,12	5,23±0,11	7,22±0,18*	7,94±0,12 <sup>#Δ</sup>
Длительность пребывания в стационаре, дней	12,4±0,80	14,17±0,33	15,25±0,34	14,19±0,40
Тест 6-мин ходьбы, м	341,25±25,53	342,79±20,69	315,49±11,02*	327,38±14,19 <sup>#Δ</sup>
Средний ФК СН	2,11±0,17	2,08±0,14	3,07±0,09*	2,89±0,13 <sup>#Δ</sup>

Примечания: \* – разница статистически достоверна у мужчин, страдающих ИБС с и без СД 2 типа,  $p < 0,05$ ; # – разница статистически достоверна у женщин страдающих ИБС с и без СД 2 типа,  $p < 0,05$ ; Δ – разница статистически достоверна у мужчин и женщин ИБС с СД 2 типа,  $p < 0,05$ .

у мужчин с ИБС и СД 2 типа по сравнению с группой мужчин без СД 2 типа наблюдали достоверное увеличение уровня лейкоцитов на 23,54%, СОЭ – на 15,86%, фибриногена – на 12,8%, ( $p < 0,05$ ); более выраженные изменения углеводного и липидного спектра: достоверное увеличение уровня НВА1С – на 51,82% ( $p < 0,05$ ), ТГ – на 70% ( $p < 0,05$ ), ХС-ЛПНП – на 9% ( $p < 0,05$ ), обнаружена тенденция к уменьшению ХС-ЛПВП.

По данным ЭКГ при поступлении в стационар у мужчин с СД 2 типа достоверно чаще регистрировали пароксизм фибрилляции предсердий (42,86% против 18,18%) по сравнению с мужчинами без СД 2 типа. Дистанция, которую проходили пациенты-мужчины с СД 2 типа при выполнении теста с 6-минутной ходьбой перед выпиской из стационара, была достоверно меньше (315,49±11,02 м против 341,25±25,53 м), а ФК сердечной недостаточности выше по сравнению с мужчинами без СД (3,07±0,09 против 2,11±0,17).

У женщин с ИБС и СД 2 типа по сравнению с группой женщин без СД 2 типа отмечена тенденция к повышению ИМТ, увеличению СОЭ, уменьшению ХС-ЛПВП. Определено достоверное увеличение уровня глюкозы на 36,8% ( $p < 0,01$ ), НВА1С на 30,32% ( $p < 0,05$ ), лейкоцитов на 22,54% ( $p < 0,05$ ), ТГ на 49,37% ( $p < 0,05$ ), функционального класса сердечной недостаточности (2,89±0,13 против 2,08±0,14), уменьшение дистанции при проведении теста с 6-минутной ходьбой (327,38±14,19 м против 342,79±20,69 м), увеличение ФК сердечной недостаточности. По данным ЭКГ при поступлении в стационар у женщин с СД 2 типа достоверно чаще регистрировали желудочковую экстрасистолию высоких градаций по сравнению с женщинами без СД 2 типа (61,9% против 16,67%).

Таким образом, независимо от пола, у больных с прогрессирующей стенокардией и СД 2 типа по сравнению с пациентами без СД 2 типа отмечается более частая ассоциация заболевания с абдоминальным ожирением, выраженные липидные и углеводные нарушения, воспалительная активация, увеличение частоты аритмических осложнений при дестабилизации ИБС, увеличение продолжительности стационарного лечения. Полученные результаты совпадают с данными специализированной литературы, которые свидетельствуют о более выраженных метаболических, провоспалительных и гиперкоагуляционных сдвигах у пациентов с ИБС и СД 2 типа [16].

При анализе гендерных различий в клинико-биохимических параметрах в группе больных, страдающих ИБС и СД 2 типа, у женщин по сравнению с мужчинами отмечено достоверное повышение уровня НВА1С на 9,97%, ТГ – на 14,35%, фибриногена – на 7,84%, СОЭ – на 58,14%, частоты развития желудочковой экстрасистолии высоких градаций (61,9% против 21,42%); тогда как для мужчин характерен более высокий ФК сердечной недостаточности (3,07±0,09 против 2,89±0,13), уровень САД (165,0±8,66 против 153,95±6,95 мм рт.ст.), ДАД (95,0±2,89 против 86,9±3,05 мм рт.ст.), ИМТ (36,08±1,44 против 30,84±0,87 кг/м<sup>2</sup>).

Данные эхокардиографии у больных ИБС и СД 2 типа представлены в таблице 2.

По мнению ряда авторов, больные ИБС и сопутствующим СД 2 типа отличаются ранним ремоделированием левых отделов сердца, ухудшением состояния диастолической функции, повышением преднагрузки и нарушением продольной сократимости ЛЖ, что указывает на



Таблица 2

## Показатели эходоплеркардиоскопии у больных прогрессирующей стенокардии, ассоциированной с СД 2 типа, в гендерном аспекте (М±m)

Показатель	без СД М (n=11)	Без СД Ж (n=12)	СД М (n=14)	СД Ж (n=21)
ЛП с, см	3,94±0,08	3,79±0,09	4,29±0,1	3,94±0,08
ТМЖПд, см	1,18±0,03	1,14±0,03	1,21±0,03	1,18±0,02
КДР ЛЖ, см	5,05±0,08	4,75 ±0,09	5,22 ±0,11	5,05±0,08
КДО ЛЖ, мл	121,8±4,65	105,85±5,04	131,87±6,56	121,61±4,57
ТЗС ЛЖ д, см	1,16±0,02	1,10±0,02	1,15±0,02	1,15±0,02
КСР ЛЖ, см	3,44±0,07	3,50±0,12	3,79±0,17*	3,46±0,14
КСО ЛЖ, мл	49,42±2,36	52,51±4,48	64,39±7,2*	52,01±5,59
ОТС ЛЖ, ед.	0,44±0,01	0,45±0,01	0,45±0,01	0,46±0,01
ММ ЛЖ, г	284,82±12,71	229,73±11,38	294,49±15,54	266,8±9,96
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	175,43±8,84	166,01±6,37	160,58±8,18	170,94±6,3
ФВ, %	56,47±1,72	52,40±2,11	47,83±3,43*	50,86±1,82
Ve митр.кл., см/с	0,62±0,05	0,62±0,06	0,66±0,03	0,63±0,05
Va митр.кл., см/с	0,56±0,04	0,83±0,03	0,48±0,05	0,77±0,05 <sup>Δ</sup>
Ve/Va	1,26±0,16	0,74±0,07	1,76±0,24	0,92±0,14
IVRT, мс	112,8±5,38	131,25±3,17	114,0±3,73	122,0±3,97 <sup>#</sup>
срДЛА, мм рт. ст.	23,3±2,03	33,02±1,74	28,95±2,03	26,17±2,41

Примечания: \* – разница статистически достоверна у мужчин, страдающих ИБС с и без СД 2 типа, p<0,05; # – разница статистически достоверна у женщин страдающих ИБС с и без СД 2 типа, p<0,05; Δ – разница статистически достоверна у мужчин и женщин ИБС с СД 2 типа, p<0,05.

более глубокие дистрофические изменения миокарда, независимо от глобальной сократимости ЛЖ [6,7,8,16]. Как видно из таблицы 2 у мужчин с ИБС и СД 2 типа отмечено достоверное увеличение КСР на 10,17% и КСО на 30,29%, снижение ФВ на 15,3%, тенденция к увеличению КДР, КДО, объема ЛП по сравнению с мужчинами без диабета, что свидетельствует о развитии у таких пациентов систолической дисфункции ЛЖ на фоне дилатации камер сердца. У женщин с ИБС и СД 2 типа отмечена тенденция к увеличению объема ЛП, КДР, КДО, ММ, ИММ, достоверное уменьшение IVRT и тенденция к увеличению соотношения скоростей на митральном клапане по сравнению с женщинами без диабета. Таким образом, наличие СД 2 типа у больных ИБС ускоряет прогрессирование ремоделирования ЛЖ и углубляет миокардиальную дисфункцию, что является одним из факторов более высокого риска кардиальных событий у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа [6–8,16].

При анализе гендерных различий параметров Эхо КС у пациентов с ИБС и СД 2 типа отмечена тенденция к увеличению ЛП, КДР, КДО, КСР, КСО, достоверное уменьшение Va на 60,42%, тенденция к увеличению Ve/Va у мужчин по сравнению с женщинами. У 35,71% мужчин с СД зафиксирован 1 тип диастолической дисфункции, псевдонормальный – у 50%, рестриктивный – у 14,29%. Концентрическое ремоделирование обнаружено у 7,14%, концентрическая гипертрофия – у 57,15%, эксцентрическая гипертрофия – у 35,71% мужчин с СД 2 типа. У женщин с СД преобладал 1 тип диастолической дисфункции (80,95%), псевдонормальный тип документирован у 14,29%, рестриктивный – у 4,76% пациентов. Концентрическое ремоделирование определено

у 28,57%, концентрическая гипертрофия – у 52,38%, эксцентрическая гипертрофия – у 19,04% женщин с СД 2 типа. Полученные данные совпадают с результатами исследований [7,16], в которых показаны более тяжелые нарушения диастолической функции левого желудочка у мужчин, страдающих ИБС и СД 2 типа, по сравнению с женщинами.

Обнаружена положительная корреляционная связь между ФВ и уровнем HbA1C (r=+0,43, p<0,05), объемом ЛП и уровнем ХС-ЛПНП (r=+0,43, p<0,05); IVRT и уровнем фибриногена (r=+0,43, p<0,05); Va и уровнем ТГ (r=+0,50, p<0,05), ТМЖП с ИМТ (r=+0,96, p<0,05), что свидетельствует о взаимосвязи кардиометаболических нарушений.

#### Выводы

У больных с прогрессирующей стенокардией и СД 2 типа, независимо от пола, преобладают выраженные метаболические нарушения (дислипидемия, гипегликемия, прокоагулянтные сдвиги, провоспалительная активация), более частая ассоциация заболевания с ожирением и артериальной гипертензией. При этом течение ишемической болезни сердца у женщин с сахарным диабетом 2 типа достоверно чаще сопровождается аритмическими осложнениями, у мужчин – прогрессированием сердечной недостаточности.

По данным эходоплеркардиоскопии для женщин с прогрессирующей стенокардией и сахарным диабетом 2 типа характерно является преобладание 1 типа диастолической дисфункции левого желудочка на фоне концентрической гипертрофии миокарда, для мужчин – более выраженная дилатация камер сердца, систолическая дисфункция, нарушение диастолической функции левого желудочка по типу псевдонормализации на фоне эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка.

### Список литературы

1. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: аналітико-статистичний посібник / [за ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького]. – К.: Медінформ, 2009. – 146 с.
2. Митченко Е.И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания / Е.И. Митченко // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №5. – С. 74–80.
3. Ратманов А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008) / А. Ратманов // MedicineReview. – 2009. – №1 (06). – С. 6–12.
4. Ritchie S.A. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease / S.A. Ritchie, J.M. Connell // Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis. – 2007. – Vol. 17. – P. 319–326.
5. Долженко М.М. Ишемична хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії: Монографія / М.М. Долженко, Н.А. Перепельченко, А.Я. Базилович. – К.: Медкнига, 2010. – 100 с.
6. Волков В.И. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2 типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика / В.И. Волков, С.А. Серик // Международный медицинский журнал. – 2006. – №4. – С. 41–47.
7. Маньковський Б.М. Цукровий діабет як фактор ризику серцево-судинних захворювань у жінок / Б.М. Маньковський // Нова медицина. – 2005. – №1. – С. 38–39.
8. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a metaanalysis of prospective studies / Lee W.L., Cheung A.M., Cape D. [et al.] // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23 (7). – P. 962–968.
9. Кваша Е.А. Значимость факторов риска для смертности мужчин / Е.А. Кваша // Укр. кардіол. журн. – 2008. – №2. – С. 83–88.
10. Кваша Е.А. Основные факторы риска и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин возраста 40–59 лет (данные 20-летнего проспективного наблюдения) / Е.А. Кваша // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – №2. – С. 16–20.
11. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 128 с.
12. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення та лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями / Українська асоціація лікарів-інтерністів. – К., 2008. – 104 с.
13. Митченко О.І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / О.І. Митченко // Укр. мед. часопис. – 2007. – Т. III/IV, №2 (58). – С. 4–13.
14. Nagueh S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. – Vol. 22. – № 2. – P. 107–133.
15. Мишанич Г.І. Стан антикоагулянтної ланки системи гемостазу у хворих на стабільну стенокардію напруження, поєднану з цукровим діабетом 2 типу / Мишанич Г.І. // Сімейна медицина. – 2008. – (№4). – С. 78–80.
16. Корсак Ю.В. Статеві та вікові відмінності ураження міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ішемічною хворобою серця / Корсак Ю.В. // Український терапевтичний журнал. – 2006. – №3. – С. 46–49.

### Сведения об авторах:

Сиволап В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.  
Михайловская Н.С., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.  
Ван Гуань, магистрант каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 22.01.2013 р.



В.О. Туманський<sup>1</sup>, С.І. Тертишний<sup>1</sup>, А.О. Попович<sup>2</sup>

## Гломерулярні зміни у хворих на хронічний інтерстиціальний гнійний нефрит

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги», м. Запоріжжя

**Ключові слова:** хронічний інтерстиціальний гнійний нефрит, гломерулярні ураження, сечокам'яна хвороба.

При патоморфологічному дослідженні видалених нирок у 58 хворих на сечокам'яну хворобу з хронічним інтерстиціальним гнійним нефритом та обструкцією сечовивідних шляхів виявлено 4 типи ураження гломерулярного апарата, що сприяли підвищенню артеріального тиску та розвитку протеїнурії різного ступеня виразності.

### Гломерулярные изменения у больных хроническим интерстициальным гнойным нефритом

*В.А. Туманский, С.И. Тертышный, А.А. Попович*

При патоморфологическом исследовании удаленных почек у 58 больных мочекаменной болезнью с хроническим интерстициальным гнойным нефритом и обструкцией мочевыводящих путей обнаружено 4 типа поражения гломерулярного аппарата, которые способствовали повышению артериального давления и развитию протеинурии разной степени выраженности.

**Ключевые слова:** хронический интерстициальный гнойный нефрит, гломерулярные изменения, мочекаменная болезнь.

### Glomerular changes in patients with chronic interstitial purulent nephritis

*V.A. Tumanskiy, S.I. Tertyshny, A.A. Popovich*

In pathomorphological investigation of removed kidney in 58 patients with urolithiasis and chronic interstitial purulent nephritis with obstruction of urinary tracts 4 types of glomerular changes were revealed, which promoted arterial pressure rising and development of proteinuria of different degree.

**Key words:** chronic interstitial purulent nephritis, glomerular changes, urolithiasis.

Хронічний інтерстиціальний гнійний нефрит (ХІГН), що розвивається при тривалому ураженні грам-негативними коками сімейства ентеробактерій, грибами, лептоспірами, Нantavirus-асоційованою інфекцією [1–4,8], проявляється виразними патоморфологічними змінами у тубулярному й інтерстиціальному апараті нирок. Ураження кортикального і мозкового інтерстицію нирок відбувається висхідним шляхом (найчастіше, при сечокам'яній хворобі та везико-уретральному рефлюксі), низхідним (гематогенним) і лімфогенним шляхами [2–5], на їх розвиток впливають цукровий діабет, численні урологічні процедури, токсикоз вагітних з безсимптомною бактеріурією [2,4,6,9,10].

Серед хворих з термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) ХІГН складає 13–22% [1,2,9]. За даними крупних нефрологічних клінік, сечокам'яна хвороба та її ускладнення без своєчасного медикаментозного лікування дає приріст захворювання приблизно на 50% кожні 10 років [1,5,6,11], а відсутність лікування неминуче призводить до розвитку ТСНН [2,3,9].

Клінічні прояви ХІГН зумовлені виразними патоморфологічними змінами тубулярних, інтерстиціальних і судинних структур, а також недостатньо вивченими ураженнями гломерулярного апарата нирок.

#### Мета роботи

Визначення патоморфологічних змін гломерулярного апарата нирки в операційному матеріалі пацієнтів з ХІГН при

сечокам'яній хворобі з обструкцією сечовивідних шляхів.

#### Матеріали і методи дослідження

Патоморфологічними методами вивчено оперативно видалені нирки 58 хворих на сечокам'яну хворобу, які перебували на лікуванні в урологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» в період з 2001 до 2012 р., серед яких було 32 (55,2%) жінки і 26 (44,8%) чоловіків віком від 38 до 72 років (середній вік –  $48 \pm 2,4$  роки). Клінічно у 35 (62,1%) пацієнтів мала місце обструкція сечовивідних шляхів різного ступеня вираженості й тривалості. Шматочки анатомічно зміненої та незміненої тканини з кортикального і мозкового шару видалених нирок фіксували в забуференому 10% формаліні та заливали в парафін. Для визначення основних патогістологічних змін у клубочках, інтерстиції та канальцях нирок серійні зрізи завтовшки 4  $\mu$ m, виготовлені на ротаційному мікроскопі HM 3600 («MICROM Laborgerate GmbH» – Німеччина), забарвлювали гематоксиліном та еозином, а також ставили PAS-реакцію. В мікропрепаратах, забарвлених за Ван-Гізон і Масон-триколом, визначали ступінь, розповсюдженість і виразність інтерстиціального фіброзу. Для виявлення імунних комплексів у гломерулах, тубуло-інтерстиції і в судинах нирок виконували РТАН-реакцію (за Маллорі з модифікацією).

Отримані дані оброблено статистично на ПК з використанням програми «Microsoft Office Excel 2007».

### Результати та їх обговорення

При ретельному макроскопічному дослідженні оперативно видалених нирок встановлено, що розмір і маса нирок зменшені, деформовані, капсула знімалась із зусиллям, поверхня нерівномірно зерниста. У всіх випадках виявлено неправильної, «зіркової» форми ділянки рубців розмірами від 0,5 до 1,5 см, розташовані над розширеними чашечками та чітко відмежовані від нормальної ниркової тканини. На розрізі корковий шар був нерівномірно потоншений. У всіх 58 випадках патоморфологічно діагностовано хронічний інтерстиціальний гнійний нефрит, у 6 (10,3%) випадках – з виразним загостренням і формуванням мікроабсцесів, в 3 (5,2%) випадках спостерігали помірний гідронефроз.

При мікроскопічному дослідженні в нирках виявлено значні тубуло-інтерстиціальні зміни. В мозковому і корковому шарах нирок виявляли різного розміру інтра- та інтертубулярні, периваскулярні та інколи перигломерулярні лімфоцитарні інфільтрати з різною кількістю поліморфно-ядерних лейкоцитів, у деяких ділянках визначали гострі мікроабсцеси. В деяких випадках клітинні інфільтрати набували вигляд лімфоїдних фолікулів, у частині випадків у мозковому шарі та/або на межі коркового та мозкового шарів нирок спостерігали хронічні абсцеси. В канальцях визначено різної розповсюдженості дистрофічні зміни (ділянки гіаліново-краплинної та вакуольної дистрофії епітелію канальців), некроз клітин канальцевого епітелію, а також ділянки атрофії звитих проксимальних і дистальних канальців з виразним потовщенням і розщепленням тубулярної базальної мембрани. Частка уражених канальців заповнена гомогенними еозинофільними циліндрами, такі ділянки нагадували тканину щитовидної залози – так звана «тиреоїдизація» нирки. У всіх спостереженнях також визначено інтерстиціальний фіброз різного ступеня і розповсюдженості та ділянки грубоволокнистої рубцевої сполучної тканини. В артеріях інтерлобулярного калібру, розташованих біля ділянок інтерстиціального фіброзу та рубцевих вогнищ, визначалось потовщення інтими, в артеріях середнього калібру – фіброз інтими, в артеріолах – гіаліноз стінки. Навколо судин виявлено підвищену кількість концентрично розташованих фібробластів. Виявлені зміни підтверджують важливу роль ураження інтерстиціальної тканини у розвитку ушкоджень судин, розташованих поблизу вогнищ фіброзу, а ураження судин різного калібру можуть пояснювати розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на ХІГН [2,9].

При вивченні ушкоджень клубочків нирок визначено, що у всіх 58 хворих на сечокам'яну хворобу з обструкцією сечовивідних шляхів виявлено ураження гломерулярного апарата, розподілені на 4 типи згідно з R. Neptinstall [7]:

- 1 тип гломерулярного ушкодження: більшість капілярних петель клубочків не змінені, поодинокі

капіляри в стані колапсу, базальна мембрана капсули Боумена потовщена і розшарована, визначається локальний перигломерулярний фіброз.

- 2 тип гломерулярного ушкодження: виявляється колапс дольок клубочків, у внутрішньому просторі капсули Боумена біля судинного полюса клубочка визначаються циркулярні шари колагену, що в деяких клубочках заповнюють простір капсули. Частина гломерулярних дольок у стані склерозу та суттєвого зменшені у розмірі.
- 3 тип гломерулярного ушкодження: визначається солідифікація дольок клубочка без наявності колагену у внутрішньому просторі капсули Боумена; клубочки зменшені у розмірах, еозинофільні, капілярні петлі в стані колапсу; простір капсули Боумена та її базальна мембрана не диференціюються. Такий тип змін спостерігається у рубцевих зонах нирки та може поєднуватись з іншим типом гломерулярних змін.
- 4 тип гломерулярного ушкодження: спостерігається збільшення кількості мезангіальних клітин внаслідок їх проліферації, розширення мезангіальної зони зі збільшенням мезангіального матриксу; у деяких дольках виявляються щільні зони склерозу.

Такі зміни частіше виражені за наявності у хворих артеріальної гіпертензії та ниркової недостатності. Серед 58 обстежених хворих на ХІГН у 8 (13,8%) визначено 1 тип гломерулярного ушкодження нирок, у 20 (34,5%) пацієнтів переважав 2 тип гломерулярного ушкодження нирок, у 18 (31,0%) пацієнтів – 3 тип ушкодження клубочків нирок, у 12 (20,7%) хворих – 4 тип гломерулярного ушкодження нирок. Третій тип ураження гломерулярного апарата поєднувався з мало вираженими та мало розповсюдженими ушкодженнями клубочків 1 і 4 типів. При аналізі клініко-лабораторних даних виявлено, що визначені ураження гломерулярного апарату нирок у хворих на ХІГН сприяють підвищенню у них артеріального тиску та розвитку протеїнурії різного ступеня виразності, що може бути зумовлено підвищенням проникності клубочкового фільтру й активацією ренін-ангіотензин-альдостеронового пресорного механізму [2,3,9].

### Висновки

1. У хворих на ХІГН переважають гломерулярні ушкодження 2 і 3 типу, а також спостерігаються ураження клубочків нирок 1 і 4 типів.

2. У хворих на ХІГН з 3 типом ураження гломерулярного апарата також визначаються мало виражені та мало розповсюджені ушкодження клубочків нирок 1 і 4 типів.

3. У всіх хворих на ХІГН, поряд зі змінами в інтерстиції, канальцях і гломерулярному апараті нирок, мають місце ураження ниркових судин різного калібру.

### Список літератури

1. *Витворт Дж. А.* Руководство по нефрологии / Витворт Дж. А., Лоренс Дж. Р.; [пер. с англ.]. – М., 2007. – С. 230–246.
2. *Дядык А.И.* Инфекции почек и мочевыводящих путей: Монография / Дядык А.И., Колесник Н.А. – Донецк: «Регион», 2003. – 400 с.
3. Инфекции мочевой системы / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Н.Ф. Яровая, Ю.В. Рощин // Руководство по нефрологии / [Под ред. проф. А.И. Дядыка, проф. Е.А. Дядык]. – К.: Четверта хвиля, 2011. – С. 355–395.
4. *Bass P.* Urinary tract infection / Bass P., Jarvis J., Mitchell C. // *Prim. Car. Clin. off Pract.* – 2003. – Vol. 30. – P. 145–149.
5. *Brenner B.M.* The Kidney / B.M. Brenner, F.C. Rector eds., Brenner & Rector's – Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 2004. – P. 1332–1340.
6. *Ekeruo W.O.* Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients / Ekeruo W.O., Tan Y.H., Young M.D. [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 159–163.
7. *Heptinstall R.H.* Pathology of the Kidney / Heptinstall R.H. [et al.]. – Boston-Toronto-London, 1992. – Vol. III. – P. 1433–1563.
8. *Miller O.* Urinary tract infection and pyelonephritis / Miller O., Hemphill R. // *Emerg. Med. Clin. N. Amer.* – 2001. – Vol. 19. – P. 655–674.
9. *Oxford textbook of clinical nephrology* / Ed. by S. Cameron, A.M. Davison, J.P. Grunfeld, D. Kerr, E. Ritz. – Oxford/Tokyo, 1992. – Vol. 1. – 1024 p.
10. *Sakhae K.* Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis / Sakhae K. // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75. – P. 585–595.
11. *Worcester E.* Causes and consequences of kidney loss in patient with nephrolithiasis / Worcester E., Parks J.H., Josephson M.A. [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 2204–2213.

---

### Відомості про автора:

Туманський В.О., д. мед. н., професор, проректор з наукової роботи ЗДМУ, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини з основами права ЗДМУ, віце-президент Асоціації патологів України.

Тертишний С.І., д. мед. н., професор каф. патологічної анатомії і судової медицини з основами права ЗДМУ.

Попович А.О., лікар урологічного відділення КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги».

---

Надійшла в редакцію 20.02.2013 р.



В.В. Чугунов<sup>1</sup>, Л.О. Васякіна<sup>2</sup>

## Динаміка клініко-патопсихологічних розладів у хворих на пневмоконіоз залежно від стадії легеневої хвороби

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Комунальна лікувально-профілактична установа «Обласна клінічна лікарня профзахворювань»,  
м. Донецьк

**Ключові слова:** пневмоконіоз, пилові бронхіти, психодіагностика, психопатологія, професійні захворювання.

Вирішено важливу наукову проблему вивчення та систематизації клініко-патопсихологічних порушень у хворих на пневмоконіоз. Виконано психодіагностичне обстеження хворих на легеневу патологію, серед яких 339 пацієнтів з пневмоконіозом і 53 з пиловими бронхітами, з метою вивчення емоційних, когнітивних і мнестических характеристик контингентів. Проведено кореляцію виявлених порушень відповідно до легеневого захворювання та його стадії.

**Динамика клинико-патопсихологических расстройств у больных пневмоконниозом в зависимости от стадии легочной болезни**

*В.В. Чугунов, Л.А. Васякина*

Решена важная научная проблема изучения и систематизации клинико-патопсихологических нарушений у больных пневмоконниозом. Проведено психодиагностическое обследование больных легочной патологией, среди которых 339 пациентов с пневмоконниозом и 53 с пылевыми бронхитами, с целью изучения эмоциональных, когнитивных и мнестических характеристик контингентов. Проведена корреляция обнаруженных нарушений согласно легочного заболевания и его стадии.

**Ключевые слова:** пневмоконниоз, пылевые бронхиты, психодиагностика, психопатология, профессиональные заболевания.

**Dynamics of clinical-patopsychological disorders in patients with pneumoconiosis in dependence on the stage of pulmonary disease**

*V.V. Chugunov, L.A. Vasyakina*

An important scientific problem of the of studying and systematisation clinical-pathopsychological disorders in patients with pneumoconiosis was solved. Conducted psychodiagnostic examination of pulmonary pathology, including 339 patients with pneumoconiosis, 53 people - dust bronchitis, to explore the emotional, cognitive and mnemonic characteristics contingents. the correlation of educed violations with in accordance of pulmonary disease and its stages was conducted.

**Key words:** pneumoconiosis, dust bronchitis, psychodiagnostic, psychopathology, professional diseases.

Пневмоконіози (ПнК) поряд з професійно зумовленими, хронічними обструктивними захворюваннями легенів продовжують домінувати серед професійних захворювань у вугледобувній, гірничорудній і металургійній галузях, де зберігаються несприятливі умови праці, що комплексно впливають на організм працівника і посідають одне з провідних місць у структурі професійних хвороб [1,2,5].

Соматичні порушення, що розвиваються при ПнК, завжди виступають на перший план, проте їх незмінно супроводжують психічні розлади, що закономірно виникають.

Значущість проблеми психічних розладів у хворих з соматичною патологією, в тому числі з захворюваннями органів дихання, з кожним роком зростає. Результати численних досліджень свідчать про високу частоту (50–60%) і значну вираженість психічних розладів у соматичних хворих [5–8].

Найважливішим, на думку багатьох фахівців, стає завдання активного раннього виявлення таких розладів і донологічних, преневротічних станів, що дозволяють своєчасно вжити комплекс лікувальних і соціально-профілактичних заходів [3,5].

Однак питання виявлення коморбідних пневмоконіозу психічних розладів ускладнюється відсутністю критеріїв діагностики, особливо скринінгової, через брак вичерпних і систематизованих уявлень про порушення в когні-

тивній, мнестичній, психоемоційній і інших психічних сферах пацієнтів, які страждають на ПнК, у тому числі, в рамках клініко-патопсихологічної картини хвороби.

Отже, психодіагностика хворих на пневмоконіоз набуває особливого значення у рамках високої медичної і соціальної значущості проблеми діагностики, лікування та профілактики психічних розладів, що коморбідні легеневій патології.

### Мета роботи

На основі психодіагностичного дослідження дати медико-психологічну характеристику патопсихологічних проявів у хворих на ПнК.

### Пацієнти і методи дослідження

Дослідження виконано протягом 2008–2012 рр. на базі 3-го терапевтичного відділення КЛПУ ОКЛПЗ. У рамках дослідження обстежені 397 чоловіків. До клінічної групи увійшло 339 хворих на ПнК у віці від 38 до 62 років. Серед них підгрупу з першою стадією захворювання (підгрупа 1.1) склали 222 чоловіка, з другою стадією (підгрупа 1.2) – 157 осіб, з третьою стадією хвороби (підгрупа 1.3) – 27 хворих.

Групу спостереження склали 53 хворих, які страждають на пилові бронхіти (ПлБ). Серед них підгрупу пацієнтів з початковими виявами захворювання (підгрупа 2.1) склали 18 осіб, з середнім ступенем важкості (підгрупа 2.2) – 20 осіб, з важким перебігом (підгрупа 2.3) – 15 осіб.

Для досягнення поставленої мети виконували психодіагностичне обстеження (за допомогою методики діагностики самооцінки тривожності Ч.Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна (2001), зокрема для вивчення рівня реактивної і особистісної тривожності, шкали Гамільтона для оцінки депресії (HDRS, Hamilton M., 1967) з метою виявлення тяжкості депресивних станів, а також методики «Міні-шкала дослідження психічного стану» (Mini-Mental State Examination, MMSE, 1975), що використовується для визначення вираженості змін когнітивних функцій). Використано методи клінічної та описової статистики.

### Результати та їх обговорення

Психодіагностичне дослідження дозволило отримати наступні дані. Розподіл результатів обстеження за допомогою методики діагностики самооцінки тривожності Ч.Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна наведено нижче.

У діаграмній проекції середні показники рівня тривожності залежно від стадії легеневої хвороби клінічної групи та групи спостереження наведено на *рис. 1*.

Рівень тривожності групи I був середнім і дорівнював  $33 \pm 0,32$  бали для реактивної та  $34 \pm 0,51$  бали для особистісної тривожності; проте відзначено певні відмінності залежно від підгрупи. Так, серед обстежених підгрупи 1.1 спостерігали у середньому низький рівень реактивної тривожності, що дорівнював  $28 \pm 0,43$  балам; серед обстежених цієї підгрупи у 67,57% визначено низький рівень тривожності, у 32,43% – середній. Серед обстежених підгрупи 1.2 відзначали у середньому середній рівень реактивної тривожності, що дорівнював  $32 \pm 0,28$  балам; серед обстежених цієї підгрупи визначено низький рівень тривожності у 28,66%, у 63,69% – середній, у 7,65% – високий. Серед обстежених підгрупи 1.3 відзначали у середньому середній рівень реактивної тривожності, що дорівнював  $40 \pm 0,28$  балам; серед обстежених цієї підгрупи у 25,92% спостерігали низький рівень тривожності, у 66,66% – середній, у 7,42% – високий.

Рівень особистісної тривожності серед обстежених підгрупи 1.1 у середньому був низьким, дорівнюючи  $22 \pm 0,43$  балам; серед обстежених цієї підгрупи у 83,33% визначено низький рівень особистісної тривожності, у 16,67% – середній. Серед обстежених підгрупи 1.2 відзначали у середньому середній рівень особистісної тривожності, що дорівнював  $36 \pm 0,32$  балам, серед об-

стежених цієї підгрупи у 28,66% спостерігали низький рівень тривожності, у 64,96% – середній, у 6,38% – високий. Серед обстежених підгрупи 1.3 у середньому визначено середній рівень особистісної тривожності, що дорівнював  $44 \pm 0,58$  балам, серед обстежених цієї підгрупи у 7,40% спостерігали низький рівень тривожності, у 53,72% – середній, у 38,88% – високий.

Рівень тривоги був високим у всіх підгрупах групи спостереження і дорівнював у середньому  $53 \pm 0,48$  балам для реактивної та  $62 \pm 0,38$  для особистісної тривожності.

При цьому рівень реактивної тривожності серед обстежених підгрупи 2.1 дорівнював  $52 \pm 0,51$  балам; серед обстежених цієї підгрупи у 27,27% спостерігали низький рівень реактивної тривожності, у 39,44% – середній, у 33,33% – високий. Серед обстежених підгрупи 2.2 відзначали рівень реактивної тривожності, що у середньому дорівнював  $64 \pm 0,36$  балам, серед обстежених цієї підгрупи у 15,00% спостерігали низький рівень тривожності, у 30,00% – середній, у 55,00% – високий. Серед обстежених підгрупи 2.3 у середньому відзначали середній рівень реактивної тривожності, що дорівнював  $43 \pm 0,28$  балам, серед обстежених цієї підгрупи у 26,66% визначено низький рівень тривожності, у 40,01% – середній, у 33,33% – високий.

Рівень особистісної тривожності серед обстежених підгрупи 2.1 дорівнював  $45 \pm 0,54$  балам; серед обстежених цієї підгрупи у 27,77% спостерігали низький рівень особистісної тривожності, у 50,01% – середній, у 22,22% – високий. Серед обстежених підгрупи 2.2 визначено рівень особистісної тривожності, що дорівнював у середньому  $66 \pm 0,43$  балам, серед обстежених цієї підгрупи у 10,0% визначено низький рівень тривожності, у 40,0% – середній, у 50,0% – високий. Серед обстежених підгрупи 2.3 відзначено середній рівень особистісної тривожності, що дорівнював  $76 \pm 0,29$  балам, серед обстежених цієї підгрупи у 13,33% спостерігали низький рівень тривожності, у 66,66% – середній, у 20,01% – високий.

Це свідчить про меншу схильність до тривожних станів у хворих з ПнК порівняно з хворими на ПЛБ та зростання рівня тривожності залежно від стадії легеневої хвороби.

Розподіл результатів обстеження контингентів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії надано у діаграмній проекції на *рис. 2*.

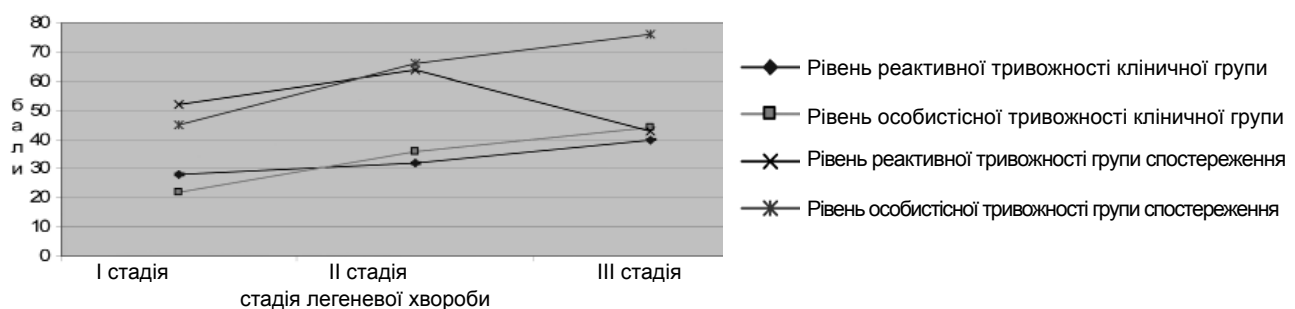


Рис. 1. Середні показники рівня тривожності у групах залежно від стадії легеневої хвороби.

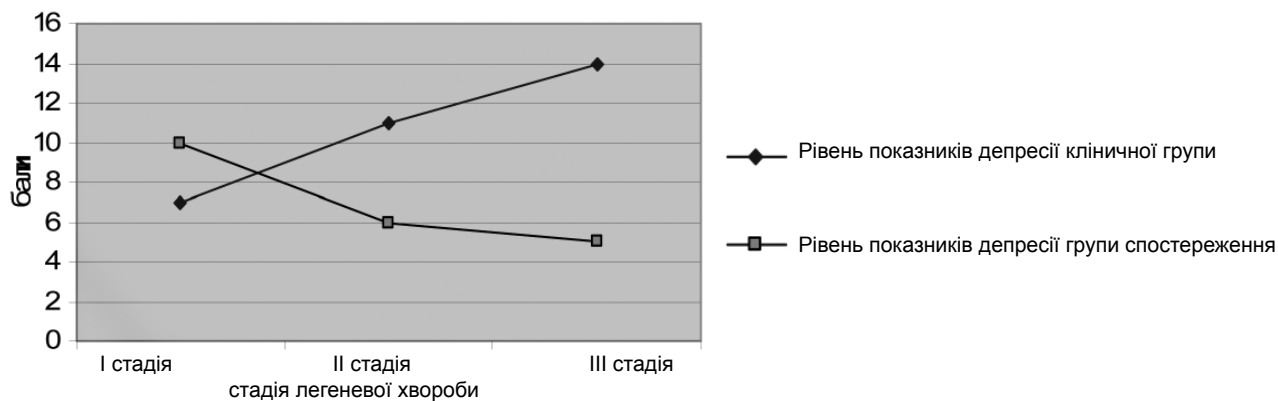


Рис. 2. Середні показники рівня депресії по групах залежно від стадії легеневої хвороби.

У клінічній групі середні показники депресії становили  $12 \pm 0,46$  бали. При цьому у підгрупі 1.1 середній рівень показників становив  $7 \pm 0,35$  бали; у 68,47% обстежених прояви депресії відсутні, у 31,53% обстежених відзначено малий депресивний епізод. Для підгрупи 1.2 середній рівень показників становив  $11 \pm 0,35$  балів; у 13,39% обстежених прояви депресії відсутні, у 54,77% досягали рівня малого депресивного епізоду, у 31,84% – великого депресивного епізоду. Для підгрупи 1.3 середній рівень показників становив  $14 \pm 0,35$  балів; прояви депресії відсутні у 55,55% обстежених, у 11,12% визначено малий депресивний епізод, у 33,33% – великий депресивний епізод.

Привертає увагу проградієнтність зростання кількості визначення зниженого настрою залежно від стадії ПнК, проте рівень зниженого настрою лише у групі 1.2 у 28,66% обстежених збігався з розладами адаптації, тоді як у решти обстежених другої та третьої стадії ПнК мав органічно зумовлений характер і в групі 1.3 корелював з вираженістю когнітивних розладів.

У групі спостереження середній рівень показників наявності депресивних розладів становив  $7 \pm 0,46$  бали. У підгрупі 2.1 середній рівень показників становив  $10 \pm 0,39$  балів; у 27,77% обстежених прояви депресії відсутні, у 72,23% досягали рівня малого депресивного епізоду. У підгрупі 2.2 середній рівень показників був у межах  $6 \pm 0,35$  балів; у 60,0% обстежених прояви депресії відсутні, у 40,0% досягали рівня малого депресивного

епізоду. У підгрупі 2.3 середній рівень показників складав  $5 \pm 0,35$  бали; у 71,37% обстежених прояви депресії відсутні, у 28,66% досягали рівня малого депресивного епізоду. Отже, найбільші прояви депресії діагностували у групі 2.1 у рамках реакції адаптації, що свідчить про психогенний характер зниженого настрою у хворих на ПЛБ.

При застосуванні методики «Міні-шкала дослідження психічного стану» встановлено, що у клінічній групі порушення когнітивних функцій виявляли у 58,99% осіб клінічної групи; відзначено також проградієнтне зростання виявлень порушень когнітивних функцій залежно від стадії ПнК. Так, у підгрупі 1.1 наявність порушень когнітивних функцій визначено у 6,75%, у підгрупі 1.2 – у 25,47%, у підгрупі 1.3 – у 37,03%, що збігається з даними психопатологічного обстеження.

Середні показники стану когнітивних функцій по групам наведено на рис. 3.

Середній рівень показників стану когнітивних функцій у клінічній групі складав  $22 \pm 0,46$  балів. У підгрупі 1.1 середній рівень показників стану когнітивних функцій становив  $28 \pm 0,26$  балів; у 93,25% не виявлено порушення когнітивних функцій, у 6,75% вони були на рівні преддементних когнітивних порушень. У підгрупі 1.2 середній рівень показників стану когнітивних функцій становив  $26 \pm 0,46$  балів; у 74,53% когнітивні порушення не виявлено, у 19,11% виявлено преддементні когнітивні порушення, у 6,36% – деменцію легкого ступеня. У підгрупі 1.3 середній рівень показників стану когнітивних

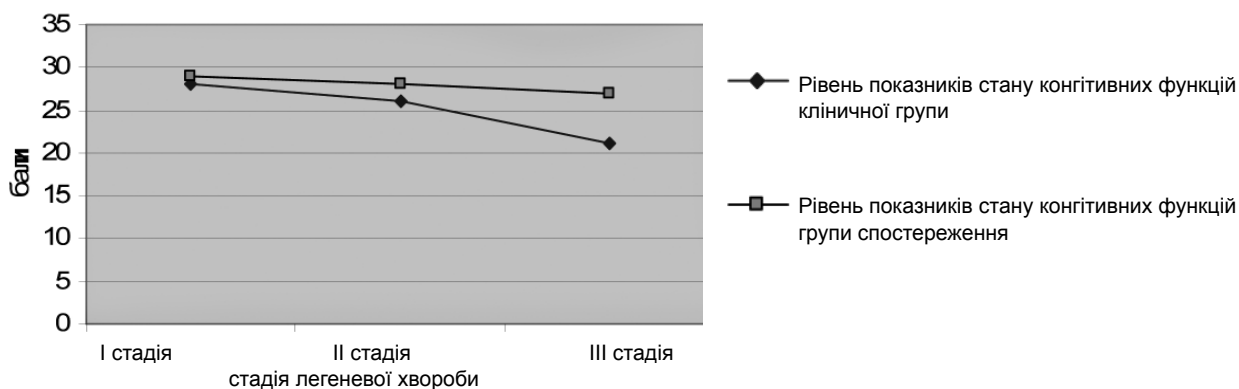


Рис. 3. Середні показники оцінки стану когнітивних функцій по групах залежно від стадії легеневої хвороби.



функцій становив  $21 \pm 0,34$  бали; у 62,97% когнітивні порушення не визначено, у 18,51% виявлено преддементні когнітивні порушення, у 11,11% – деменцію легкого ступеня, у 7,41% – деменцію помірного ступеня вираженості.

Привертає увагу проградієнтне зростання когнітивних порушень залежно від стадії ПнК, що свідчить про зростаюче ураження головного мозку внаслідок гіпоксії. Про когнітивні порушення перш за все органічного та судинного генезу вказувало зниження пам'яті, особливо фіксаційної та короткострокової, на фоні збереження достатньо високого рівня знань з побутових питань і подій минулого, флуктуація когнітивних розладів залежно від переваги та соматичного погіршення та порушення праксису при когнітивному зниженні більшого ступеня вираженості.

У групі спостереження середній рівень показників стану когнітивних функцій складав  $28 \pm 0,46$  балів і відзначався на рівні відсутності когнітивних порушень у всіх обстежених хворих підгруп 2.1 ( $29 \pm 0,36$  балів) та 2.2 ( $28 \pm 0,58$  балів). У підгрупі 2.3 середній рівень показників стану когнітивних функцій становив  $27 \pm 0,34$  балів; у 46,66% когнітивні порушення не виявлено, у 53,34% визначено преддементні когнітивні порушення. Це вказує на достовірно ( $p < 0,05$ ) більшу частоту визначення та рівень тяжкості когнітивних порушень у клінічній групі порівняно з групою спостереження.

#### Висновки

У результаті роботи виконано психодіагностичне дослідження хворих на пневмококіоз і встановлено патопсихологічні особливості цього контингенту.

Аналіз результатів за методикою діагностики самооцінки тривожності Ч.Д. Спілбергера, Ю.Л. Ханіна виявив, що емоційний стан пацієнтів з ПнК характеризується відсутністю надмірно виражених ознак тривоги; як реактивна, так і ситуативна тривога була достовірно ( $p < 0,001$ ) менше властива клінічній групі, порівняно з даними обстежених з ПлБ. Показники клінічної групи залишались у середніх межах як для реактивної ( $33 \pm 0,32$ ), так і для ситуативної ( $34 \pm 0,51$ ) тривоги.

Визначено проградієнтне зростання рівня ситуативної та реактивної тривожності залежно від стадії ПнК, починаючи з низьких показників. Так, середній показник реактивної тривоги становив  $28 \pm 0,43$  у групі 1.1;  $32 \pm 0,28$  – у групі 1.2;  $40 \pm 0,28$  – у групі 1.3; середній показник особистісної тривоги становив  $22 \pm 0,43$  в групі 1.1,  $36 \pm 0,32$  у групі 1.2 та  $44 \pm 0,58$  у групі 1.3.

Особистісна тривога перевищувала рівень ситуативної тривоги на всіх стадіях ПнК, при цьому особистісний компонент тривоги починав формуватись на другій стадії ПнК, що корелює з початком змін особистості хворих, викликаних гіпоксією головного мозку та нозогенними

реакціями на хворобу та зміною соціального стану, виступаючи базою для зростання реактивної тривожності. Так, рівень реактивної тривожності збільшувався починаючи з другої стадії ПнК прямопропорційно збільшенню як рівня особистісної тривожності, змінам особистості, що викликали конфлікти з оточуючими, що стало додатковим чинником невротизації, зовнішніми провокуючими чинниками, так і погіршенню соматичного самопочуття через прогресування ПнК.

Обидва варіанти тривожності – реактивна та особистісна – були високого рівня у групі спостереження не залежно від підгрупи, при цьому рівень особистісної тривожності був достовірно нижчим за рівень реактивної тривожності у підгрупі 2.1 та достовірно перевищував рівень реактивної тривожності у підгрупах 2.2 та 2.3, що свідчить про зміну патогенетичного фактора у психопатогенезі тривоги при ПлБ залежно від стадії хвороби.

Встановлено, що у клінічній групі рівень депресії за результатами обстеження контингентів за шкалою Гамільтона був достовірно вище ( $12 \pm 0,46$ ), порівняно з групою спостереження ( $7 \pm 0,54$ ,  $p < 0,001$ ), спостерігали відмінності й у динаміці зниження настрою залежно від стадії легеневого захворювання. Так, у контрольній групі рівень депресії проградієнтно збільшувався залежно від стадії ПнК (середній рівень показників наявності депресивних розладів у підгрупі 1.1 становив  $7 \pm 0,35$  балів, у підгрупі 1.2 –  $11 \pm 0,35$  балів, у підгрупі 1.3 –  $14 \pm 0,35$  балів), що, корелюючи з когнітивними розладами, свідчить про органічно зумовлений характер зниженого настрою у хворих на ПнК і зростаючий вплив соматичних провокуючих чинників.

У групі спостереження середній рівень депресії був найбільшим у групі 2.1 – на першій стадії ПлБ (підгрупа 2.1 –  $10 \pm 0,39$ ) та зменшувався зворотпропорційно розвитку легеневого захворювання (підгрупа 2.2 –  $6 \pm 0,35$  балів, підгрупа 2.3 –  $5 \pm 0,35$  балів), що корелювало з клінічним діагнозом реакції адаптації і свідчить про ситуативно зумовлений генез зниження настрою у хворих на ПлБ.

При застосуванні методики «Міні-шкала дослідження психічного стану», виявлено, що у клінічній групі рівень когнітивних порушень був достовірно вищим ( $p < 0,001$ ,  $22 \pm 0,46$  балів) порівняно з групою спостереження ( $27 \pm 0,46$  балів), де не перевищував рівня преддементних порушень на всіх стадіях легеневого захворювання та траплявся достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) у групі 1 (58,99%) порівняно з групою 2 (15,09%). При цьому у клінічній групі спостерігали проградієнтне зростання когнітивних розладів залежно від стадії ПнК, відзначаючи на третій стадії ПнК вже у 37,03%, у 18,52% з них досягаючи рівня деменції помірного та легкого ступеня вираженості.

#### Список літератури

1. Басанец А.В. Особенности функциональных нарушений бронхолегочной системы у рабочих угольной промышленности / Басанец А.В., Остапенко Т.А. // Укр. журн. з проблем медицини праці. – 2005. – №1. – С. 12–15.
2. Измеров Н.Ф. Стресс на производстве как важная составляющая проблемы психического здоровья в обществе / Н.Ф. Измеров, Т.Д. Лапенская, В.В. Матюхин // Рос. психиатрический журн. – 2005. – №2. – С. 10–14.
3. Карвасарский Б.Д. Психотерапия: учеб. для вузов / Б.Д.

- Карвасарский. – СПб.: Питер, 2002. – 672 с.
4. Положий Б.С. Социокультуральная и клиническая характеристики больных пограничными психическими расстройствами / Б.С. Положий, А.Д. Посвянская // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2001. – №3. – С. 61–65.
  5. Чуркин А.А. Психическое здоровье населения России в 1985 – 1995 гг. / Чуркин А.А. // Российский психиатрический журнал. – 1997. – №1. – С. 53–58.
  6. Casey D.E. Striking a balance between safety and efficacy: experience with the SSRI / D.E. Casey // Intern. Clin. Psychopharmacol. – 1994. – Vol. 9. – Suppl. 3. – P. 5–12.
  7. Desjarlais R. World mental health: problems and priorities in low-income countries / R. Desjarlais, L. Eisenberg, B. Good et al. – NY.: Oxford university press, 1995. – 156 p.
  8. Greenberg P.E. Depression: a neglected major illness / P.E. Greenberg, L.E. Stiglin, S.N. Finkelstein // J. Clin. Psychiatry. – 1993. – Vol. 54. – P. 405–418.
- 

**Відомості про авторів:**

Чугунов В.В., д. мед. н., професор, зав. каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології ЗДМУ.  
Васякіна Л.О., к. мед. н., зав. 3 терапевтичним відділенням КЛПУ ОКЛПЗ.

---

Надійшла в редакцію 23.01.2013 р.



Т.П. Зарічна, Н.О. Ткаченко, Н.М. Червоненко, В.О. Демченко, І.М. Алексеева

## Досвід викладання основних положень Директиви ЄС про косметичні засоби провізорам-косметологам

Запорізький державний медичний університет

### Ключові слова:

провізор-косметолог, Директива ЄС про косметичні засоби, вимоги щодо безпеки лікарських засобів, вимоги до складу косметичного засобу.

Описано досвід викладання основних положень Директиви ЄС про косметичні засоби провізорам-косметологам Запорізького державного медичного університету.

### Опыт преподавания основных положений Директивы ЕС про косметические средства провизорам-косметологам

Т.П. Заричная, Н.А. Ткаченко, Н.М. Червоненко, В.А. Демченко, И.Н. Алексеева

Описан опыт преподавания основных положений Директивы ЕС о косметических средствах провизорам-косметологам Запорожского государственного медицинского университета.

**Ключевые слова:** провизор-косметолог, Директива ЕС о косметических средствах, требования к безопасности косметических средств, требования к составу косметического средства.

### The experience of teaching the basic provisions of the EU cosmetics pharmacists-cosmetologist

T.P. Zarychnaya, N.A. Tkachenko, N.M. Chervonenko, V.A. Demchenko, I.N. Alekseeva

The article focuses on the experience in teaching the basic provisions of European Directive for Cosmetic Products by pharmacists-cosmetologists of Zaporozhye state medical university.

**Key words:** pharmacist-cosmetologist, European Directive for Cosmetic Products, requirements of the safety of cosmetic products, requirements of the composition of cosmetic products.

Спеціальність «провізор-косметолог» – відносно молода, але вже досить відома на ринку праці.

Фахівцям зазначеної спеціальності постійно доводиться працювати не тільки з лікарськими засобами, але й з парафармацевтичною продукцією. Косметичні засоби – це лише одна з багатьох підгруп, що належать до парафармацевтики.

Робота з косметичними засобами вимагає від спеціалістів-провізорів поглиблених знань про їх властивості, призначення, якості, зберігання, а також нормативно-правове регулювання цих питань.

Директива ЄС про косметичні засоби – нормативно-правовий документ, у якому викладено основні положення про косметичні засоби та вимоги до них. Співробітники кафедри УЕФ ЗДМУ приділяють достатню увагу вивченню основних положень Директиви ЄС.

### Мета роботи

Висвітлити досвід вивчення Директиви ЄС про косметичні засоби студентам фармацевтичного факультету зі спеціальності «Технологія парфумерно-косметичних засобів» у Запорізькому державному медичному університеті.

Основні положення Директиви студенти вивчають як на лекціях, так і на семінарських заняттях.

На лекції висвітлюють такі питання, як історія прийняття та основна мета Директиви ЄС про косметичні засоби, сфера застосування цієї Директиви, а також її основні принципи. Достатню увагу викладачі приділяють системі контролю якості косметичних засобів, основні принципи якого зазначено у Директиві, та загальним вимогам до безпеки косметичного засобу.

На семінарському занятті студенти дають визначення поняття косметичного засобу, а також розглядають принципи Директиви 76/768 ЄС, виділяючи основний. Згідно до цього принципу, всі косметичні засоби, що відповідають вимогам Директиви, мають отримувати однаковий і негайний доступ на ринок.

Увагу студентів акцентують на основоположному принципі Директиви: особа або компанія, що розміщує косметичні засоби на ринку, несе відповідальність за цю продукцію. Якщо виявлено, що вимоги Директиви належним чином не дотримано, до цієї особи або компанії можуть бути застосовані санкції, характер яких залежить від рівня порушень.

Вивчаючи на занятті систему контролю якості косметичних засобів, студенти здійснюють порівняльний аналіз доринкового і ринкового контролю, виділяючи характерні риси кожного з них.

Основна частина семінарського заняття присвячена вивченню вимог Директиви, серед яких з урахуванням точного визначення косметичного засобу виділено шість основних груп:

1. Загальні вимоги до безпеки косметичного засобу;
2. Вимоги до складу косметичного засобу;
3. Вимоги до доступності інформації про косметичні засоби;
4. Вимоги до кваліфікації виробника;
5. Вимоги до якості косметичного засобу і його відповідності заявленим властивостям;
6. Вимоги до призначення уповноваженого органу.

Вивчаючи загальні вимоги до безпеки косметичного засобу, студенти усвідомлюють, що безпека косметичних

засобів для людини є основною вимогою Директиви. Провізори-косметологи знайомляться зі складовими, що забезпечують цю категорію якості: порядок проведення оцінки безпеки готового косметичного засобу для здоров'я людини, облік терміну придатності продукції, за необхідності, зазначення на контейнері або упаковці загальних заходів обережності, які необхідно дотримувати при користуванні косметичним засобом тощо.

При вивченні вимог до складу косметичного засобу провізори-косметологи знайомляться з технічним додатками – переліками, що обмежують використання окремих інгредієнтів з метою гарантування безпеки готового косметичного засобу:

1. Додаток II – перелік субстанцій, що не мають входити до складу косметичних засобів;
2. Додаток III – перелік субстанцій, які можна використовувати в косметичних засобах тільки при дотриманні певних умов та обмежень;
3. Додаток IV – перелік барвників, дозволених для використання в косметичних засобах;
4. Додаток V – перелік субстанцій, що виключено зі сфери дії Директиви;
5. Додаток VI – перелік консервантів, що можуть міститись у косметичних засобах;
6. Додаток VII – перелік ультрафіолетових фільтрів, що можуть бути властиві косметичним засобам.

Особливу увагу на заняттях приділено питанню доступності інформації. Концепція доступності інформації дуже важлива для розуміння Директиви 76/768 ЄС. Інформацію необхідно надавати на рівнях споживача й компетентного уповноваженого органу.

#### Список літератури

1. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості: Постанова головного державного санітарного лікаря України №27 від 01.07.1999 р.
2. Сикорская С. *Натуральная косметика. Профессиональные методики и рекомендации специалистов* / Сикорская С., Сикорская А. – М.: РИПОЛ классик, 2008. – 184 с.

#### Відомості про авторів:

Зарічна Т.П., ст. викладач каф. УЕФ ЗДМУ.  
Ткаченко Н.О., доцент каф. УЕФ ЗДМУ.  
Червоненко Н.М., доцент каф. УЕФ ЗДМУ.  
Демченко В.О., доцент каф. УЕФ ЗДМУ.  
Алексєєва І.М., к. фарм. н., асистент каф. УЕФ ЗДМУ.

Шляхом порівняння студенти вивчають склад кожного виду інформації, щонайменше зазначена на контейнері або упаковці.

Після вивчення Косметичної Директиви ЄС студентам пропонується закріпити вивчений матеріал шляхом вирішення практичних завдань. Вони повинні відповісти, обгрунтувавши відповідь, на низку питань. Наприклад:

1. Які кроки необхідно зробити виробнику перед розміщенням косметичного засобу на ринку?
2. Чи відрізняються вимоги, що висуваються до імпортованих в ЄС косметичних засобів і вироблених на території ЄС?
3. Як можна відрізнити косметичний засіб від лікарських препаратів або харчів?
4. Чим відрізняється маркування косметичних засобів від маркування лікарських препаратів?
5. Чи відповідає маркування запропонованого зразка косметичного засобу вимогам Директиви ЄС про косметичні засоби?
6. Чи відповідає склад запропонованого зразка косметичного засобу вимогам Директиви ЄС про косметичні засоби?

Для контролю набутих знань провізори-косметологи проходять тестування. Тести містять п'ять варіантів відповідей, один з яких правильний.

#### Висновки

Досвід викладання питань відносно вимог до косметичної продукції, основних положень Директиви ЄС про косметичні засоби можна використовувати під час вивчення таких дисциплін, як «Управління якістю», «Менеджмент і маркетинг у фармації та парфумерно-косметичній галузі», «Етика та деонтологія у фармації».

3. Сырье и упаковка для парфюмерии, косметики и бытовой химии // Стандарты безопасности и качества в мире органики. – 2010. – №3 (105). – С. 26–31.
4. Энциклопедия ингредиентов для косметики / Авт.-сост. Т.В. Пучкова, А.А. Родюнин, Е.Д. Богданова; под ред. Т.В. Пучкова. – М.: Школа косметических химиков, 2006. – 336 с.

Надійшла в редакцію 02.10.2012 р.