

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

2014, №3 (16)



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

№3

(16) 2014

(вересень – грудень)

Науково-практичний журнал

Видається з квітня 1997 року.

Виходить один раз на 4 місяці

Editorial Board

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

Scientific Editorial Board

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

<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Submit papers are reviewed.

Electronic copies of published articles
are transferred

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

Статті, що надходять до редакції, рецензуються.

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи думки авторів.

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

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

РЕДАКЦІЯ:

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

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

Засновник та видавець **Запорізький державний медичний університет**
Свідоцтво про реєстрацію **КВ №16317-4789Р від 16.12.2009 р.**

Передплатний індекс – **86298**

Веб-сайт журналу: <http://pharmed.zsmu.edu.ua>

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 №3 від 21.10.2014 р.

Підписано до друку 23.10.2014 р. Віддруковано в друкарні

ТОВ «Х-ПРЕСС» 69068, м. Запоріжжя, вул. Кругова, б. 165/18

тел. (061) 220-42-29

Свідоцтво про державну реєстрацію АОО №198468 від 01.07.1999 р.

Тираж 200 прим. Замовлення № 10/14

© Запорізький державний медичний університет, 2014

Технологія виробництва ліків

Андрійчук Я. Р., Давтян Л. Л.

Технологічні аспекти отримання жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином

Аналіз та стандартизація

біологічно активних сполук та лікарських форм

Клименко Л. Ю., Шовкова З. В., Микитенко О. Є., Каплаушенко А. Г.

Розробка та валідація методик спектрофотометричного визначення каптоприлу у крові за реакцією з реактивом Елмана

Монайкіна Ю. В., Назорна Н. О., Назорний В. В., Васюк С. О.

Застосування спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра для кількісного визначення вінпоцетину у складі лікарських форм

Синтез біологічно активних сполук

Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Варинський Б. О.

Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо) ацетатних кислот

Паламар А. О., Грозав А. М., Черноус В. О., Яремій І. М., Вовк М. В.

Синтез і дослідження антиоксидантної дії [(1-арил-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот

Вельчинська О. В.

Синтез, хімічні та біологічні властивості нових моно- та біс-похідних імідазолів

Фармакогнозія та хімія природних сполук

Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Александрова К. В., Коржова А. С.

Синтез і фізико-хімічні властивості похідних 8-бензиліденгідразіно-1-(4-фторобензил)теоброміну

Романенко М. І., Назаренко М. В., Іванченко Д. Г., Пахомова О. О., Черчесова О. Ю.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів

Смоїловська Г. П., Мазулін О. В., Светашов О. М.

Бактеріостатична активність ефірних олій деяких представників секції *Millefolium Koch.* роду *Achillea L.*

Мусієнко С. Г., Кисличенко В. С.

Мікроскопічні ознаки сировини лавра благородного

Андріанов К. В., Федченкова Ю. А., Хворост О. П.

Вивчення елементного складу м'яти перцевої (*Mentha piperita*)

Експериментальна та клінічна фармакологія

Волкова Н. О., Гольцев А. М., Борщевський Г. І., Борщевська М. І.

Вплив препарату «Ефіаль» на функціональний стан хондроцитів

Бушуєва І. В., Гладышев В. В., Панасенко А. І., Книш Є. Г.

Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-тріазол-3-илтіо] ацетатом

Pharmaceutical manufacturing

Andriuchuk Ya. R., Davtyan L. L.

Technological aspects of obtaining the chewable tablets with oats extract and quercetin

Analysis and standardization of biologically active substances and dosage forms

Klimenko L. Yu., Showkova Z. V., Mykytenko O. Ye., Kaplaushenko A. G.

Development and validation of the methods of captopril spectrophotometric determination in blood by the reaction with the Ellman reagent

Monaykina J. V., Nagorna N. O., Nagorniy V. V., Vasjuk S. O.

UV spectrophotometry application for quantitative determination of vinpocetine in drug formulations

Synthesis of the biologically active compounds

Shcherbina R. O., Panasenko O. I., Knysh Ye. H., Varynskyi B. O.

Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5yl)thio) acetic acid

Palamar A. O., Grozav A. M., Chornous V. O., Yaremiy I. M., Vovk M. V.

Synthesis and study of antioxidant activity of [(1-aryl-5-formyl-1H-imidazole-4-yl)thio]propionic acids

Welchinska E. V.

Synthesis, chemical and biological properties of new mono- and bis-derivatives of imidazoles

Pharmacognosy and chemistry of natural compounds

Ivanchenko D. G., Romanenko M. I., Alexandrova E. V., Korjova A. S.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromine derivatives

Romanenko M. I., Nazarenko M. V., Ivanchenko D. G., Pakhomova O. A., Cherchesova A. Yu.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-amino-7-(2-hydroxy-3-i-propoxypropyl-1)-3-methylxanthines

Smoilovskaya G. P., Mazulin A. V., Svetashov O. M.

The bacteriostatic activity of essential oils for some specimen *Millefolium Koch.* genus *Achillea L.*

Musienko S. G., Kislichenko V. S.

Microscopic features of raw materials of *Laurus nobilis L.*

Andrianov K. V., Fedchenkova Yu. A., Khvorost O. P.

The study of the elemental composition of peppermint (*Mentha piperita*)

Experimental and clinical pharmacology

Volkova N. A., Goltsev A. N., Borshevskiy G. I., Borshevskaya M. I.

The influence of «Efiyal» medicine on the chondrocytes functional state

Bushueva I. V., Gladyshev V. V., Panasenko O. I., Knysh E. G.

Comparative pharmacokinetic study of dosage forms with morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate

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

Протизапальна активність солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Беленічев І. Ф.
Гостра токсичність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних

Опрошанська Т. В.

Вивчення гострої токсичності настойки кореня лопуха великого

Оригінальні дослідження

Котвіцька А. А., Кононенко О. В., Кубарева І. В.
Наукове узагальнення сучасних підходів до проведення планової імунізації у країнах світу

Колесник Ю. М., Самура Б. Б.
Якість життя у пацієнтів після регресії множинної мієломи

Петровська В. В., Жебель В. М.
Паралелі структурно-функціональних показників міокарда та концентрації у плазмі С-натрійуретичного пептиду й ендотеліну-1 у жінок із неускладненою гіпертонічною хворобою

Шевіна В. Л., Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г.
Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що застосовуються для лікування сечокам'яної хвороби

Матюшкіна М. В., Годован В. В., Гридїна Т. Л., Сейфулліна І. Й., Шемонаєва К. Ф.
Нові можливості терапії стафілококової інфекції

Котвіцька А. А., Пастухова О. А.
Аналіз споживання препаратів групи S01E – протиглаукомні препарати та міотичні засоби

Лукієнко О. В., Квітчата Г. І., Оклей Д. В., Пліс С. В.
Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів для місцевого застосування при хронічній венозній недостатності

Ярема І. О., Федоровська М. І., Соколова Л. В.
Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів, що призначені для застосування при різних формах алопеції

3 ювілеєм!

60 **Gotsulya A. S., Pruglo Ye. S., Panasenko O. I., Knyshe Ye. G.**

Anti-inflammatory activity of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-*R*-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts

63 **Shcherbak M. O., Kaplaushenko A. G., Belenichev I. F.**
Acute toxicity of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and its derivatives

67 **Oproshanska T. V.**

The study of acute toxicity of burdock root tincture

Original research

72 **Kotvitska A. A., Kononenko O. V., Kubareva I. V.**
Scientific generalizing of modern approaches to routine immunization over the world

77 **Kolesnik Yu. M., Samura B. B.**
Quality of patient's life after multiple myeloma regression

84 **Petrovska V. V., Zhebel V. M.**
Parallels of structural-functional parameters the myocardium, C-type natriuretic peptide and endothelin-1 plasma concentrations in women with uncomplicated essential hypertension

88 **Shevina V. L., Khokhlenkova N. V., Yarnykh T. G.**
Analysis of domestic pharmaceutical market of drugs for the treatment of urolithiasis

92 **Matyushkina M. V., Godovan V. V., Grydina T. L., Seyfullina I. I., Shemonayeva K. F.**
New possibilities of staphylococcal infection therapy

97 **Kotvitska A. A., Pastukhova O. A.**
Analysis of consumption of S01E group of drugs – antiglaucoma drugs and miotics

102 **Lukienko O. V., Kvitchata H. I., Okley D. V., Plis S. V.**
The research of domestic market of drugs for local application in chronic venous insufficiency

106 **Yarema I. O., Fedorovska M. I., Sokolova L. V.**
Marketing researches of medicinal and cosmetic remedies intended for applying in various forms of alopecia

111 Happy anniversary!

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Worldcat: http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.uran.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page

eLibrary(РІНЦ): <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>

Cyberleninka (КиберЛенинка): <http://cyberleninka.ru/journal/n/aktualni-pitannya-farmatsevtichnoyi-i-medichnoyi-nauki-ta-praktiki>

Google Scholar (Академія): <http://scholar.google.com.ua/scholar?hl=ru&q=%D0%90%D0%BA%D1%82%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%96+%D0%BF%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F+%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B5%D0%B2%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%97+%D1%96+%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%BE%D1%97+%D0%BD%D0%B0%D1%83%D0%BA%D0%B8+%D1%82%D0%B0+%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8&btnG=>



Я. Р. Андрійчук, Л. Л. Давтян

Технологічні аспекти отримання жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: грануляція, псевдозріджений шар, таблетування, екстракт вівса, кверцетин.

Протягом комплексного лікування захворювань, в основі яких лежить стрес або перевтома, значну увагу приділяють медикаментозній терапії. На фармацевтичному ринку України серед препаратів загальнотонізуючої дії домінують синтетичні. Мета дослідження полягала в розробці засобу у формі жувальних таблеток із сухим екстрактом вівса і кверцетином. Обґрунтували якісний і кількісний склад жувальних таблеток, а також умови перебігу процесів гранулювання та таблетування, розробили технологічний процес отримання твердої лікарської форми, уклали технологічну блок-схему. Це дасть можливість удосконалити склад і технологію, а також розширити спектр фармакологічної дії відомого препарату Квертин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»).

Технологические аспекты получения жевательных таблеток с экстрактом овса и кверцетином

Я. Р. Андрейчук, Л. Л. Давтян

В комплексном лечении заболеваний, в основе которых лежит стресс или переутомление, большое внимание уделяют медикаментозной терапии. На фармацевтическом рынке Украины среди препаратов общетонизирующего действия доминируют синтетические. Цель исследования – разработка средства в форме жевательных таблеток с сухим экстрактом овса и кверцетином. Обоснован качественный и количественный состав жевательных таблеток, а также условия проведения процессов гранулирования и таблетирования, разработан технологический процесс получения твердой лекарственной формы, составлена технологическая блок-схема. Это дает возможность усовершенствовать состав и технологию, а также расширить спектр фармакологического действия известного препарата Квертин (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»).

Ключевые слова: грануляция, псевдооживленный слой, таблетирование, экстракт овса, кверцетин.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 4–7

Technological aspects of obtaining the chewable tablets with oats extract and quercetin

Ya. R. Andriichuk, L. L. Davtyan

Aim. In the complex treatment of diseases that are associated with the stress or the overfatigue, much attention is paid to the drug therapy. On the Ukrainian pharmaceutical market synthetic drugs dominate among other drugs of tonic effect. The aim of our research is to develop chewable tablets with dry oats extract and quercetin.

Methods and results. During our work qualitative and quantitative composition of chewable tablets as well as conditions of granulation and tableting processes have been substantiated, the technological process for preparing solid dosage form has been developed, technological flowchart has been composed.

Conclusion. This makes possible to improve composition and technology, and to expand the spectrum of pharmacological effects of the known drug Kvertin (PAO SPC «Borshchahivskiy CPP»).

Key words: Tablets, Oats, Plant Extracts, Quercetin.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 4–7

Розробка нових оригінальних препаратів на рослинній основі є актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної науки і практики, бо дотепер інтерес до цих засобів не зменшується. Для України проблема створення власних готових ліків на основі рослинних субстанцій є дуже важливою, особливо, коли йдеться про ті, що за технологічністю були б простими та вільними від недоліків, котрі притаманні синтетичним препаратам. Наявність у рослинах комплексу діючих речовин із різноманітним проявом фармакологічної активності сприяє ефективному лікуванню багатьох захворювань [2].

У комплексному лікуванні синдромів, які викликані хронічним стресом і перевтомою, найбільшого значення надають медикаментозній терапії, метою якої є усунення психоемоційного навантаження шляхом загальнотонізуючого ефекту. Здійснили маркетинговий аналіз фарма-

цевтичного ринку України для дослідження номенклатури загальнотонізуючих та адаптогенних засобів. Відтак зробили висновок, що більшість препаратів має синтетичне походження [4,5]. Питома вага натуральних діючих речовин незначна. Однак визначають світову тенденцію до збільшення попиту на загальнотонізуючі препарати та адаптогени саме рослинного походження [10].

Мета роботи

Розробка препарату у формі жувальних таблеток із сухим екстрактом вівса та кверцетином, що дало можливість удосконалити склад і технологію та розширити спектр фармакологічної дії відомого препарату Квертин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»).

Матеріали і методи дослідження

Інформація з джерел фахової літератури [2,3,8,9] і попередні фармакологічні дослідження дають можливість

стверджувати: лікарський засіб, який розробляємо, має адаптогенну та загальнотонізуючу активність.

У зв'язку з тим, що найбільш критичною технологічною стадією є отримання маси для таблетування, ми мали вивчити фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості екстракту вівса, кверцетину та допоміжних речовин для отримання якісного напівпродукту. Під час роботи з розробки складу допоміжних речовин спирались на якісний склад препарату Квертин [4]. Створили 3 серії таблеткових мас з екстрактом вівса та кверцетином, перелік допоміжних речовин ідентичний такому у Квертині, але варіювали їхній кількісний вміст. Наступний етап досліджень – порівняння технологічних характеристик гранулятів, котрі отримали з цих серій. Це дало змогу прогнозувати параметри таблетування при отриманні готового продукту, особливо зважаючи, що на якість таблеток у процесі пресування впливають такі параметри, як величина тиску пресування, швидкість пресування та стан і зносостійкість прес-інструменту [6,7].

Отже, наші дослідження присвячені вибору кількісного складу грануляту на основі вже досліджених фармако-технологічних властивостей шляхом аналізу впливу параметрів таблетування на якість готового продукту. Фармако-технологічні дослідження здійснили на базі дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Об'єкт дослідження – 3 серії мас для гранулювання, грануляти, що з них отримали, і готові таблетки. Гранулювання здійснювали за допомогою сушилки-гранулятора псевдозрідженого шару Unilab-5-DJ фірми Nuttlin (ФРН). Процес таблетування грануляту відпрацьовували на таблетпресі «XL-100» фірми «Korsch» (ФРН) із наступним масштабуванням на таблетпресі «XL-200» фірми «Korsch» (ФРН). У блістери фасували на блістерному автоматі MB 421 Marchesini (Італія). Температура формування осередку плівки – у межах 135–160°C. Температура склеювання плівки та фольги – 125–135°C.

Дослідження здійснили за допомогою сучасних методів, що не суперечать вимогам ДФУ [1].

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведено склад мас для таблетування.

Таблиця 1

Склад мас для таблетування

Склад таблеткової маси	Кількість на таблетку, мг		
	Серії		
	011013	021013	031013
Кверцетин у перерахунку на 100 % сухої речовини	40,00	40,00	40,00
Сухий екстракт вівса	100,00	100,00	100,00
Пектин цитрусів	400,00	400,00	300,00
Глюкози моногідрат	363,50	263,50	363,50
Цукор	160,00	160,00	160,00
Ароматизатор порошковий (апельсин)	1,50	1,50	1,50
Тальк	30,00	30,00	30,00
Магнію стеарат	5,00	5,00	5,00
Загалом	1100,0	1000,0	1000,0

Процес гранулювання таблеткових сумішей здійснили в умовах, у яких контролюються такі параметри: час перебігу процесу грануляції загалом і кожного етапу зокрема, вологість і температура вхідного повітря, температура продукту, тиск розпилення зволожувача, температура та тиск мікроклімату, витрата зволожувача та повітря.

Результати дослідження з визначення умов таблетування та якості готового продукту наведено в таблиці 2. Згідно з даними, таблетки, що одержали з грануляту серії № 031013, мають задовільні характеристики.

Таблиця 2

Умови та результат здійснення процесу таблетування

Параметр/№ серії	011013	021013	031013
Вологість грануляту, %	5,87	5,54	4,75
Зусилля верхнього пуансону, кН	25	25	25
Зусилля нижнього пуансону, кН	23	23	23
Зусилля виштовхування, Н	252	210	254
Міцність таблетки, Н	160–180	230–250	299–301
Опис готового продукту	Таблетки овальної форми, жовтувато-коричневого кольору. Є сколи.	Таблетки овальної форми, жовтувато-коричневого кольору. Є сколи.	Таблетки овальної форми, жовтувато-коричневого кольору.

Розробили технологічний процес отримання жувальних таблеток, який складається з кількох послідовних стадій та операцій. При лабораторному завантаженні розмір серії дорівнював 3,0 кг.

1. Підготовка сировини. Компоненти відважують на вагах у відповідні збірники та просіюють на вібростіг. Просіювання є невід'ємною частиною подрібнення для отримання суміші порошків із необхідним гранулометричним складом.

2. Приготування зволожувача. Опис характеристик зволожувача наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Характеристики зволожувача

Компонент	Суша частина, %	Вага, г	Суша частка, г
Цукор	37,50	480,00	37,50
Розчинник		800,00	62,50
Вода	0		
Вміст сухої частини, %			37,5
Всього зволожувача, г			1280,00

3. Отримання маси для таблетування. Стадія передбачає такі операції: змішування компонентів, грануляція, сушка й обпудрювання напівпродукту. Процеси відбуваються одночасно в грануляторі псевдозрідженого шару Unilab-5-DJ.

Протягом розробки технологічного процесу отримання жувальних таблеток намагались оптимізувати такий параметр, як порядок введення речовин у технологічний процес. Спробували вводити в масу екстракт вівса на стадії змішування грануляту з ароматизатором

(у змішувачі Turbula) перед стадією обпудрювання, але екстракт вівса давав неоднорідність кольору, і через збільшену масу таблетки наповнюваність матриці була на межі. Отже, екстракт вівса вводили в технологічний процес на стадії 1.

Далі змішували гранули (кверцетин, екстракт вівса, пектин, глюкоза) з ароматизатором у змішувачі Turbula та обпудрювали магнію стеаратом і тальком.

4. Таблетування. Таблеткову масу завантажують у бункер таблеткового пресу «Korsch XL-100» та отримують таблетки заввишки 5,9 мм із середньою масою 1,0 г.

5. Фасування таблеток. У блістери фасували на блістерному автоматі MB 421 Marchesini. Використання

оптимальної упаковки – основний шлях для запобігання зниженню якості таблетованих лікарських препаратів під час зберігання. Тому вибір виду упаковки та пакувальних матеріалів здійснюється залежно від фізико-хімічних властивостей речовин, які входять до складу таблеток. Однією з найважливіших вимог, яку пред'являють до пакувальних матеріалів, є захист таблеток від дії світла, атмосферної вологи, кисню повітря, мікробної контамінації.

Блок-схема технологічного процесу одержання жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином наведена на *рис. 1*.

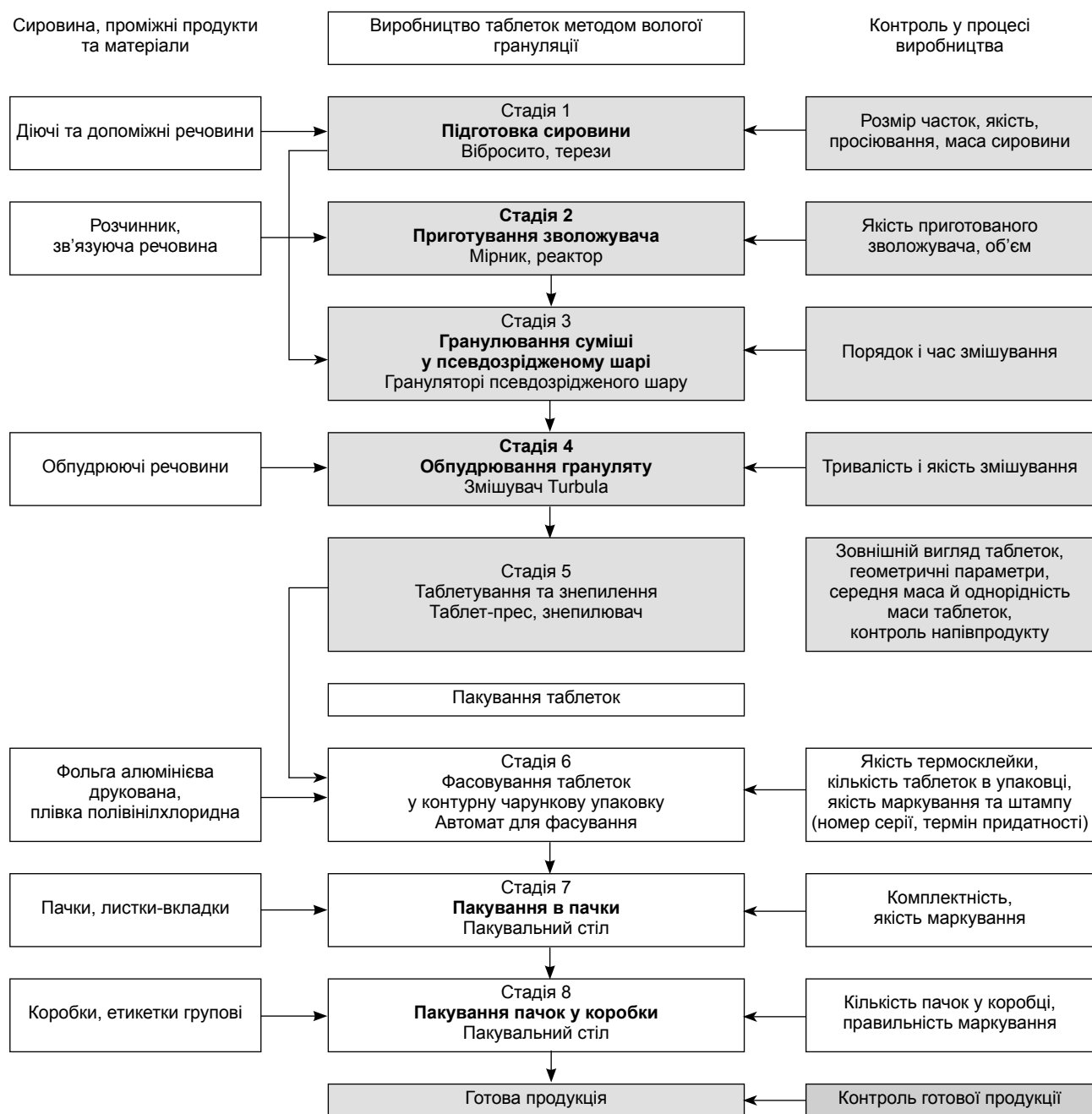


Рис. 1. Технологічна блок-схема.

Висновки

1. Протягом досліджень, що здійснили на базі дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», обґрунтували якісний і кількісний склад жувальних таблеток з адаптогенною та загально-тонізуючою дією.

2. Обґрунтували умови перебігу процесу гранулювання та таблетування для отримання якісних таблеток.

3. Розробили технологічний процес одержання жувальних таблеток і уклали технологічну блок-схему.

Перспективи подальших досліджень. Перспек-

тивним є створення нових лікарських форм із сухим екстрактом вівса у поєднанні з кверцетином, наприклад, твердих желатинових капсул. Це актуально, зважаючи, що зменшення кількості допоміжних речовин у лікарській формі без зниження якості й ефективності засобу є першочерговим завданням фармацевтичної технології. Щодо фармакодинаміки у клінічній медицині, то желатинові капсули не руйнуватимуться шлунковим соком, а більше вивільнення та всмоктування діючих речовин у дванадцятипалій кишці зумовить кращий терапевтичний ефект.

Список літератури

1. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. з додатками. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Кисличенко В.С. Системная фитотерапия : учебное пособие / В.С. Кисличенко, А.В. Зайченко, И.А. Журавель ; под общ. ред. В.С. Кисличенко. – Х. : Золотые страницы, 2008. – 256 с.
3. Тернинко І. Овес посівний (*Avena sativa*, L.): фармакогностична характеристика та аспекти застосування / І. Тернинко, О. Бурцева // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – Т. 3. – №3. – С. 18–24.
4. Компендиум. Лекарственные препараты on-line: специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/>.
5. Класифікатор лікарських препаратів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rxindex.info/>.
6. Bacher C. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation / C. Bacher, P.M. Olsen, P. Bertelsen et al. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 358. – №1/2. – P. 69–74.
7. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed.* / Ed. by James Swarbrick. – N.Y. ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
8. Gregory S. Quercetin / S. Gregory, N.D. Kelly // *AMR*. – 2011. – Vol. 16. – № 2. – P. 172–94.
9. Ross JA. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety / JA. Ross, CM. Kasum // *Annu Rev Nutr*. – 2002. – Vol. 22. – P. 19–34.
10. Wagner H. *Plant drug analysis* / H. Wagner, S. Bladt. – Berlin : Springer, 2001. – 384 p.

References

1. (2010) *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennya 3*. [The State Pharmacopoeia of Ukraine. Appendix 3], Harkiv: RIREG. [in Ukrainian].
2. Kislichenko, V., Zajchenko, A., & Zhuravel', I. (2008) *Sistemnaya fitoterapiya* [The Systemic phytotherapy: a tutorial.]. Kharkiv: Zolotyie stranici. [in Ukrainian].
3. Ternynko, I., & Burceva, O. (2008) *Oves posivnyi (Avena sativa, L.): farmakognostychna kharakterystyka ta aspekty zastosuvannia* [Oats seeds (*Avena sativa*, L.): the pharmacognostic characteristic and aspects of application]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 3(3), 18–24. [in Ukrainian].
4. *Kompendium. Lekarstvennye preparaty on-line* [The Compendium. Medicinal products on-line]. Retrieved from <http://compendium.com.ua> (accessed 27.08.2014).
5. *Klasyfikator likarskykh preparativ* [The Classifier of medical products]. Retrieved from <http://www.rxindex.info> (accessed 15.05.2012).
6. Bacher, C., Olsen, P. M., Bertelsen, P. (Eds). (2008) Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 358, 1/2, 69–74. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.02.013.
7. Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York; London: Informa Healthcare.
8. Gregory, S., & Kelly, N. D. (2011). Quercetin. *AMR*, 16(2), 172–94.
9. Ross, J. A., & Kasum, C. M. (2002) Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr*, 22, 19–34.
10. Wagner, H., & Bladt, S. (2001) *Plant drug analysis*, Berlin: Springer.

Відомості про авторів:

Андрійчук Я.Р., здобувач каф. фармацевтичної технології та біофармації, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, E-mail: iaroslav.andriichuk@gmail.com.

Давтян Л.Л., д. мед. н., професор, зав. каф. фармацевтичної технології та біофармації, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Надійшла в редакцію 06.10.2014 р.



L. Yu. Klimenko¹, Z. V. Showkova¹, O. Ye. Mykytenko¹, A. G. Kaplaushenko²

Development and validation of the methods of captopril spectrophotometric determination in blood by the reaction with the Ellman reagent

¹National University of Pharmacy, Kharkiv,

²Zaporizhzhya State Medical University

Key words: Validation Studies,
Analytical Chemistry Techniques,
Captopril, Ellman's reagent,
Spectrophotometry.

Aim. To rationalize quantitative determinations in forensic and toxicological analysis, the possibility to use the method of standard for analytes quantitative determination in biological fluids has been studied.

Methods and results. The series of spectrophotometric methods of captopril quantitative determination in blood based on reaction with the Ellman reagent has been developed using amphiphilic solvents (isopropanol, acetonitrile, methanol) in condition of aqueous phase saturation by ammonium sulphate. Validation of the developed methods in the variant of the method of standard has been carried out, conformity of the obtained values of validation parameters to the acceptability criteria has been shown.

Conclusion. It has been set that acetonitrile application in the acid medium (pH=2) is optimal.

Розробка та валідація методик спектрофотометричного визначення каптоприлу у крові за реакцією з реактивом Еллмана

Л. Ю. Клименко, З. В. Шовкова, О. Є. Микитенко, А. Г. Каплаушенко

З метою раціоналізації здійснення кількісних визначень у судово-токсикологічному аналізі вивчили можливість використання методу стандарту для кількісного визначення аналітів у біологічних рідинах. Розробили серію спектрофотометричних методик кількісного визначення каптоприлу у крові, що ґрунтуються на реакції з реактивом Еллмана, з використанням амфифільних розчинників (ізопропанолу, ацетонітрилу, метанолу) в умовах насичення водної фази амонію сульфатом. Виконали валідацію методик у варіанті методу стандарту, показали відповідність значень валідаційних параметрів, які отримали, до критеріїв прийнятності. Встановили, що оптимальним є використання ацетонітрилу в кислому середовищі (pH = 2).

Ключові слова: валідація, біоаналітичні методики, каптоприл, реактив Еллмана, спектрофотометрія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 8–13

Разработка и валідація методик спектрофотометрического определения каптоприла в крови по реакции с реактивом Эллмана

Л. Ю. Клименко, З. В. Шовкова, Е. Е. Микитенко, А. Г. Каплаушенко

С целью рационализации проведения количественных определений в судебно-токсикологическом анализе изучена возможность использования метода стандарта в ходе количественного определения аналитов в биологических жидкостях. Разработана серия спектрофотометрических методик количественного определения каптоприла в крови, основанных на реакции с реактивом Эллмана, с использованием амфифильных растворителей (изопропанол, ацетонитрила, метанола) в условиях насыщения водной фазы аммония сульфатом. Проведена валідація разработанных методик в варианте метода стандарта, показано соответствие полученных значений валідационных параметров критериям приемлемости. Установлено, что оптимально использование ацетонитрила в кислой среде (pH=2).

Ключевые слова: валідація, біоаналітические методики, каптоприл, реактив Эллмана, спектрофотометрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 8–13

The necessity of analytical methods' validation currently becomes the vital and widely discussed problem in analytical toxicology [1,2].

The available international guidance on carrying out validation of bioanalytical methods [3,4] are reckoned, firstly, on using exclusively chromatographic methods of analysis, and secondly, on application of the method of calibration curve that implies carrying out a lot of routine analyses in practical work. Single examinations are more widespread in practice of forensic and toxicological analysis, and application of the method of standard is more justified in this situation.

Purpose of the work:

- developing the series of methods of captopril quantitative determination in blood using different procedures of sample preparation based on spectrophotometric

methods offered before [5] by reaction with the Ellman reagent;

- carrying out validation of the offered methods and estimating the possibility of the method of standard application for captopril spectrophotometric determination in blood;
- choosing the optimal procedure of sample preparation which provides effective captopril isolation from blood and low content of co-extracted substances in the obtained extracts at the minimum value of the method.

Materials and methods

Captopril of pharmacopoeia purity was used in the experiment. The order of preparation of standard, process and model solutions, and also model samples are presented on *fig. 1*.

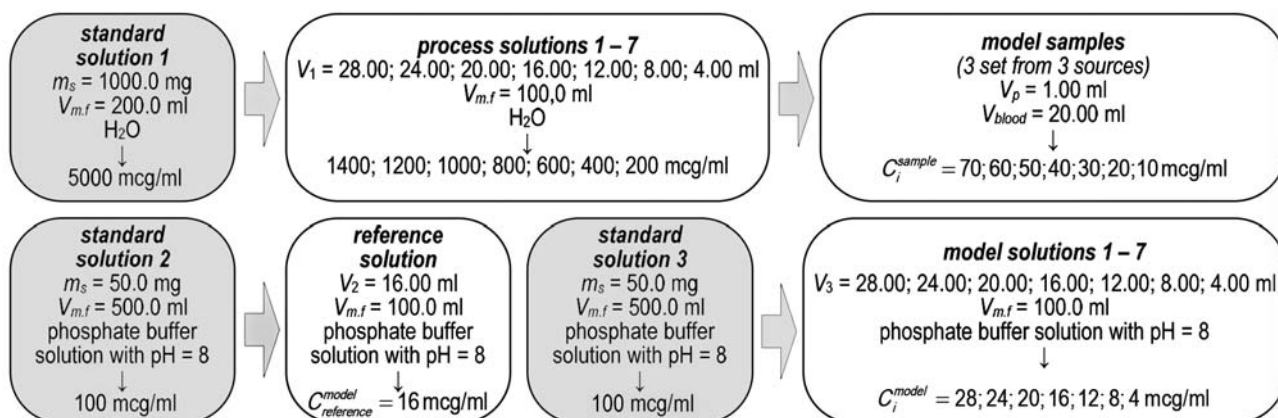


Fig. 1. The procedure of solutions and samples preparation for validation of spectrophotometric methods of captopril determination in blood.

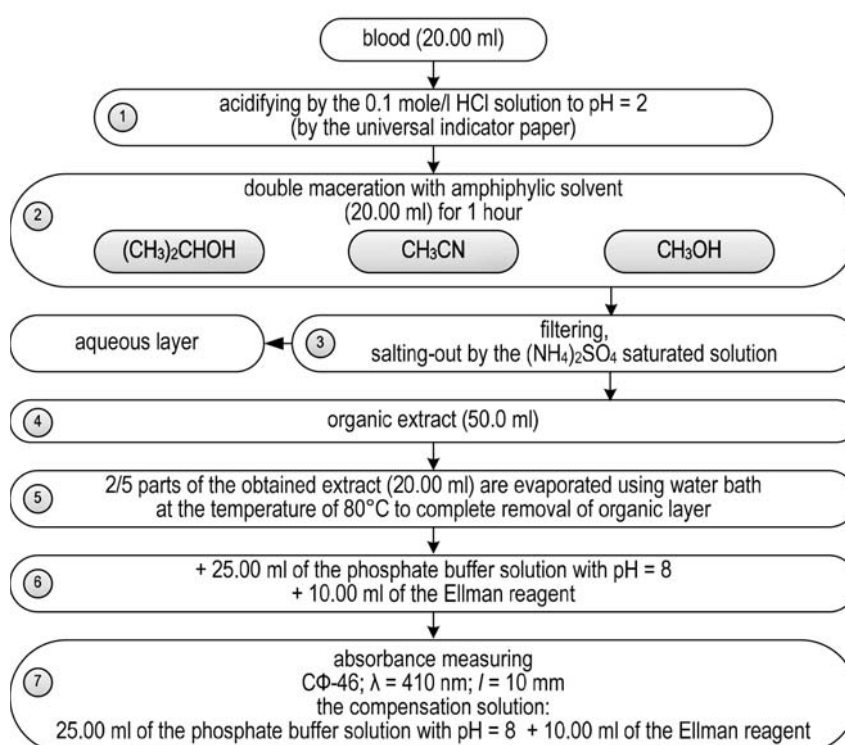


Fig. 2. The main stages of the methods of captopril spectrophotometric determination in blood.

The design of experiment on development of methods of captopril spectrophotometric determination in blood by reaction with the Ellman reagent is presented on fig. 2.

The procedure of the Ellman reagent preparation: 50.0 mg of 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) were placed in the measuring flask with the capacity of 100.0 ml, a little amount of the phosphate buffer solution with pH = 6.8 and 2.5 ml of the 0,1 mole/l sodium hydroxide solution were added to complete dissolution of 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid), the solution was diluted to the volume with the phosphate buffer solution with pH = 6.8. The Ellman reagent pH was controlled with the help of ionometer pH-150 (the pH value of the solution should not exceed 7.0).

The model (see fig 1) and blank-samples were analysed for each developed method; the blank-samples were prepared in the following way: 1) 5 samples (20.00 ml) of the blood

obtained from the different sources, 1.00 ml of distilled water were added into them; 2) 3 samples (20.00 ml) of distilled water.

The absorbance of the solutions was measured 3 times with randomization of cell position.

Results and discussion

The approaches to validation of quantitative determination methods for forensic and toxicological analysis as to the instrument of optimal method development within the assigned purpose have been offered by us before [6–8] – the procedures of experiment carrying out properly and acceptability criteria of the obtained results have been developed in the variant of the method of standard.

For captopril determination the spectrophotometric method based on the photometric reaction with the Ellman reagent at pH = 8 [5] has been developed by us before and the procedure

of mentioned analyte isolation from blood by maceration with the 1 mole/l hydrochloric acid solution and subsequent extraction with the mixture of chloroform and isopropanol (8:2) in the acid medium (pH = 2) [9] – the efficiency of captopril isolation from blood using this procedure has been evaluated by means of the spectrophotometric method mentioned above and is equal to ~75%.

In the present work it has been suggested to carry out captopril isolation from blood by its maceration with amphiphilic solvents and subsequent separation of organic layer under the conditions of aqueous phase saturation by electrolyte for increasing the efficiency; this approach enjoys wide popularity in modern forensic and toxicological analysis [2, 10]. Such amphiphilic solvents as methanol, isopropanol and acetonitrile were used in the experiment; ammonium sulphate was applied as electrolyte for saturation of aqueous phase. Isolation was carried out in the acid medium (pH = 2) – as in the method offered before [9].

Thus, the development of the series of methods of captopril determination in blood using the method of spectrophotometry by reaction with the Ellman reagent has become the result of this stage of investigations; the methods differ by the procedures of sample preparation (fig. 2).

For choosing the optimal methods of captopril determination in blood we carried out their validation by such parameters as specificity, recovery, linearity, accuracy, repeatability

and intermediate precision according to the approaches offered by us in the variant of the method of standard [6–8].

The validation procedure foresees application of the normalized coordinates. For normalization of the obtained experimental data the reference solution with the concentration of analyte corresponded to its concentration in the end solution to be analysed under the condition of zero losses for the point of 100% in the normalized coordinates is used. The absorbance of reference solution is corrected taking into account the value of recovery R, which significance and value has been showed at the preliminary stage of validation, and is used for normalization of absorbance values of the model samples.

The range of the methods application is D = 25 – 175%; the number of concentration levels is g = 7 in constant increments of 25%; as 100% the mean toxic captopril concentration in blood [2] – 40 mcg/ml – is accepted.

The methods validation was carried out at the first stage using model solutions (fig. 3) and proceeding from two approaches [6]:

Approach 1: the uncertainty of analyte quantitative determination in model solutions Δ_{As}^{model} is insignificant against the total uncertainty of analysis results.

Approach 2: the uncertainty of sample preparation procedure is equal to the uncertainty of analyte quantitative determination in model solutions Δ_{As}^{model} .

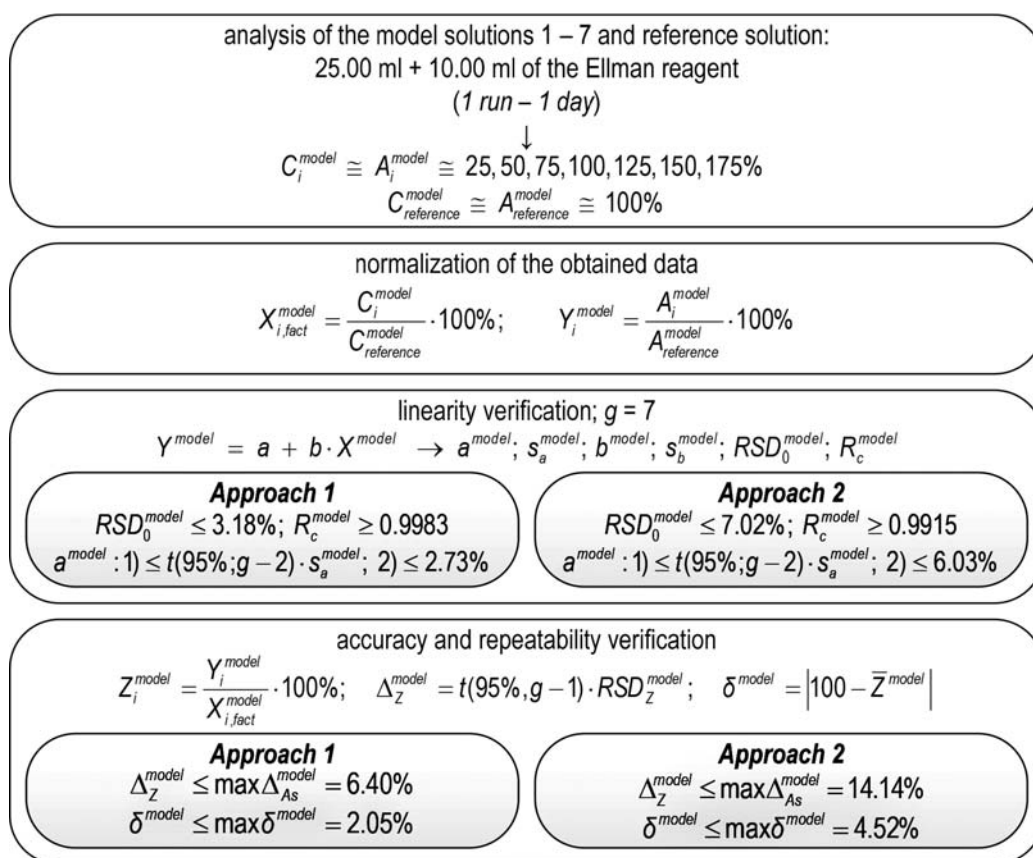


Fig. 3. The stages of validation of spectrophotometric method of captopril determination using model solutions.

The total results of validation are presented in table 1 and allow to point to the conclusion about acceptable linearity, accuracy and repeatability of the method of captopril quantitative determination by the method of spectrophotometry by reaction with the Ellman reagent in the variant of the method of standard; at the same time it is necessary to note that the requirements to accuracy are fulfilled only within Approach 2.

Thus, it is possible to recommend the method of captopril quantitative determination by the method of spectrophotometry by reaction with the Ellman reagent to further application in forensic toxicology with the purpose of development of the methods of biological objects analysis for captopril quantification.

Table 1

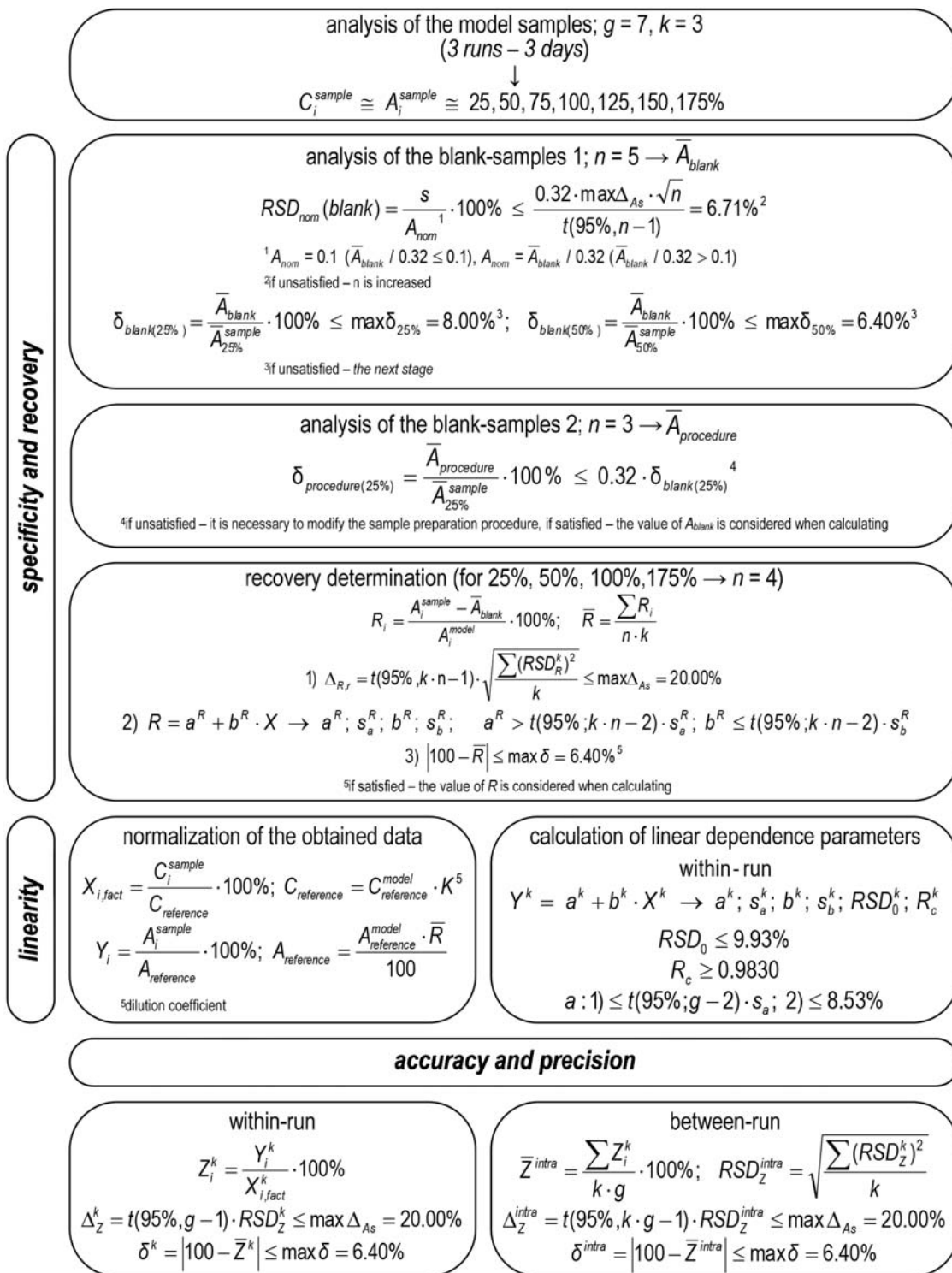
The total results of validation of spectrophotometric method of captopril determination by reaction with the Ellman reagent, which were obtained using model solutions

linearity		Parameter					
		b^{model}	s_b^{model}	a^{model}	s_a^{model}	RSD_0^{model}	RSD_c^{model}
		1.019	0.011	0.130	1.257	1.487	0.9997
acceptability criterion	Approach 1	–	–	$a^{model} \leq 2.73\%$	$a^{model} \leq 2.015 \cdot s_a^{model}$	$\leq 3,18\%$	$\geq 0,9983$
				satisfied	satisfied	satisfied	satisfied
	Approach 2	–	–	$a^{model} \leq 6.03\%$	$a^{model} \leq 2.015 \cdot s_a^{model}$	$\leq 7,02\%$	$\geq 0,9915$
				satisfied	satisfied	satisfied	satisfied
accuracy and repeatability		Parameter					
		\bar{z}^{model}	RSD_z^{model}	δ^{model}	Δ_z^{model}		
		102.54	2.24	2.54	4.35		
acceptability criterion	Approach 1	–	–	$\leq 2.05\%$	$\leq 6.40\%$		
				unsatisfied	satisfied		
	Approach 2	–	–	$\leq 4.52\%$	$\leq 14.14\%$		
				satisfied	satisfied		

Table 2

The total results of validation of spectrophotometric methods of captopril determination in blood by reaction with the Ellman reagent

Parameter	Solvent									acceptability criterion
	$(CH_3)_2CHOH$			CH_3CN			CH_3OH			
specificity										
\bar{A}_{blank}	0.019			0.020			0.024			–
$RSD_{nom}(blank)$	5.41			4.87			5.73			$\leq 6.71\%$
$\delta_{blank}(25\%/50\%)$	9.80 / 5.23			9.64 / 5.12			12.33 / 6.73			$\leq 8.00\% / 6.40\%$
$\bar{A}_{procedure}$	0.005			0.005			0.006			–
$\delta_{procedure(25\%)}$	2.70			2.39			3.14			$\leq 0.32 \cdot \delta_{blank}$
recovery										
\bar{R}	90.40			96.80			86.80			–
Δ_{Rr}	8.72			4.38			9.96			$\leq 20.00\%$
b^R / s_b^R	–0.002 / 0.021			0.010 / 0.012			0.031 / 0.021			$b^R \leq 1,812 \cdot s_b^R$
a^R / s_a^R	90.57 / 2.20			95.97 / 1.21			84.06 / 2.19			$a^R \leq 1,812 \cdot s_a^R$
$ 100 - \bar{R} $	9.60			3.20			13.20			$\leq 6.40\%$
linearity										
a^k	–0.023	–1.193	1.721	–1.114	–2,050	–0,914	–3,321	–0,951	–0,021	$a \leq 2,015 \cdot s_a$ $a \leq 8,53\%$
s_a^k	1.476	2.558	2.448	2.195	3,626	2,032	2,454	2,637	2,712	
b^k	1.027	1.032	0.990	1.037	1,045	1,026	1,063	1,041	1,019	
s_b^k	0.013	0.023	0.022	0.020	0,032	0,018	0,022	0,024	0,024	
RSD_n^k	1.747	3.026	2.897	2.598	4,290	2,404	2,903	3,121	3,209	$\leq 9,93\%$
R^k	0.9996	0.9988	0.9988	0.9991	0,9976	0,9992	0,9989	0,9987	0,9986	$\geq 0,9830$
accuracy										
\bar{z}^k	102.51	102.34	102.36	102.78	102,61	101,80	101,68	103,12	102,75	–
δ^k	2.51	2.34	2.36	2.78	2,61	1,80	1,68	3,12	2,75	$\leq 6,40\%$
\bar{z}^{intra}	102.40			102.40			102.52			–
δ^{intra}	2.40			2.40			2.52			$\leq 6,40\%$
precision										
RSD_z^k	2.95	3.44	6.44	2.93	3,72	2,75	4,68	3,37	4,41	–
Δ_z	5.73	6.68	12.51	5.69	7,23	5,34	9,09	6,55	8,57	$\leq 20,00\%$
RSD_z^{intra}	4.55			3.16			4.19			–
Δ_z^{intra}	7.85			5.45			7.23			$\leq 20,00\%$



On the whole, all examined methods are characterized by the acceptable parameters of linearity, accuracy and precision, and the obtained data are the evidence of application possibility of the method of standard for captopril spectrophotometric determination in blood by reaction with the Ellman reagent.

For the method with acetonitrile application processing the results of experiment was carried out both with correction by the R value and without it. It was necessary to note that absence of such correction did not lead to worsening of the method validation parameters, but the method systematic error changed its sign ($Z^{\text{intel}} = 99.09\%$).

Conclusions

Thus, we have developed the series of spectrophotometric methods of captopril quantitative determination in blood by reaction with the Ellman reagent using amphiphilic solvents (isopropanol, acetonitrile, methanol) for analyte isolation from matrix under the conditions of aqueous phase saturation by ammonium sulphate. Acetonitrile application in the acid medium (pH = 2) is optimal – contribution of matrix components into the absorbance of the sample to be analysed does not exceed 10%, extraction efficiency is ~97%.

Validation of the developed methods has been carried out using the approaches offered before by us and the possibility of the method of standard application for determination has been shown.

References

1. Tiwari, G. (2010) Bioanalytical method validation: an updated review. *Pharm. Methods*, 1(1), 25–38. doi: 10.4103/2229-4708.72226.
2. Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop B. (Eds.) (2011) Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. London: Pharmaceutical Press.
3. (2009) Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drugs in Seized Materials and Biological Specimens. United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. New York, United Nations.
4. (2013) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX).
5. Bolotov, V. V., Shovkovaya, Z. V., Merzlikin, S. I., Klimenko, L. Yu. (2007) Spektrofotometrychne vyznachennia kaptoprylu za dopomohoiu fotometrychnoi reaktsii z reaktyvom Ellmana [Spectrophotometric determination of captopril by the help of photometric reaction with the Ellman reagent]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtychnoi khimii*, 4(20), 63–66. [in Ukrainian].
6. Klimenko, L. Yu. (2014) Razrabotka podkhodov k opredeleniyu linejnosti, pravil'nosti i precizionnosti UF-spektrofotometrycheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya metodom standarta v sudebno-toksikologicheskoi analize [Development of approaches to determination of linearity, accuracy and precision of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination by the method of standard in forensic and toxicological analysis]. *Farmaciya Kazakhstana*, 4, 31–35. [in Russian].
7. Klimenko, L. Yu., Petyunin, G. P., Kostina, T. A. (2013) Podkhody k opredeleniyu specificchnosti/selektivnosti pri validacii UF-spektrofotometrycheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya v sudebno-toksikologicheskoi analize [Approaches to determination of specificity/selectivity when validating UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis]. *Farmaciya Kazakhstana*, 8, 53–56. [in Russian].
8. Klimenko, L. Yu., Trut, S. M., Petyunin, G. P., & Ivanchuk, I. M. (2013) Validation of UV-spectrophotometric methods of quantitative determination in forensic and toxicological analysis: recovery. *Farmaciya Kazakhstana*, 12, 42–48. [in Kazakhstan].
9. Shovkova, Z. V., Bolotov, V. V., Merzlikin, S. I., & Klimenko, L. Yu. (2010) Rozrobka metodyk izoliuvannia kaptoprylu iz biologichnykh ridyn orhanizmu [Development of captopril isolation methods from organism biological liquids]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 6, 84–87. [in Ukrainian].
10. Gerasimov, D. A. (2014) *Khimiko-toksikologicheskoe issledovanie nimesulida i blizkikh po structure soedinenij* (Dis...kand. farm. nauk). [Chemical and toxicological research of nimesulide and similar compounds by structure]. Cand. farm. sci. diss.]. Kursk. [in Russian].

Information about authors:

Klimenko Lina Yu., candidate of pharmaceutical sciences, assistant professor of analytical chemistry department, National University of Pharmacy, E-mail: lynnne2@ukr.net.

Showkova Zoya V., candidate of pharmaceutical sciences, assistant professor, assistant professor of toxicological chemistry department; National University of Pharmacy.

Mykytenko Olena Ye., candidate of pharmaceutical sciences, assistant professor of analytical chemistry department, National University of Pharmacy.

Kaplaushenko Andrew G., doctor of pharmacy, assistant professor, head of physical and colloidal department, Zaporizhzhya State Medical University.

Надійшла в редакцію 29.09.2014 р.



Ю. В. Монайкіна, Н. О. Нагорна, В. В. Нагорний, С. О. Васюк

Застосування спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра для кількісного визначення вінпоцетину у складі лікарських форм

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

спектрофотометрія, валідація, кількісне визначення, вінпоцетин, лікарські форми.

З метою вдосконалення контролю якості фармацевтичних препаратів, що містять вінпоцетин, запропонували новий спосіб кількісного визначення вінпоцетину в лікарських формах – супозиторіях і кремі. Процедура аналізу базується на вимірюванні абсорбції розчинів препаратів у кислоті хлористоводневої за довжини хвилі 272 нм. Довели відповідність методик, які розробили, вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками: лінійністю, прецизійністю, правильністю та робастністю. Статистичні показники (для крему – 99,73%, RSD% = 0,924, n=9; для супозиторіїв – 100,3, RSD% = 0,378, n=9) підтверджують високу точність і відтворюваність запропонованих методик, а також можливість їх застосування в лабораторіях із контролю якості лікарських засобів.

Применение спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра для количественного определения винпоцетина в составе лекарственных форм

Ю. В. Монайкина, Н. А. Нагорная, В. В. Нагорный, С. А. Васюк

С целью усовершенствования контроля качества фармацевтических препаратов, содержащих винпоцетин, предложен новый способ количественного определения винпоцетина в лекарственных формах – супозиториях и креме. Процедура анализа основывается на измерении абсорбции растворов препаратов в кислоте хлористоводородной при длине волны 272 нм. Доказано соответствие разработанных методик требованиям ГФУ по основным валидационным характеристикам: линейности, точности, правильности и робастности. Статистические показатели (для крема – 99,73%, RSD% = 0,924, n=9; для супозитория – 100,3, RSD% = 0,378, n=9) подтверждают высокую точность и воспроизводимость предложенных методик, а также возможность их использования в лабораториях по контролю качества лекарственных средств.

Ключевые слова: спектрофотометрия, валидация, количественное определение, винпоцетин, лекарственные формы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 14–17

Uv spectrophotometry application for quantitative determination of vinpocetine in drug formulations

J. V. Monaykina, N. O. Nagorna, V. V. Nagorniy, S. O. Vasjuk

Aim. The new method for the quantitative determination of vinpocetine in dosage forms such as suppositories and cream has been proposed to improve the quality control of pharmaceutical products containing in its composition vinpocetine.

Methods and results. The analysis procedure is based on measuring the absorption of drugs in solutions of hydrochloric acid at wavelength of 272 nm. The compliance of main validation characteristics such as linearity, precision, accuracy and robustness with the requirements of the USP developed methods has been proved.

Conclusion. The resulting statistics (cream is 99,73%, RSD% = 0,924, n = 9; suppository is 100,3, RSD% = 0,378, n = 9) confirm the high accuracy and reproducibility of the proposed methods, and also the possibility of their use in laboratories for medicines quality control.

Key words: Spectrophotometry, Validation Studies, Assay, Vinpocetine, Drug Formulations.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 14–17

Нині визначають тенденцію до збільшення асортименту лікарських засобів унаслідок розробки нових ефективних лікарських форм. Сучасні фізико-хімічні методи аналізу є основним інструментом у системі забезпечення належного рівня контролю якості лікарських засобів. Спектрофотометрія в ультрафіолетовій області спектра є одним із найбільш доступних методів аналізу, що дає змогу експресно, економічно і точно здійснювати контроль фармацевтичних препаратів за показником «кількісний вміст». Так, раніше ми успішно застосували спектрофотометрію в ультрафіолетовій області спектра для кількісного визначення вінпоцетину в субстанції за власним поглинанням [1].

За даними фахової літератури, хроматографічні методи є найбільш придатними для кількісного визначення вінпоцетину в субстанції та лікарських препаратах [2–5].

Однак обладнання для застосування цих методів зазвичай відсутнє у лабораторіях через його високу вартість. Отже, спектрофотометрія в УФ-області спектра може бути альтернативним методом для розробки методики кількісного аналізу вінпоцетину у складі лікарських форм.

Мета роботи

Розробка методик кількісного визначення вінпоцетину в нових лікарських формах – супозиторіях і назальному кремі – із застосуванням спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектра і встановлення окремих валідаційних характеристик за ДФУ [6,7].

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання. Об'єкт – супозиторії з 0,010 вінпоцетину та 0,5% назальний крем вінпоцетину. Ці лікарські форми готували

екстемпорально за прописом, котрий розробили на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету [8,9].

Як розчинники використовували 0,05 М розчин кислоти хлористоводневої та воду дистильовану, як стандарт – РСЗ вінпоцетину.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

Методика кількісного визначення вінпоцетину в супозиторіях. Супозиторій розчиняють у склянці у 20 мл 0,05 М розчину кислоти хлористоводневої при 40°C протягом 10 хв, розчин охолоджують і фільтрують у мірну колбу ємністю 50,00 мл. Склянку ополіскують двома порціями того ж розчинника по 5 мл, які теж переносять на фільтр, такою ж кількістю 0,05 М розчину кислоти хлористоводневої фільтр двічі промивають, доводять до позначки, перемішують. 3,00 мл розчину, який отримали, переносять у мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводять до позначки водою дистильованою, перемішують і вимірюють абсорбцію за довжини хвилі 272 нм на фоні води дистильованої. Паралельно виконують визначення з 1 мл 0,064% розчину порівняння вінпоцетину, який готують шляхом розчинення точної наважки РСЗ у 0,05 М розчині кислоти хлористоводневої. Вміст діючої речовини розраховують за типовою формулою.

Методика кількісного визначення вінпоцетину в 0,5% кремні. Точну наважку кремні (1,200–2,000) розчиняють у склянці у 20 мл 0,05 М розчину кислоти хлористоводневої протягом 10 хв, фільтрують розчин у мірну колбу ємністю 50,00 мл, склянку ополіскують двома порціями розчинника по 5 мл, які теж переносять на фільтр, його додатково промивають 5 мл 0,05 М розчину кислоти хлористоводневої, доводять до позначки тим самим розчинником і перемішують. 4,00 мл розчину, який отримали, переносять у мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводять до позначки водою дистильованою й аналізують за вже наведеною методикою. Вміст діючої речовини у відсотках розраховують за типовою формулою.

Результати та їх обговорення

Запропоновані методики кількісного визначення вінпоцетину у складі лікарських форм базуються на використанні прямої УФ-спектрофотометрії. Вибір аналітичної довжини хвилі й оптимального розчинника здійснили раніше для субстанції вінпоцетину [1].

Придатність цих методик для виконання запланованих завдань і відповідність вимогам ДФУ доведено шляхом встановлення валідаційних характеристик: лінійності, прецизійності, правильності та робастності [6,7].

Лінійність визначали у межах 75–125% для супозиторіїв і кремні від номінальної концентрації вінпоцетину. У випадку 0,5% кремні досліджувану речовину визначали в 6 наважках згідно з методикою кількісного визначення вінпоцетину у кремні. При визначенні лінійності для супозиторіїв готували розчин супозиторію в колбі ємністю 50,00 мл за методикою кількісного визначення

вінпоцетину в супозиторіях, який надалі використовували для отримання 6 розведень. Абсорбцію розчинів, що отримали, вимірювали за аналітичної довжини хвилі та будували графіки залежності абсорбції від концентрації вінпоцетину (рис. 1, 2). Числові показники лінійної залежності розраховували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів: коефіцієнти b , a , стандартні відхилення S_b , S_a , залишкове стандартне відхилення $S_{x,0}$ (%) і коефіцієнт кореляції r .

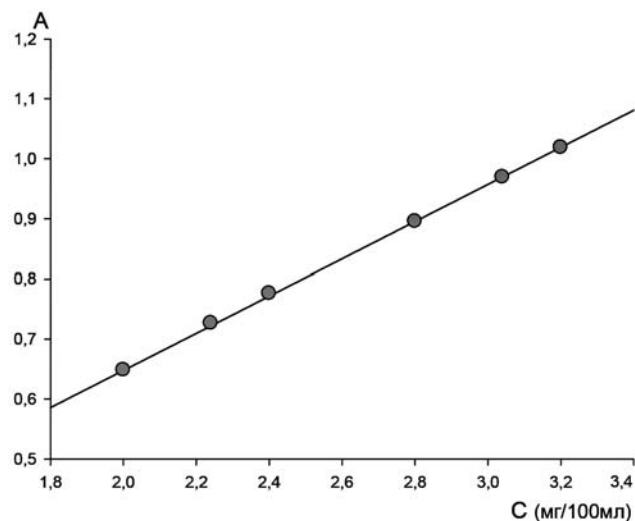


Рис. 1. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації вінпоцетину для супозиторіїв.

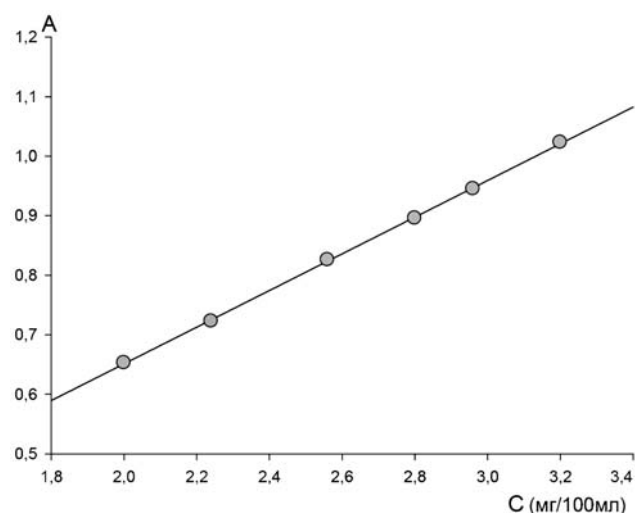


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації вінпоцетину для кремні.

За даними таблиці 1, в обох випадках дотримуються усі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується для обох лікарських форм у названих діапазонах концентрацій.

Прецизійність і правильність. Максимально припустима невизначеність аналізу (Δ_{As} %) розраховується як третя частина відносного допуску вмісту аналізованого компонента ($B\%$) готової лікарської форми: $\Delta_{As}\% = 0,32 \cdot B$. У цьому випадку $\Delta_{As}\%$ становить 3,20%, бо за ДФУ допуски вмісту діючої речовини у складі лікарських форм становлять 10% [7,10].

Таблиця 1

Основні характеристики лінійної залежності для лікарських форм із вінпоцетином

Величина	Значення	Критерії (для допусків 90,0–110,0 %, n=6)	Висновок
Суполіторії з вінпоцетином 0,01			
$b \pm (s_b)$	0,3095±(0,0031)	-	-
$a \pm (s_a)$	0,0287±(0,0113)	$ a \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0290$	відповідає
$S_{x,0}$	0,41	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 1,24$	відповідає
r	0,9998	$\geq 0,997$	відповідає
Крем із вінпоцетином 0,5%			
$b \pm (s_b)$	0,3080±(0,0024)	-	-
$a \pm (s_a)$	0,0351 ±(0,0125)	$ a \leq \Delta a = t(95\%;6) \cdot S_a = 0,0321$	відповідає
$S_{x,0}$	0,30	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;6) = 1,24$	відповідає
r	0,9999	$\geq 0,997$	відповідає

Таблиця 2

Визначення прецизійності та правильності результатів кількісного визначення вінпоцетину в лікарських формах

Лікарська форма	\bar{X} , %	RSD, %	Δ_x	$100 - \bar{X}$	$\Delta_{\bar{x}}$	Δ_{As} %
Суполіторії з вінпоцетином 0,01	100,3	0,378	0,702	0,27	0,290	3,20
Крем із вінпоцетином 0,5%	99,73	0,924	1,72	0,270	0,710	3,20

Прецизійність і правильність методики визначали одночасно для кожної лікарської форми. Для кожної лікарської форми проводили 9 паралельних визначень: три наважки, три повтори; за результатами розраховували метрологічні характеристики (табл. 2). Оскільки однібічний довірчий інтервал Δ_x не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу (Δ_{As} %), методики є точними на рівні збіжності. Методика також є правильною: як видно з табл. 2, відхилення \bar{X} від 100% у всіх випадках не перевищує свій довірчий інтервал, а отже результати не обтяжені значущою систематичною похибкою.

Для перевірки *робастності* методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі. Випробовувані розчини та розчин порівняння є стійкими протягом щонайменше години.

Висновки

Розробили економічну й експресну спектрофотометричну методику кількісного визначення вінпоцетину в нових лікарських формах – суполіторіях і кремні. Виявили, що ця методика відповідає вимогам ДФУ за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

Список літератури

1. Застосування УФ-спектрофотометрії для розробки та валідації методики кількісного визначення вінпоцетину в субстанції / Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, В.В. Гладішев // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. 24. – №2. – С. 102–104.
2. Wang X. Determination of vinpocetine and related substances in pharmaceutical tablets by HPLC / X. Wang // Yaowu Fenxi Zazhi. – 1995. – Vol.15. – P. 23–26.
3. Reversed-phase liquid chromatographic determination of vinpocetine in human plasma and its pharmacokinetic applications / A. Abd Elbary, N. Foda, O. El-Gazayerly, M. El Khatib // Anal. Lett. – 2002. – Vol. 35. – P. 1041–1054.
4. Spectrophotometric and liquid chromatographic determination of fenofibrate and vinpocetine and their hydrolysis products / A. El-Gindy, S. Emara, M.K. Mesbah, G.M. Hadad // Il Farmaco. – 2005. – Vol. 60. – №5. – P. 425–438.
5. Determination of vinpocetine and its primary metabolite, arovincaminic acid, in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / H.M. Xia, L.N. Su, J.W. Guo, G.M. Liu et al. // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. – 2010. – Vol. 878(22). – P. 1959–1966.
6. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
7. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

8. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость винпоцетина из суппозиторий / Н.А. Нагорная, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, Б.С. Бурлака // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №2(12). – С. 30–32.
9. Нагорна Н.О. Вивчення впливу основ-носіїв на інтенсивність вивільнення вінпоцетину з назальних м'яких лікарських форм / Н.О. Нагорна, В.В. Гладішев, І.Л. Кечин // Фармацевтичний журнал. – 2014. – №2. – С. 64–68.
10. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2004. – Доповнення 1. – 520 с.

References

1. Monaikina, Yu. V, Tarhanova, O. O., Vasiuk, S. O., & Gladyshev, V. V. (2011). Zastosuvannia UF-spektofotometrii dlia rozrobky ta validacii metody kil'kisnoho vyznachennia vinpocetinu v substancii [Application of UV spectrophotometry for the development and validation of vinpocetin assay in pharmaceutical substance]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 24(2), 102–104. [in Ukrainian].
2. Wang, X. (1995). Determination of vinpocetine and related substances in pharmaceutical tablets by HPLC. *Yaowu Fenxi Zazhi*, 15, 23–26.
3. Abd Elbary, A., Foda, N., El-Gazayerly, O., & El Khatib, M. (2002). Reversed-phase liquid chromatographic determination of vinpocetine in human plasma and its pharmacokinetic applications. *Anal. Lett*, 35, 1041–1054. doi:10.1081/AL-120004554.

4. El-Gindy, A., Emara, S., Mesbah, M. K., & Hadad, G. M. (2005). Spectrophotometric and liquid chromatographic determination of fenofibrate and vinpocetine and their hydrolysis products. *Il Farmaco*, 60(5), 425–438.
 5. Xia, H., Su, L., Guo, J., Liu, G., Pang, Z., Jiang, X., & Chen, J. (2010). Determination of vinpocetine and its primary metabolite, apovincaminic acid, in rat plasma by liquid chromatography--tandem mass spectrometry. *Journal Of Chromatography B*, 878(22), 1959–1966. doi: 10.1016/j.jchromb.2010.05.029.
 6. (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. [Ukrainian Pharmacopoeia]*. Harkiv. [in Ukrainian].
 7. (2008) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnenia 2. [Ukrainian Pharmacopoeia. Addition 2]*. Harkiv. [in Ukrainian].
 8. Nagornaya, N., Gladyshev, V., Nagornyj, V., & Burlaka, B. (2013). O vliyanii vyda nosatelya i poverhnostno-aktivnykh veshhestv na vysvobozhdaemost' vinpocetina iz suppozitoriev [The effect of carriers and surface active substances type on vinpocetine releasability from suppositories]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 12(2), 30–32. [in Ukrainian].
 9. Nahorna, N., Hladyshev, V., & Kechyn, I. (2014). Vyvchennia vplyvu osnov-nosii'v na intensyvniost' vyvil'нення vinpocetinu z nazalnykh miakykh likarskykh form [The study of base-carrier kind effect on intensity of vinpocetine releasability from nasal drug formulations]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 64–68. [in Ukrainian].
 10. (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnenia 1. [Ukrainian Pharmacopoeia. Addition 1]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
-

Відомості про авторів:

Монайкіна Ю.В., к. фарм. н., ст. викладач каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет,

E-mail: monaykina@gmail.com.

Нагорна Н.О., заочний аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Нагорний В.В., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

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

Надійшла в редакцію 10.07.2014 р.



Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський

Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо) ацетатних кислот

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: синтез, S-заміщені
1,2,4-тріазолів.

Доволі поширеними є нині препарати із групи похідних 1,2,4-тріазолу. Відомо, що наявність у молекулі залишку морфоліну істотно впливає на спектр і виразність фармакологічних ефектів. З метою створення нових біологічно активних речовин у ряду тіопохідних 1,2,4-тріазолу запропоновано препаративні методи синтезу 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, структура яких підтверджена методами ¹H ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементним аналізом. Здійснили фрагментацію молекули 2-((4-етил-5-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти й ідентифікували уламкові йони. Це свідчить про можливість застосування цих сполук у наступних біологічних дослідженнях.

Синтез и физико-химические свойства 2-((4-R-3-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)тио)уксусных кислот

Р. А. Щербина, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш, Б. А. Варинский

На сегодня широко распространенными являются препараты из группы производных 1,2,4-триазола. Известно, что наличие в молекуле остатка морфолина существенно влияет на спектр и выраженность фармакологических эффектов. С целью создания новых биологически активных веществ в ряду тиопроизводных 1,2,4-триазола предложены препаративные методы синтеза 2-((4-R-3-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-ил)тио)уксусных кислот, структура которых подтверждена методами ¹H ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементарным анализом. Проведена фрагментация молекулы 2-((4-этил-5-(морфолинометил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусной кислоты и идентифицированы осколочные ионы. Это свидетельствует о возможности применения данных веществ в последующих биологических исследованиях.

Ключевые слова: синтез, S-замещенные 1,2,4-триазола.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 18–21

Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinomethyl)-4Н-1,2,4-triazole-5yl)thio)acetic acid

R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh, B. O. Varynskyi

Aim. There is a wide range of drugs, which are derivatives of 1,2,4-triazole in modern medicine. It is known that the presence of morpholine residue in molecule significantly affects the range and severity of pharmacological effects. Preparative methods of synthesis of 2-((4-R-3-(morpholinomethyl)-4Н-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetic acids has been proposed in order to create new biologically active compounds among 1,2,4-triazoles.

Methods and results. The structure of synthesized compounds is confirmed by ¹H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and elemental analysis. A fragmentation of 2-((4-ethyl-3-(morpholinomethyl)-4Н-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetic acid has been carried out and fragment ions have been identified.

Conclusion. This indicates the possibility of using these substances for further biological studies.

Key words: Synthesis, Derivatives, 1,2,4-triazoles.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 18–21

Перед медичною та фармацевтичною галузями поставлене актуальне завдання зі створення й удосконалення оригінальних вітчизняних лікарських засобів. Хімія гетероциклічних систем привертає значний інтерес науковців усього світу через ряд цінних властивостей цього класу сполук, які дають змогу застосовувати їх із різними цілями. Окремо необхідно відзначити тіопохідні 1,2,4-тріазолу. Багато дослідників [1,2,7] звертають увагу на вивчення цих структур у зв'язку з їхньою незначною токсичністю і вираженою фармакологічною дією. У роботах вітчизняних учених [5,6] наголошується, що морфолінієві солі 2-((4-R-5-R₁-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот є фармакологічно активними структурами. Отже, введення залишку морфоліну в ядро 1,2,4-тріазолу повинно призвести до появи сполук із високою біологічною дією.

Мета роботи

Синтезувати і встановити фізико-хімічні параметри 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

Фізико-хімічні властивості сполук дослідили методами, що наведені у Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (виробництво США). Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). ¹H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-_{d6}, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS); розшиф-

рували за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)) [3,4].

Результати та їх обговорення

Як вихідну речовину використали морфолін (tetrahydro-1,4-isoxazine, CAS # 110-91-8) (I). Ізопропіл 2-морфоліноацетат (III) синтезували алкілуванням сполуки I ізопропіл 2-хлорацетатом (II) за наявності калій гідрогенкарбонату в спиртовому середовищі. 2-морфоліноацетогідрозид (IV) отримали кип'ятінням сполуки III із гідразин гідратом у середовищі і-пропанолу. Синтез *N*-*R*-2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарботіоамідів (Va,b,c) здійснили взаємодією гідрозиду (IV) із відповідними ізотіоціанатами (метилізотіоціанат, етилізотіоціанат, фенілізотіоціанат), а 2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарботіоамід (Vd) – надлишком калій тіоціанату і хлоридної кислоти. Циклізацію сполук (Va,b,c,d) виконали в лужному середовищі, виділення тіолів (VIa,b,c,d) – додаванням хлоридної або ацетатної кислот (схема 1).

Синтез 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (VIIa,b,c,d) здійснили за допомогою відомих методів [1,5]. Так, реакцію алкілування тіолів (VIa,b,c,d) 2-хлорацетатною кислотою провели в середовищі і-пропанолу з додаванням еквівалентної кількості калій гідроксиду при нагріванні (схема 2).

Експериментальна частина

Ізопропіл 2-морфоліноацетат (III). До 0,1 моль морфоліну (I) у 30 мл і-пропанолу додають 0,1 моль калій гідрогенкарбонату та 0,1 моль ізопропіл 2-хлорацетату (II). Суміш нагрівають на водяному огрівнику до рН=7 протягом 3 годин, охолоджують, відфільтровують і випаровують розчинник. Синтезована сполука – помаранчева олія.

2-Морфоліноацетогідрозид (IV). До 0,1 моль сполуки (III) додають 30 мл і-пропанолу та 11 мл гідразин гідрату. Суміш нагрівають на водяному огрівнику протягом 3 годин, охолоджують, відфільтровують і випаровують розчинник. Синтезована сполука – біла кристалічна речовина. Для аналізу сполуку перекристалізують із *n*-бутанолу.

N-*R*-2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарботіоаміди (Va,b,c). До розчину 0,1 моль гідрозиду (IV) у 50 мл і-пропанолу додають 0,1 моль метилізотіоціанату (етилізотіоціанату, фенілізотіоціанату), суміш залишають на 24 години, осад відфільтровують. Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, які для аналізу перекристалізують із *n*-бутанолу (Va,c) і води (Vb).

2-(2-Морфоліноацетил)гідразинокарботіоамід (Vd). До розчину 0,2 моль калій тіоціанату в 30 мл води додають 0,1 моль 2-морфоліноацетогідрозиду (IV). Нагрівають до кипіння на водяному огрівнику, після чого порціями додають 0,2 моль кислоти хлоридної та продовжують нагрівати протягом 4 годин. Охолоджують, осад відфільтровують. Синтезована сполука – біла кристалічна речовина. Для аналізу сполуку перекристалізують із води.

Схема 1

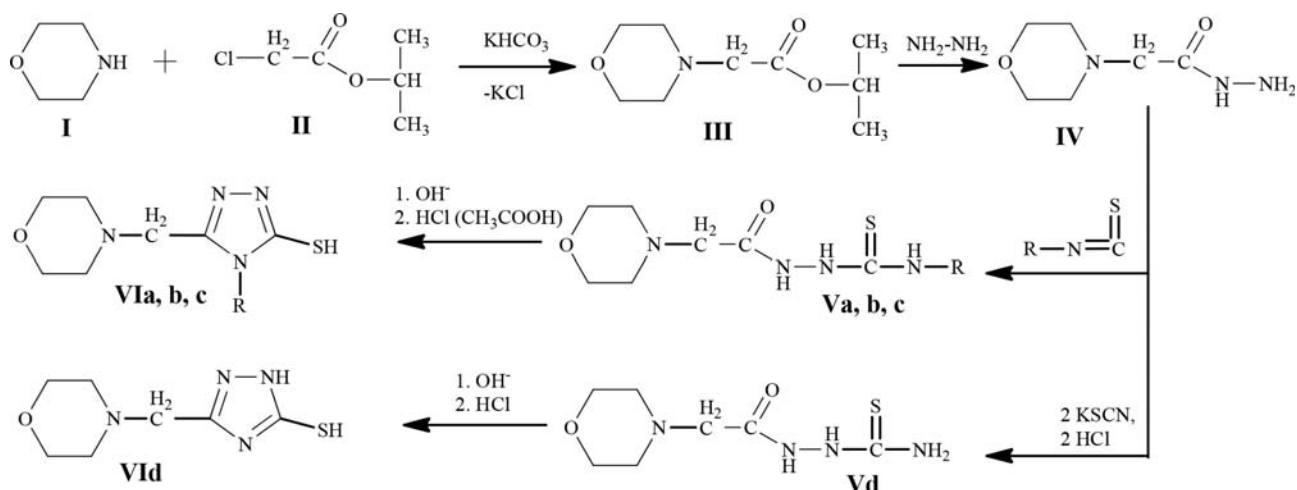
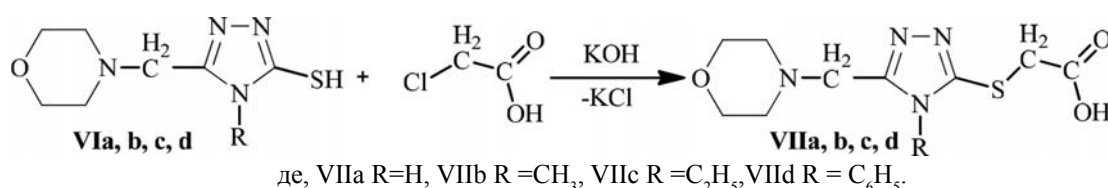


Схема 2



4-*R*-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіолу (VIa,b,c,d). До 0,1 моль сполук (Va,b,c,d) додають 0,2 моль калій гідроксиду в 30 мл води. Розчин нагрівають на водяному огрівнику протягом 3 годин, охолоджують, відфільтровують, фільтрат нейтралізують хлоридною (Va, d) або ацетатною (Vb, c) кислотами до рН=7. Осад відфільтровують і промивають водою. Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, які для аналізу перекристалізують із метанолу (VIId), і-пропанолу (VIb) та н-бутанолу (Va,c).

2-((4-*R*-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатні кислоти (VIIa, b, c, d). До розчину 0,1 моль КОН у 30 мл і-пропанолу додають 0,1 моль відповідно

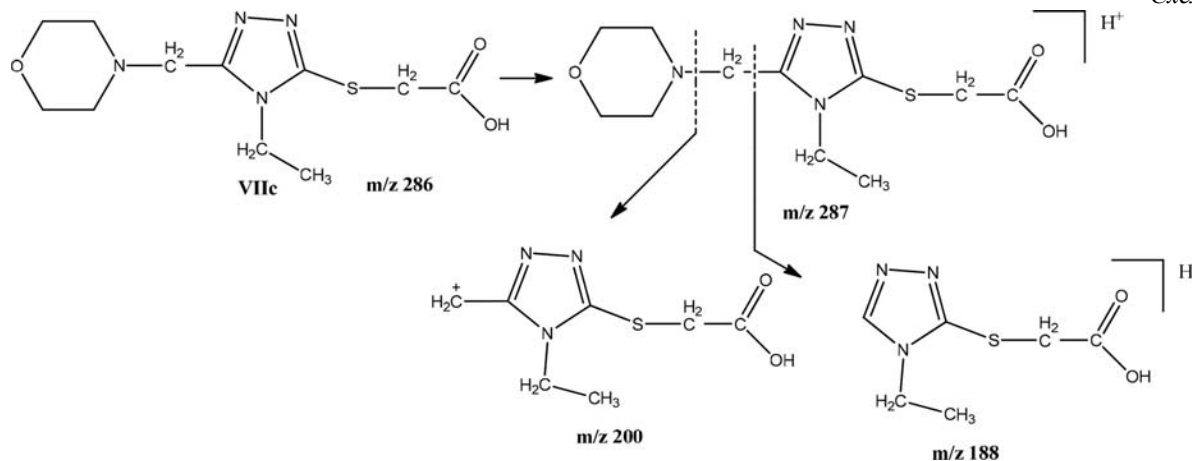
го 4-*R*-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-тріазол-5-тіолу (VIa, b, c, d) і 0,1 моль 2-хлорацетатної кислоти. Розчин кип'ятять до кислого середовища (4 години), відфільтровують і випаровують. Синтезовані сполуки – білі кристалічні речовини, які для аналізу перекристалізують з етанолу (VIId) і н-бутанолу (Va, b, c).

Протягом хромато-мас-спектрометричних досліджень сполуки VIIc встановили, що фрагментація молекули перебігає за метиленою групою, і спочатку відбувається протонування молекули кислоти, надалі – фрагментація на частки з атомними масами 188 та 200, структура яких наведена на схемі 3.

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи синтезованих сполук

Сполука	Т. пл., °С	Вихід, %	Брутто-формула	Вирахувано, знайдено, %				¹H ЯМР, δ м.ч.
				C	H	N	S	
IV	96–98	91	C ₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	45,27 45,37	8,23 8,28	26,40 26,32	20,10 20,01	8.89 (s, 1H, -NH-), 4.23 (s, 2H, -NN ₂), 3.53 (t, 4H, morpholine-CH ₂ -), 2.88 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.39 (t, 4H, morpholine-CH ₂ -)
Va	119–121	79	C ₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	41,36 41,42	6,94 6,99	24,12 24,19	13,80 13,86	8.21 (s, 1H, -NH-), 3.67 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 2.35 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.74 (s, 3H, -CH ₃), 2.43 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 1.99 (s, 1H, -NH-), 1.71 (s, 1H, -NH-)
Vb	173–175	84	C ₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	43,88 43,95	7,37 7,41	22,74 22,81	13,02 13,10	8.11 (s, 1H, -NH-), 4.61 (q, 2H, -CH ₂ -), 3.71 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 3.31 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.45 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 1.93 (s, 1H, -NH-), 1.81 (s, 1H, -NH-), 1.41 (t, 3H, -CH ₃)
Vc	136–138	92	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	53,04 52,95	6,16 6,12	19,03 18,95	10,89 10,80	8.01 (s, 1H, -NH-), 7.51 (m, 5H, -C ₆ H ₅), 4.11 (s, 1H, -NH-), 3.59 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 3.21 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.33 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 2.05 (s, 1H, -NH-)
Vd	195–197	85	C ₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	38,52 38,61	6,46 6,41	25,67 25,71	14,69 14,73	8.69 (s, 2H, -NH ₂ -), 7.89 (s, 1H, -NH-), 3.79 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 3.39 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.44 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 2.16 (s, 1H, -NH-)
VIa	193–195	90	C ₈ H ₁₄ N ₄ OS	44,84 44,93	6,59 6,62	26,15 26,19	14,96 15,06	3.56 (m, 4H, morpholine-CH ₂ -), 3.19 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.01 (s, 3H, -CH ₃)
VIb	145–147	93	C ₉ H ₁₆ N ₄ OS	47,35 47,40	7,06 7,01	24,54 24,61	14,04 14,08	4.59 (m, 2H, -CH ₂ -), 3.89 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 2.74 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.61 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 1.21 (t, 3H, -CH ₃)
VIc	181–183	89	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS	56,50 56,59	5,84 5,80	20,27 20,31	11,60 11,56	7.46 (m, 5H, -C ₆ H ₅), 3.74 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 2.91 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.34 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -)
VIId	201–203	84	C ₇ H ₁₂ N ₄ OS	41,98 42,06	6,04 5,99	27,98 28,03	16,01 15,97	4.74 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.65 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -), 2.45 (t, 2H, morpholine-CH ₂ -)
VIIa	206–208	84	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	41,85 41,92	5,46 5,43	21,69 21,73	12,41 12,39	11.12 (s, 1H, -COOH), 3.91 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.67 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.55 (m, 4H, morpholine-CH ₂ -)
VIIb	111–113	92	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	44,10 44,13	5,92 5,96	20,57 20,61	11,77 11,73	11.20 (s, 1H, -COOH), 3.89 (s, 3H, -CH ₃), 3.60 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.48 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.57 (m, 4H, morpholine-CH ₂ -)
VIIc	101–103	91	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	46,14 46,10	6,34 6,28	19,57 19,61	11,20 11,23	10.99 (s, 1H, -COOH), 4.02 (m, 2H, -CH ₂ -), 3.83 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.59 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.34 (m, 4H, morpholine-CH ₂ -), 1.29 (t, 3H, -CH ₃)
VIIId	151–153	81	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	53,88 53,93	5,43 5,46	16,75 16,79	9,59 9,63	11.41 (s, 1H, -COOH), 7.50 (m, 5H, -C ₆ H ₅), 3.98 (s, 2H, -CH ₂ -), 3.41 (s, 2H, -CH ₂ -), 2.20 (m, 4H, morpholine-CH ₂ -)



Фрагментація 2-((4-етил-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (VIIc).

¹Н ЯМР-спектри речовин свідчать про відповідність синтезованих сполук і формул (табл. 1).

Висновки

Запропонували препаративні методи синтезу 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, які можуть бути застосовані при хімічному моделюванні молекули нових біологічно активних сполук.

Будову синтезованих сполук встановили за допомогою комплексу сучасних методів дослідження: ¹Н ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Список літератури

- Щербина Р.О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-(4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / Р.О. Щербина. – Запоріжжя, 2014. – 231 с.
- Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / L. Popiolek, U. Kosikowska, L. Mazur et al. // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – Issue 7. – P. 3134–3147.
- Сайдов Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдов, О.В. Сverdlova. – Л.: Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.
- Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
- Каплаушенко А.Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / А.Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.
- Пат. 76334, Україна, МПК 2012.01 C07D 249/01, C07D 249/08, A61K36/00, A61K38/00, A61K31/00, A61K35/00. Застосування морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату або піперидинію 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату як нейротропних агентів / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко та ін. – №u2012 09544; опубл. 25.12.12 // Бюл. 24.
- Suresh Kumar G.V. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents / G.V. Suresh Kumar, Y. Rajendra Prasad, S.M. Chandrashekar // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – Issue 2. – P. 938–948.
- Shcherbyna, R. O. (2014). *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 2-(4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetaldehidu*. (Dis...kand. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties of derivatives of 2-(4H-1,2,4-triazoles-3-iltio) acetaldehyde Dr. farm. sci. diss.]. Zaporozhye. [in Ukrainian].
- Popiolek, L., Kosikowska, U., Mazur, L., Dobosz, M., & Malm, A. (2013). Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(7), 3134–3147. doi: 10.1007/s00044-012-0302-9.
- Sajdov, T., Sverdlova, O., & Bakhshiev, N. (1995). *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoy spektroskopii [A Practical Guide to Molecular Spectroscopy]*. Saint Petersburg: Izd-vo Sankt-Peterburgskogo universiteta. [in Russian].
- Kazicyna, L., & Kupleckaya, N. (1979) *Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: University of Moscow. [in Russian].
- Kaplaushenko, A. (2012). *SynteZ, budova i biolohichna aktyvnist pokhidnykh 4-mono- ta 4,5-dyzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu*. (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, structure and biological activity of 4-mono-and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazoles-3-thione. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporozhye. [in Ukrainian].
- Kaplaushenko, A., Parchenko, V., Scherbyna, R., Panasenko, O., Knysh, Y., Belienichev, I., & Pavlov, S. (2012). Use of morpholinium 2-(5-(4-pyridyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate or piperidinium 2-(5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate as neurotropic agents. 76334. *Biul. 24*. [in Ukrainian].
- Kumar, S., Prasad, R., & Chandrashekar, S. (2013). Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Medicinal Chemistry Research*, 22(2), 938–948. doi: 10.1007/s00044-012-0092-0.

References

- Shcherbyna, R. O. (2014). *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 2-(4N-1,2,4-*

Відомості про авторів:

Щербина Р.О., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: rsherbina@mail.ru.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Варинський Б. О., к. фарм. н., доцент каф. фізико-хімії, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 02.06.2014 р.



А. О. Паламар¹, А. М. Грозав¹, В. О. Черноус¹, І. М. Яремій¹, М. В. Вовк²

Синтез і дослідження антиоксидантної дії [(1-арил-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,

²Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: синтез, 1-арил-4-хлороімідазол-5-карбальдегід, [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові(пропанові) кислоти, антиоксидантна активність.

З метою пошуку в ряду імідазолітіоалканкарбонових кислот сполук з антиоксидантними властивостями реакцією доступних 4-хлоро-5-формілімідазолів із тіопропановою кислотою синтезували нові [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанові кислоти. Результати скринінгу антиоксидантної активності *in vitro*, яку оцінили за величиною інгібування швидкості аскорбатзалежного пероксидного окислення ендогенних ліпідів печінки щурів, демонструють виражений антиоксидантний ефект усіх синтезованих сполук. Максимальний ступінь гальмування швидкості Fe²⁺-аскорбат-ініційованого вільнорадикального окислення ліпідів під впливом речовин, які тестували, коливається в межах 67–72% у порівнянні з контролем. Результати демонструють, що збільшення довжини вуглецевого ланцюга фрагмента тіоалканкарбонової кислоти призводить до покращення антиоксидантної дії сполук, які досліджували.

Синтез и исследование антиоксидантного действия [(1-арил-5-формил-1H-имидазол-4-ил)тио]пропановой кислоты

А. А. Паламар, А. Н. Грозав, В. А. Черноус, И. Н. Яремий, М. В. Вовк

С целью поиска в ряду имидазолитиоалканкарбоновых кислот соединений с антиоксидантными свойствами реакцией доступных 4-хлоро-5-формилимидазолов с тиопропановой кислотой синтезированы новые [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]пропановые кислоты. Результаты скрининга их антиоксидантной активности *in vitro*, оцененной по величине ингибирования скорости аскорбатзависимого перекисного окисления эндогенных липидов печени крыс, демонстрируют выраженный антиоксидантный эффект всех синтезированных соединений. Максимальная степень торможения скорости Fe²⁺-аскорбат-инициированного свободнорадикального окисления липидов при действии тестируемых веществ колеблется в пределах 67–72% по сравнению с контролем. Результаты показывают, что рост длины углеродной цепи фрагмента тиоалканкарбоновой кислоты приводит к увеличению антиоксидантного действия исследуемых соединений.

Ключевые слова: синтез, 1-арил-4-хлороимидазол-5-карбальдегид, [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусные(пропановые) кислоты, антиоксидантная активность

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 22–26

Synthesis and study of antioxidant activity of [(1-aryl-5-formyl-1H-imidazole-4-yl)thio]propionic acids

A. O. Palamar, A. M. Grozav, V. O. Chornous, I. M. Yaremij, M. V. Vovk

Aim. The new [(1-aryl-5-formylimidazole-4-yl)thio]propionic acids have been synthesized to find compounds with antioxidant properties in the series of imidazolylthioalkanecarboxylic acids by the reaction of easily available 4-chloro-5-formylimidazoles with thiopropionic acid.

Methods and results. The results of *in vitro* antioxidant activity screening have been assessed by speed inhibition value of endogenous lipids' ascorbate-dependent peroxide oxidation in rats' liver and show high antioxidant activity of all synthesized compounds. Maximum degree of braking velocity of Fe²⁺-ascorbate-initiated free-radical oxidation of lipids under the effect of tested compounds ranges within 67–72% in comparison with control samples.

Conclusion. Produced results show that increasing of chain length of thioalkanecarboxylic acid fragment increases antioxidant activity of studied compounds.

Key words: Organic Synthesis, 1-aryl-4-chloroimidazole-5-carbaldehydes, [(1-aryl-5-formylimidazole-4-yl)thio]acetic (propionic) Acids, Antioxidant Effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 22–26

Актуальним напрямом сучасної фармацевтичної та медичної хімії є раціональний дизайн і синтез нових біоактивних сполук. Такі дослідження мають важливе практичне значення для створення інноваційних лікарських субстанцій. Аналіз фахової літератури [1–3] підтверджує вагомий роль антиоксидантів як ключових препаратів у комплексній терапії багатьох патологічних станів. Завдяки здатності перетворювати вільні радикали в неактивні форми вони відновлюють функції організму, підвищують ефективність фармакотерапії та значно по-

кращують клінічну картину перебігу захворювань [4]. З огляду на це пошук оригінальних сполук, що здатні ефективно інгібувати процеси вільнорадикального окислення, є науково обґрунтованим і актуальним.

Серія публікацій останніх років [5–7] засвідчила, що похідні імідазолу належать до перспективної групи сполук для вивчення антиоксидантної активності. Це зумовлено особливостями їхньої структури, специфічною реакційною здатністю і значним потенціалом фармакологічної дії. Раніше у процесі пошуку нових

антиоксидантів ми вивчили значну кількість похідних імідазолу. Серед них варто особливо виділити сполуки 1 а-д [8], структурно модифіковані формільною групою та фрагментом тіооцтової кислоти (схема 1).

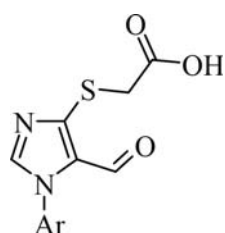


Схема 1

1, Ar = Ph (а), 3-MeC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д)

Протягом дослідження [3] показано, що рівень антиоксидантної активності сполук, функціоналізованих фрагментами тіоалканкарбонових кислот, залежить від довжини карбонового ланцюга. У зв'язку з цим доцільним вважаємо оцінити такий вплив на об'єктах, які досліджували.

Мета роботи

Синтез [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот і порівняння їх антиоксидантного ефекту з [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтовими кислотами з метою з'ясування перспектив поглибленого вивчення найбільш активних речовин у ролі антиоксидантів.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна хімічна частина. Для синтезу [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот (3 а-д) пропонуємо метод, що ґрунтується на взаємодії доступних 4-хлоро-5-формілімідазолів (2 а-д) [9] із тіопропановою кислотою. Реакція перебігає в етанолі за наявності калій гідроксиду, результат – цільові сполуки з виходами 81–86% (схема 2).

Синтезовані імідазолітіопропанові кислоти (3 а-д) (табл. 1) – кристалічні речовини світло-жовтого ко-

льору, добре розчинні у розчинах лугів та органічних розчинниках. Їхній склад і структура підтверджені елементним аналізом і результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР ¹H-, ¹³C і хромато-мас-спектрів (табл. 1,2). Зокрема, в ІЧ-спектрах наявні інтенсивні смуги поглинання груп С=О формільного (1710–1715 см⁻¹) і карбоксильного (1680–1685 см⁻¹) фрагментів і широкі смуги поглинання середньої інтенсивності групи ОН карбоксильного фрагмента при 2470–2870 см, що вказує на димерний характер кислот у твердому стані. У спектрах ЯМР ¹H найбільш показовими є триплети α-метиленових (2.70–2.76 м.ч.) та β-метиленових (3.29–3.32 м.ч.) протонів тіопропанової кислоти, а також синглети протонів у положенні 2 імідазольного циклу в інтервалі 8,20–8,26 м.ч. і протонів альдегідної групи в області 9.53–9.57 м.ч. Спектри ЯМР ¹³C разом із сигналами атомів вуглецю імідазольного циклу [C² (142.20–142.54 м.ч.), C⁴ (148.21–148.78), C⁵ (126.64–126.83)] та формільної групи (177.16–177.39 м.ч.) характеризуються синглетами атомів вуглецю α-метиленової (34.35–34.47 м.ч.), β-метиленової (24.71–25.71 м.ч.) і карбоксильної (177.16–177.39 м.ч.) груп фрагмента тіопропанової кислоти.

ІЧ-спектри сполук у таблетках КВг записали на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H і ¹³C виміряли на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 127.75 МГц відповідно) у ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри отримали на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG119562. Елементний аналіз виконали на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення визначили на столику Кофлера і не коректували.

[(1-Арил-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]пропанові кислоти (3 а-д). До розчину 1,4 г (0,025 моль) КОН в 15 мл етанолу додавали 1,3 г (0,012 моль) тіопропанової кислоти та 0,01 моль відповідного альдегіду (2 а-д).

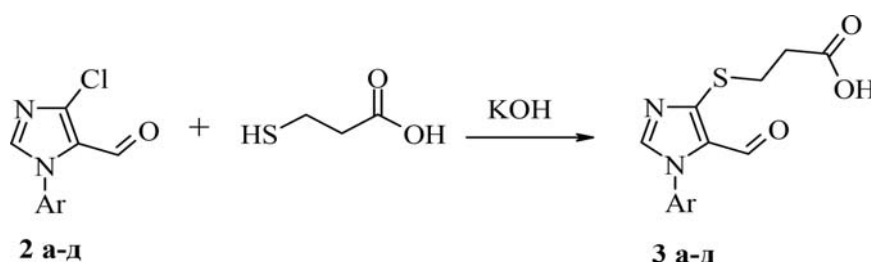


Схема 2

2, 3, Ar = Ph (а), 3-MeC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д)

Таблиця 1

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук (3 а-д)

Сполука	Вихід, %	Ттопл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3 а	81	108-110	276	56,27	4,31	9,97	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	56,51	4,38	10,14
3 б	85	120-122	290	57,72	4,76	9,55	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65
3 в	86	125-127	294	52,92	3,85	9,38	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S	53,06	3,77	9,52
3 г	82	123-125	310	50,37	3,66	9,12	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	50,25	3,57	9,01
3 д	84	115-117	290	57,97	4,88	9,75	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65

ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C спектри сполук (3 а-д)

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	C(O)OH	
3 а	1680, 1710	2480-2870	¹ H: 2.73 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 3.32 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 7.52-7.61 м (5H _{аром.}), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.55 с (1H, CH=O), 12.37 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 25.56 (CH ₂ S), 34.47 (CH ₂ COOH), 125.51, 128.99, 129.49, 134.79 (C _{ар.}), 126.64 (C ⁵), 142.37 (C ²), 148.51 (C ⁴), 172.86 (COOH), 177.16 (CH=O)
3 б	1685, 1710	2490-2875	¹ H: 2.72 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 3.31 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 7.38-7.44 м (2H _{аром.}), 7.64-7.73 м (2H _{аром.}), 8.24 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.54 с (1H, CH=O), 12.36 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 25.61 (CH ₂ S), 34.44 (CH ₂ COOH), 116.30 д (C-F, ² J = 22.5 Гц), 126.83 (C ⁵), 127.96 д (C-F, ³ J = 6.4 Гц), 131.22 (C _{ар.}), 142.73 (C ²), 148.43 (C ⁴), 161.92 д (C-F, ¹ J = 243.8 Гц), 172.79 (COOH), 177.20 (CH=O)
3 в	1685, 1710	2485-2850	¹ H: 2.38 с (3H, CH ₃), 2.72 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 3.31 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 7.33-7.48 м (4H _{аром.}), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.55 с (1H, CH=O), 12.38 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 20.73 (CH ₃), 25.47 (CH ₂ S), 34.43 (CH ₂ COOH), 122.73, 126.07, 129.25, 129.61, 134.64, 139.39 (C _{ар.}), 126.58 (C ⁵), 142.31 (C ²), 148.30 (C ⁴), 172.82 (COOH), 177.39 (CH=O)
3 г	1685, 1715	2485-2870	¹ H: 2.72 т (2H, CH ₂ , J= 6.4 Гц), 3.30 т (2H, CH ₂ , J= 6.4 Гц), 7.63 с (4H _{аром.}), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.57 с (1H, CH=O), 12.39 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 25.71 (CH ₂ S), 34.35 (CH ₂ COOH), 126.64 (C ⁵), 127.41, 129.21, 133.57, 133.759 (C _{ар.}), 142.54 (C ²), 148.78 (C ⁴), 172.80 (COOH), 177.16 (CH=O)
3 д	1680, 1715	2470-2865	¹ H: 2.32 с (3H, CH ₃), 2.70 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 3.29 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , J= 7.6 Гц), 7.46 д (2H _{аром.} , J= 7.6 Гц), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.53 с (1H, CH=O), 12.24 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 20.31 (CH ₃), 24.71 (CH ₂ S), 34.44 (CH ₂ COOH), 125.40, 129.77, 132.26, 138.79 (C _{ар.}), 126.65 (C ⁵), 142.20 (C ²), 148.24 (C ⁴), 172.88 (COOH), 177.20 (CH=O)

Реакційну суміш кип'ятили 4 години, охолоджували, виливали у 20 мл води, підкислювали розведеною соляною кислотою до pH 4–5. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 50% водної оцтової кислоти.

Експериментальна біологічна частина. Антиоксидантну активність оригінальних сполук (3 а-д) вивчали *in vitro* [10] за величиною інгібування швидкості аскорбат-залежного вільнорадикального окислення ендогенних ліпідів печінки щурів. Її встановлювали за концентрацією одного з кінцевих продуктів процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ) – малового альдегіду (МА). Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували у мкмоль/г тканини.

Під час роботи зі щурами дотримувались вимог Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та з іншими науковими цілями (18.03.1986 р.). Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, відділяли печінку, заморожували. На льоду готували 5% гомогенат, використовуючи 50 Мм трис-НСІ-буфер, що містить 12 мкМ солі Мора. У центрифужні пробірки вносили 0,7 мл буфера, 0,1 мл аскорбінової кислоти (20 мг/10 мл буфера), 0,2 мл розчину синтезованої сполуки (відомої концентрації), 1 мл 5% гомогенату печінки та інкубували в термостаті протягом 30 хв при 37°C. У контрольні проби замість

розчину речовини, яку досліджували, додавали 0,2 мл буфера. Для визначення початкового рівня МА реакцію зупиняли відразу ж додаванням 2 мл охолодженої 10% трихлороцтової кислоти, а в дослідні (зі сполукою, яку аналізували) і контрольні – після 30 хв інкубації. Центрифугували (1500 об/хв, 10 хв), в надосадовій рідині визначали вміст МА за реакцією із ТБК. Для цього до 2 мл центрифугату додавали 2 мл 0,8% розчину ТБК і протягом 10 хв нагрівали на водяній бані. Оптичну густину хромогену, що утворився, визначали спектрофотометрично при λ=532 нм. Інтенсивність процесів пероксидації ендогенних ліпідів визначали за різницею показників оптичної густини проб до і після інкубації.

Результати експерименту (в перерахунку на вміст МА в мкмоль/г тканини) (табл. 3) опрацювали методами статистики з використанням параметричного t-критерію Стьюдента [11]. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100% концентрацію МА в контрольних пробах, що становили 59,06±0,12 і 115,03±0,24 мкмоль/г тканини.

Концентрації речовин, які синтезували, обрали в межах концентрацій, досліджених для тіотріазоліну (виробник – корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл; у його структурі міститься нітрогеновмісна гетероциклічна система – фрагмент тріазолу), який використовують у медичній практиці як антиоксидант [12].

Таблиця 3

Антиоксидантна активність [(1-арил-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових (пропанових) кислот (1, 3 а-д) *in vitro*

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 ⁻¹		5×10 ⁻²		10 ⁻²		5×10 ⁻³		10 ⁻³	
	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %
1 а	49,30±0,30*	36,14	57,96±0,28*	24,92	53,65±0,31*	30,51	61,10±0,25*	20,85	61,87±0,25*	19,86
1 б	42,41±0,33*	45,06	42,07±0,70*	45,51	50,90±0,41*	34,07	62,92±0,32*	18,50	80,56±0,20	4,35
1 в	64,51±0,30*	16,44	60,55±0,32*	21,57	60,79±0,33*	21,03	59,56±0,37*	22,85	55,90±0,32*	27,58
1 г	55,89±0,42*	27,60	60,99±0,45*	21,00	61,76±0,32*	20,00	62,70±0,51*	18,78	58,29±0,31*	24,49
1 д	59,06±0,39*	23,40	60,93±0,52*	21,08	54,37±0,40*	29,57	54,76±0,35*	29,07	59,83±0,43*	22,50
Контроль 1	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-
3 а	44,90±0,07*	23,97	39,76±0,12*	32,68	36,03±0,19*	39,00	20,84±0,12*	64,71	16,21±0,12*	72,55
3 б	24,70±0,12*	58,17	23,00±0,07*	61,05	22,00±0,12*	62,75	19,81±0,07*	66,45	41,04±1,55*	30,50
3 в	18,14±0,12*	69,28	23,55±0,12*	60,13	20,46±0,12*	65,36	20,46±0,12*	65,36	17,76±0,12*	69,94
3 г	19,30±0,12*	67,32	19,20±0,19*	67,15	21,36±0,19*	63,84	21,62±0,12*	63,40	19,43±0,07*	67,10
3 д	20,07±0,12*	66,01	19,56±0,19*	66,89	23,00±0,12*	61,05	19,81±0,31*	66,45	20,20±0,07*	65,80
Контроль 2	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-

Примітки: * – вірогідно щодо контролю ($p \leq 0,05$).

Результати та їх обговорення

Результати скринінгу антиоксидантної активності синтезованих речовин *in vitro* (табл. 3) демонструють виражений антиоксидантний ефект усіх сполук, які досліджували.

Серед похідних тіооцтової кислоти (1 а-д), антиоксидантну активність яких ми вивчили раніше [8], найвищу активність *in vitro* виявили сполуки 1 а та 1 б. Максимальний ступінь гальмування швидкості Fe^{2+} -аскорбат-ініційованого ВРОЛ печінки щурів *in vitro* за дії сполуки 1 а становив 36,14%, а сполуки 1 б – 45,51% у порівнянні з контролем. Дослідження антиоксидантної активності цих сполук *in vivo* [13] підтверджують їхні антиоксидантні властивості.

Протягом аналізу антиоксидантної активності похідних тіопропанової кислоти (3 а-д) виявили, що вони проявляють значно вищу активність *in vitro*, ніж похідні тіооцтової кислоти. Максимальний ступінь гальмування швидкості Fe^{2+} -аскорбат-ініційованого ВРОЛ печінки щурів *in vitro* за дії цих речовин коливається в межах 67–72% у порівнянні з контролем.

Результати вказують, що зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга фрагмента тіоалканкарбонових кислот підвищується антиоксидантна активність сполук, які досліджували. Характер замісника в арильному фрагменті у положенні 1 імідазольного циклу суттєво не впливає на прояв антиоксидантної активності. Цей факт свідчить про перспективність поглибленого вивчення антиоксидантних властивостей [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот, зокрема в експериментах *in vivo*.

Висновки

Взаємодією 4-хлоро-5-формілімідазолів із тіопропановою кислотою за наявності калію гідроксиду із високими виходами синтезовано нові [(1-арил-4-хлор-1H-імідазол-5-іл)метил]тіопропанові кислоти.

Усі досліджені похідні імідазолу в діапазоні кінцевих концентрацій 10^{-3} – 10^{-1} М проявляють високу антиоксидантну активність у системі *in vitro*.

Порівнюючи антиоксидантну активність [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових і пропанових кислот, встановили, що збільшення кількості метиленових груп у карбоксилкілттіольному фрагменті призводить до посилення антиоксидантного ефекту сполук, які синтезували.

Список літератури

1. Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles / C.C. Silveira, S.R. Mendes, J.R. Soares et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 21. – № 21. – P. 4926–4929.
2. Synthesis and antioxidant activity of novel Mannich base of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan / L. Ma, Y. Xiao, C. Li et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 54. – № 36. – P. 6763–6770.
3. Дослідження біологічної активності S-заміснених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну / В.І. Генчева, Л.О. Омелянич, О.А. Бражко та ін. // *Вісник Запорізького національного університету.* – 2009. – № 1. – С. 144–150.
4. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова и др. // *Український медичний часопис.* – 2014. – №1(99). – С. 22–28.
5. Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio-and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles / Maddila Suresh, Palakonda Lavanya and Chunduri Venkata Rao // *Der Pharmacia Lettre.* – 2010. – № 2(4). – P. 393–402.
6. Hussain T. Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]prop-2-en-1-ones / T. Hussain, H.L. Siddiqui, M. Zia-ur-Rehman et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – №11. – P. 4654–4660.
7. Abdel-Wahab B.F. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based

- heterocycles / B.F. Abdel-Wahab, G.E.A. Awad, F.A. Badria // *Eur. J. Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – №5. – P. 1505-1511.
8. Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids / V.A. Chornous, A.A. Palamar, I.N. Yaremii et al. // *Pharm.Chem. Journ.* – 2013 – Vol. 47. – №2. – P. 96–98.
9. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы I. Синтез 1-замещенных 4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегидов по Вильсмейеру-Хааку / В.А. Черноус, М.К. Братенко, М.В. Вовк // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т.45. – Вып. 8. – С. 1219–1222.
10. Havrylyuk D. Synthesis of novel thiazoline-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – №4. – P. 1396-1404.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
12. Савустьяненко А.В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А.В. Савустьяненко // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – №15. – С. 19–21.
13. Дослідження антиоксидантної активності {[1-(3-метилфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-іл]тіо} оцтової кислоти на тлі тетрахлорометанового гепатиту в щурів / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус та ін. // *Український медичний альманах.* – 2013. – Т.16. – №4. – С. 33–35.
5. Maddila, Suresh, Palakonda, Lavanya, & Chunduri, Venkata Rao. (2010) Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio-and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles. *Der Pharmacia Lettre*, 2(4), 393–402.
6. Hussain, T., Siddiqui, H. L., Zia-ur-Rehman, M., Masoom Yasinzai, M., & Parvez, M. (2009) Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]prop-2-en-1-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4654–4660. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.06.038.
7. Abdel-Wahab, B. F., Awad, G. E., & Badria, F. A. (2011) Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(5), 1505–1511. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.062.
8. Chornous, V. A., Palamar, A. A., Yaremii, I. N., & Vovk, M. V. (2013) Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids. *Pharm.Chem. Journ*, 47(2), 96–98. doi: 10.1007/s11094-013-0903-8.
9. Chornous, V. A., Bratenko, M. K., & Vovk, M. V. (2010) Polifunkcional'nye imidazoly I. Sintez 1-zameschennyh 4-hlor-1N-imidazol-5-karbal'degidov po Vil'smejeru-Haaku. [Polyfunctional imidazoles: I. Synthesis of 1-substituted 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehydes by Vilsmeier-Haack reaction]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 45(8), 1219–1222. [in Russian].
10. Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., & Lesyk, R. (2009) Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396–1404. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.09.032.
11. Glants, S. (1999) *Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of biostatistics]*. Moscow: Praktika. [in Russian].
12. Savust'yanenko, A. V. (2008) Vizitnaya kartochka ukrainskoj farmakologii: tiotriazolin (fiziologicheskie i klinicheskie aspekty primeneniya) [Business Card Ukrainian Pharmacology: thiotriazoline (physiological and clinical aspects of the application)]. *Novosti medicyny i farmatsii*, 15, 19–21. [in Ukrainian].
13. Palamar, A. O., Yaremii, I. M., Chornous, V. O., & Vovk, M. V. (2013) Doslidzhennia antyoksydantnoi aktyvnosti {[1-(3-metylphenil)-5-formil-1H-imidazol-4-il]tio} otstovoi kysloty na tli tetrakhlormetanovoho hepatytu v shchuriv. [Research of antioxidant activity of {[1-(3-methylphenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-il]thio}acetate acid in conditions of tetrachloromethane hepatitis of rats]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 16(4), 33–35.

Відомості про авторів:

Паламар А.О., здобувач, асистент каф. фармації, Буковинський державний медичний університету, E-mail: pal.alina26@mail.ru.
Грозав А.М., к. хім. н., асистент каф. медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет.
Черноус В.О., доцент каф. медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет.
Яремій І.М., доцент каф. біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії, Буковинський державний медичний університет.
Вовк М.В., д. хім. н., професор, Інститут органічної хімії НАН України.

Надійшла в редакцію 09.09.2014 р.



О. В. Вельчинська

Синтез, хімічні та біологічні властивості нових моно- та біс-похідних імідазолів

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: імідазол,
фторотан, протипухлинна
активність, лектин.

Проблема пошуку ефективних малотоксичних протипухлинних лікарських засобів є однією з найважливіших у сучасній медицині, фармацевтичній і медичній хімії. З метою синтезу потенційних протипухлинних сполук на основі фторотану та імідазолу розробили нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклічних похідних імідазолу. Будову та склад сполук, що синтезували, підтвердили методами елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії. Встановили, що синтезовані моно-, біс-похідні імідазолу, молекулярний комплекс біс-похідного імідазолу із протипухлинним бактерійним лектином є малотоксичними (ЛД₅₀ від 278 мг/кг до 102 мг/кг). Це свідчить про актуальність вивчення нових похідних імідазолу та комплексу із протипухлинним бактерійним лектином.

Синтез, химические и биологические свойства новых моно- и бис-производных имидазолов

Е. В. Вельчинская

Проблема поиска эффективных малотоксичных противоопухолевых лекарственных средств – одна из наиболее важных в современной медицине, фармацевтической и медицинской химии. С целью синтеза потенциальных противоопухолевых соединений на основе фторотана и имидазола разработаны новые препаративные методы синтеза оригинальных гетероциклических производных имидазола. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены методами элементного анализа, ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии. Установлено, что синтезированные моно-, бис-производные имидазола, молекулярный комплекс бис-производного имидазола с противоопухолевым бактериальным лектином малотоксичны (ЛД₅₀ от 278 мг/кг до 102 мг/кг). Это свидетельствует о перспективности новых производных имидазола и молекулярного комплекса с противоопухолевым бактериальным лектином для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: имидазол, фторотан, противоопухолевая активность, лектин.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 27–31

Synthesis, chemical and biological properties of new mono- and bis-derivatives of imidazoles

E. V. Welchinska

Aim. A problem of finding effective low-toxic antitumor drugs is one of the most important problems in modern medicine, medical and pharmaceutical chemistry. To synthesize potential antitumor compounds on the base of halothane and imidazole new convenient methods for the preparation of original heterocyclic derivatives of imidazole has been described.

Methods and results. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by the methods of elemental analysis, IR- and NMR¹H-spectra. It has been discovered that synthesized mono-, bis-derivatives of imidazole and molecular complex of bis-derivatives of imidazole with antitumor bacterial lectin refer to low-toxic compounds (LD₅₀: from 278 mg/kg to 102 mg/kg).

Conclusion. This confirms that new synthesized derivatives of imidazole and molecular complex with antitumor bacterial lectin are perspective for future investigation.

Key words: Imidazole, Halothane, Antitumor Agents, Lectins.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 27–31

Відомо, що на основі молекули п'ятичленного гетероциклу – імідазолу – синтезували коло біологічно активних речовин, які використовують і в медичній практиці як антипиретичні, антибактерійні, антипротозойні лікарські засоби. За останній час значно збільшилась кількість досліджень щодо синтезу нових похідних імідазолу та його похідних, вивчення їхньої біологічної активності [1–3]. При введенні в положення *N*⁽¹⁾ молекули імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [4]. Введення галогеновмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими, полегшуючи їх тран-

спорт в організмі [5]. Реакційна здатність імідазолів як електронозбагачених систем визначається ступенем і характером заміщення циклу, а також електронною та просторовою природою самих замісників. Відомо, що *N*⁽¹⁾-алкілімідазоли реагують з електрофільними агентами за положенням 2 за ілідним механізмом [6]. Такі реакції для *N*⁽¹⁾-алкіл-2-заміщених імідазолів вивчено значно менше, хоча слід очікувати, що реакції електрофільного заміщення для цих сполук перебігатимуть за положенням *C*⁽⁵⁾ кільця, на якому зосереджена найбільша електронна густина. Сильні електронодонорні замісники у положенні 2 кільця збільшують реакційну здатність імідазолу в реакціях електрофільного заміщення. Автори [7] описали метод введення до аліфатичного ланцюга або ароматичного кільця фармакофорної групи F₂CHBrCl

при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану для синтезу біологічно активних сполук із поліфторалкоксигрупами. Взаємодія фторотану з основою супроводжується елімінуванням фтористого водню та генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену, який реагує з молекулами спиртів при каталізі основою. Ці методи введення галогено- (або фторо-) вмісних фармакофорних груп у хімічну будову гетероциклічних молекул дослідили раніше на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів і 5(6)-заміщених урацилів [8].

Названий метод і нові методики, які ми використали для синтезу оригінальних похідних імідазолу, сприяють напрацюванню нової стратегії синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дає можливість введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета роботи

Розробка нового методу синтезу, дослідження хімічних і біологічних властивостей нових моно- та біс-похідних імідазолу та фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) з потенційною протипухлинною активністю. Створення молекулярного комплексу найбільш перспективного біологічно активного біс-імідазолу із протипухлинним бактерійним лектином.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – нові моно- та біс-похідні, котрі синтезовані на основі імідазолу та фторотану. Абсолютні розчинники отримували, переганяючи ацетонітрил над P_2O_5 , діетиловий етер – над металевим натрієм. Диметилформамід і бензен переганяли у вакуумі. Індивідуальність сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Nema», Germany). Спектри 1H ЯМР записували на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200–132 МГц у $DMSO-d_6$ із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бromo-2-хлоретилен (I). Приготування розчину №1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-етеру, 40 мл сухого бензену перемішують при температурі 60°C близько 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактору білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового етеру. Приготування розчину №2. 0,76 г (0,016 моль) імідазолу розчиняють у 20 мл сухого бензену при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділільну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80–90°C 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, розчинники відганяють простою перегонкою. Залишок – осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса.

Кристалічний осад кремового кольору. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal), 3065–3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 7.298, 7.750 (4H, м., 4 x CH), 8.957 (2H, д., 2 x CH).

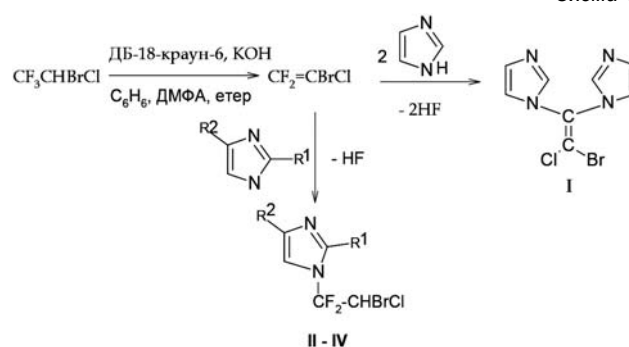
N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлоретилен)-імідазол (II). Розчин №1 готують за методикою синтезу сполуки (I) на основі 0,47 г (0,008 моль) калію гідроксиду, 0,047 г ДБ-18-краун-6 в 40 мл сухого бензену та розчину 1,67 г (0,87 мл, 0,008 моль) фторотану в 30 мл сухого етеру. Приготування розчину №2. 0,57 г (0,008 моль) імідазолу розчиняють у 20 мл сухого бензену при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділільну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80–90°C протягом 16 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору; нерозчинний у воді, метанолі, етанолі. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 3065–3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 5.801–5.885 (1H, кв.д., $BrClCH-CF_2$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.298 (2H, д., 2CH); 8.957 (1H, с., CH).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлоретилен)-2-метилімідазол (III) та *N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлоретилен)-4-метилімідазол (IV)* отримують за методом синтезу сполуки (II) із 2,07 г (0,008 моль) 2-метилімідазолу або 4-метилімідазолу в 20 мл сухого бензену та 1,67 г (0,87 мл, 0,008 моль) фторотану в 30 мл сухого етеру. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору (III). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 3.37 (3H, с., CH_3); 5.80–5.88 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.29 (2H, д., 2CH). Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору (IV). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 3.48 (3H, с., CH_3); 5.80–5.88 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.31 (1H, д., CH); 8.95 (1H, с., $C_{(2)}H$).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлоретилен)-2-ацетилімідазол (V). Розчин 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) у 10 мл оцтового ангідриду перемішуючи нагрівають протягом 6 год при температурі 140°C. Потім суміш охолоджують до 22°C, надлишок оцтового ангідриду видаляють у вакуумі, до залишку додають 8 мл хлористого метилену та нагрівають на водяній бані. Осад, який не розчинився, відфільтровують. Залишок – масло, що при стоянні кристалізується. Осад промивають 10 мл гарячого ацетон-нітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору (V). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 2.22 (3H, с., $COCH_3$); 5.80–5.88 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.29 (2H, д., 2CH).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлоретилен)-2-трифлуороацетилімідазол (VI) синтезують аналогічно із 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) та 5 мл трифлуорооцтового ангідриду. Отримують кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення (VI). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} :

Схема 1



де $R_1 = R_2 = H$ (II); $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$ (III); $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$ (IV)

Таблиця 1

1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2-хлороетилен (I) та $N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-1H-імідазоли (II-IV)

Сполука	R_1	R_2	Вихід, %	Тпл., °C	N, % знайд. /вирах.	Брутто-формула
I	H	H	35	107–110	20.45 20.48	$C_8H_8BrClN_4$ 273.52
II	H	H	32	95–98	11.39 11.41	$C_5H_4BrClF_2N_2$ 245.45
III	CH_3	H	35	145–148	10.77 10.78	$C_6H_6BrClF_2N_2$ 259.48
IV	H	CH_3	41,2	99–101	10.76 10.78	$C_6H_6BrClF_2N_2$ 259.48

В ІЧ-спектрі сполуки I ідентифікували сигнали зв'язків C–Hal при 550–850 cm^{-1} . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в 1H -ЯМР-спектрі сполуки I підтверджує відсутність протону при атомі $N^{(1)}$ молекул імідазолу (в межах δ 12.50 м.ч.). У спектрі сполуки I ідентифікували протони гетероциклічного ядра в межах δ 7.29–8.95 м.ч. В ІЧ-спектрах сполук II–IV ідентифікували сигнали валентних коливань зв'язків C–Hal при 515–1250 cm^{-1} (C–Br при 515–690 cm^{-1} , C–Cl при 550–850 cm^{-1} , C–F при 1170–1250 cm^{-1}). В 1H -ЯМР-спектрах $N^{(1)}$ -заміщених імідазолів відсутні сигнали $N^{(1)}$ -H протонів, характерних для $N^{(1)}$ -незаміщених імідазолів (близько δ 12 м.ч.); виявили характеристичні сигнали протону групи $CF_2-CHBrCl$ у структурі замісника при $N^{(1)}$ у вигляді квартету дублетів при δ 5.80–5.88 м.ч. ($J_{H,F}^3 = 5.4$ Гц; $J_{H,Cl(Br)}^2 = 0,8$ Гц), що підтверджує факт $N^{(1)}$ -заміщення. У спектрах сполук II–IV наявні сигнали протонів імідазольного циклу: дублетний сигнал при δ 7.29–7.31 м.ч. (2H, 2CH) та синглетний сигнал протону $C_{(2)}$ H при δ 8.95 м.ч.

Вивчили реакції електрофільного заміщення нового $N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-1H-імідазолу (II). Так, при взаємодії з ангідридами оцтової та трифлуорооцтової кислот, хлорангідрідами 4-флуоробензойної та 5-нітротіофенкарбонової кислот $N^{(1)}$ -алкілімідазол II утворює продукти заміщення за положенням 2 гетероциклічного кільця V–VIII. Реакції з ангідридами кислот проводили в надлишку ангідриду при нагріванні реакційної суміші протягом 6 годин. У випадку ароілхлоридів та хлорангідриду 5-нітротіофен-

550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 5.79–5.89 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.27 (2H, д., 2CH).

$N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-2-(4-флуоробензоїл)імідазол (VII). До охолодженого до 0–5°C розчину 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) у 5 мл хлористого метилену додають розчин 0,63 г (0,004 моль) хлорангідриду *n*-флуоробензойної кислоти в 10 мл хлористого метилену. Реакційну суміш перемішуючи нагрівають протягом 6 год при температурі 100°C, охолоджують до 22°C, надлишок хлористого метилену видаляють у вакуумі, залишок промивають 10 мл води, відфільтровують осад. Залишок перекристалізують із діетилового етеру. Продукт реакції – кристалічний осад білого кольору (VII). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1600 (C=C); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 5.80–5.85 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.15 (2H, т., $J_{H,H}^2$ 8.4 Гц, H-3,5-Ph); 7.29 (2H, д., 2CH); 7.50 (2H, т., $J_{H,H}^2$ 8.4 Гц, H-2,6-Ph).

$N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-2-(5-нітротіофенкарбоксі)імідазол (VIII) синтезують аналогічно із 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) та 0,88 г (0,004 моль) хлорангідриду 5-нітротіофен-2-карбонової кислоти. Отримують кристалічний порошок білого кольору (VIII). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1550–1580 (NO_2); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 5.80–5.88 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.29 (2H, д., 2CH); 7.59 (1H, д., J = 4.2 Гц, CH); 7.92 (1H, д., J = 4.2 Гц, CH).

Для створення молекулярних сумішей біс-похідного імідазолу та фторотану з бактерійними лектинами взяли найактивніший продуцент позаклітинних лектинів: бактерійний лектин сапрофітного штаму *Bacillus polymyxa* 102 КГУ з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ. Визначення одного з головних фармакологічних індексів препаратів – гострої токсичності – на двох видах тварин при різних шляхах введення показало, що цей лектин баціл належить до малотоксичних речовин. Параметри гострої токсичності синтезованих похідних імідазолу вивчили в Інституті фармакології та токсикології НАМН України у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях із масою тіла 22 ± 2 г, препарати вводили внутрішньоочеревинно. Результати обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистично дані опрацювали за методом В.Б. Прозоровського та ін. [9]. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук у фаховій літературі не описані, як препарат порівняння обрали відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

Результати та їх обговорення

Ми розробили метод синтезу нових похідних I–IV з фармакофорними групами, що ґрунтується на взаємодії фторотану як фторвмісного синтону та імідазолу в молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензен – диметилформамід – діетиловий етер) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі (схема 1, табл. 1).

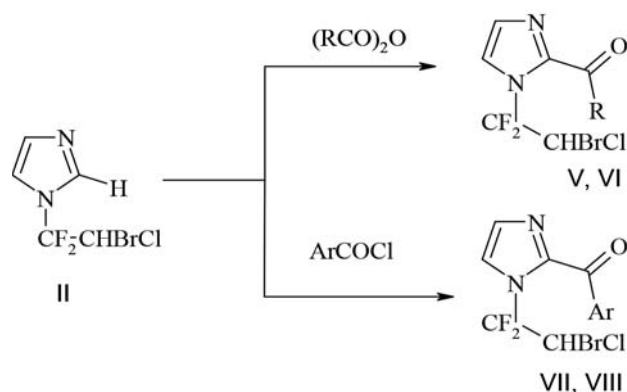


Схема 2

де R = CH₃ (V); R = CF₃ (VI); Ar = *p*-F-C₆H₄ (VII); Ar = 5-NO₂-тієніл (VIII)

Таблиця 2

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-2-заміщені 1H-імідазоли (V–VIII)

Сполука	R	Вихід, %	Тпл., °C	Знайдено, N, %	Брутто-формула, М.м.	Вирах., N, %
V	COCH ₃	40	98–101	9.74	C ₇ H ₆ BrClF ₂ N ₂ O 287.49	9.77
VI	COCF ₃	45	97–100	8.20	C ₇ H ₃ BrClF ₅ N ₂ O 341.46	8.22
VII		36	132–135	7.43	C ₁₃ H ₇ BrClF ₃ N ₂ O 375.62	7.45
VIII		28	130–133	10.54	C ₁₀ H ₅ BrClF ₂ N ₃ O ₃ S 400.57	10.56

карбонової кислот реакцію здійснювали у хлористому метилені (схема 2, табл. 2).

Про ефективність перебігу названих реакцій заміщення по положенню 2 імідазолу II свідчить відсутність у спектрах ¹H-ЯМР-спектрах сполук V–VIII сигналів протону C⁽²⁾-H майже δ 8.95 м.ч.

Параметри токсичності лектину 102 засвідчили, що при різних шляхах введення значення ЛД₅₀ є близькими. Це підтверджує здатність лектину швидко проникати через гістогематичні бар'єри. За показниками середньотоксичних доз при внутрішньоочеревинному шляху введення він належить до малотоксичних (лектин 102) (ЛД₅₀ 248 мг/кг). Визначення одного з головних фармакологічних індексів сполук 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) та N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-імідазол (II) – гострої токсичності – показало, що біс-похідне імідазолу (I) і моно-похідне імідазолу II належить до малотоксичних: ЛД₅₀ 278 мг/кг та 226 мг/кг відповідно. Отже, токсичність біс-похідного імідазолу I нижча за таку моно-похідного імідазолу II в 1,23 раза.

На думку клініцистів, фторотан – реагент, який застосовували, – є найбільш зручним лікарським засобом, що дає позитивні результати при операційних втручаннях

у онкологічних хворих [10]. Для отримання потенційно активного протипухлинного препарату ми створили молекулярний комплекс 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) – лектин 102, який може бути перспективним, оскільки містить складі протипухлинний лектин і біс-адукт, котрий синтезований на основі фторотану. ЛД₅₀ молекулярного комплексу 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) – лектин 102 – становить 102 мг/кг. Препарат порівняння – 5-фторурацил (ЛД₅₀ 375 мг/кг). Отже, найбільша токсичність притаманна молекулярному комплексу 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) – лектин 102 (ЛД₅₀ 102 мг/кг), найменша – 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену (I) (ЛД₅₀ 278 мг/кг).

Висновки

1. Розробили методи синтезу нових моно- та біс-похідних імідазолу, що ґрунтуються на взаємодії фторотану з імідазолом у молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярній кількості в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

2. Виявили, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу належать до малотоксичних сполук (значення ЛД₅₀ від 278 мг/кг до 102 мг/кг).

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2006. – 1200 с.
2. Балтина Л.А. Получение и противоопухолевая активность комплексных соединений β-глицирризиновой кис-

- лоты с некоторыми противоопухолевыми препаратами / Л.А. Балтина, Ю.И. Муринов, А.Ф. Исмагилова // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – №11. – С. 3–4.
3. Клецкий М.Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М.Е. Клецкий, Е.Б. Цупак, Д.А. На-

- заров // Химия гетероциклических соединений. – 2002. – №8. – С. 1106–1108.
- Orjales A. New 2-piperazinybenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40(4). – P. 586–593.
 - Соединения фтора. Синтез и применение / под ред. Н. Исикава. – М.: Мир, 1990. – 265 с.
 - Реакции электрофильного замещения 1-метил-2-диметиламиноимидазола / А.А. Юрченко, А.Н. Гурьева, Е.В. Зарудницкий и др. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т.7. – Вип.1(25). – С. 33–41.
 - Герус И.И. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И. Герус, М.Т. Колычева, Ю.Л. Ягупольский, В.П. Кухарь // Журнал органической химии. – 1989. – Т. 25. – С. 2020–2021.
 - Welchinska H.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / H.V. Welchinska, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina and al. // Мікробіологічний журнал. – 2003. – Т. 65. – №6. – С. 20–25.
 - Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41. – №4. – С. 407–509.
 - Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L. Brody, R.B. Sweet // *Anesthesiol.* – 1963. – Vol. 24. – P. 29–37.
 - some of the antitumour drugs]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 35(11), 3–4. [in Russian].
 - Kleckij, M. E., Tsupak, E. B. & Nazarov, D. A. (2002). Struktura i reakcionnaya sposobnost' proizvodnykh uracila [Structure and reactive ability of derivatives of uracile]. *Khimiya geterociklicheskih soedinenij*, 8, 1106–1108. [in Latvia].
 - Orjales, A., Mosquera, R., Labeage, L., & Rodes, R. (1997). New 2-piperazinybenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation. *Journal of Medical Chemistry*, 40(4), 586–593. doi: 10.1021/jm960442e.
 - Isikava, N. (1990) *Soedinenija flora. Sintez i primenenie [Fluorine compounds. Synthesis and Application]*. Moscow: Mir. [in Russian].
 - Yurchenko, A. A., Gur'eva, A. N., & Zarudnickij, E. V. (2009). Reakcii elektrofily'nogo zameshcheniya 1-metil-2-dimetilaminoimidazola [Reactions of electrophilic substitutions of 1-methyl-2-dimethylaminoimidazole]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 7, 1(25), 33–41. [in Ukrainian].
 - Gerus, I. I., Yagupolskij, Yu. L., Kolycheva, M. T. & Kukhar', V. P. (1989). 1-Alkoxi(aryloxy)-1,1-difloro-2-chloro-2-bromoetana-nes]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 25, 2020–2021. [in Russian].
 - Welchinska, H.V., Piecuszak, B., Kovalenko, E.A., & Sharykina, N.I. (2003). Biologicheskaya aktivnost bakterialnikh lektinov i ikh molekularnikh kompleksov s geterotsiklichnimy bis-adduktamy [Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts]. *Microbiological journal*, 65(6), 20-25. [in Ukrainian].
 - Prozorovskij, V. B., Prozorovskij, V. P. & Demchenko, V. M. (1978). Ekspress-metod opredeleniya sredney effektivnosti dozy i ego oshibka [Express-method of middle effective dose determination and its mistake]. *Pharmacologiya i toksikologiya*, 41 (4), 407–509. [in Russian].
 - Brody, G. L., & Sweet, R. B. (1963). Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology*, 24, 29–37.

References

- Mashkovskij, M. D. (2006). *Lekarstvennye sredstva [Medical preparations]*. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
- Baltina, L. A., Murinov, Y. I. & Ismagilova, A. F. (2001). Poluchenie i protivopukholevaya aktivnost' kompleksnykh soedineniy β -glitsirrizinovoy kisloty s nekotorymi protivopukholevimi preparatami [Obtaining and antitumour activity of the complex compounds of β -glycirrizinic acid with

Відомості про автора:

Вельчинська О. В., д. фарм. н., професор каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Надійшла в редакцію 07.07.2014 р.



Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, А. С. Коржова

Синтез і фізико-хімічні властивості похідних 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантин, теобромін, синтез, ПМР-спектроскопія.

Проблема пошуку біологічно активних сполук серед похідних ксантину є актуальною та перспективною. З метою розширення хімічної бібліотеки похідних ксантину синтезували ряд неописаних раніше у фаховій літературі 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теобромінів – потенційних біологічно активних речовин. Виявили, що взаємодія 8-бromo-1-(4-фторобензил)теоброміну з гідразин гідратом призводить до утворення 8-гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну, нагріванням якого з альдегідами та кетонами отримали відповідні 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теоброміни. Спектральні характеристики сполук свідчать про відповідність ІЧ- і ПМР-спектрів запропонованій будові 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теобромінів.

Синтез и физико-химические свойства производных 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теобромина

Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, Е. В. Александрова, А. С. Коржова

Проблема поиска биологически активных соединений среди производных ксантина актуальна и перспективна. С целью расширения химической библиотеки производных ксантина синтезировали ряд неописанных ранее в специализированной литературе 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теоброминнов – потенциальных биологически активных соединений. Установлено, что взаимодействие 8-бromo-1-(4-фторбензил)теобромина с гидразин гидратом приводит к образованию 8-гидразино-1-(4-фторбензил)теобромина, нагреванием которого с альдегидами и кетонами получены соответствующие 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теоброминны. Спектральные характеристики соединений свидетельствуют о соответствии ИК- и ПМР-спектров предложенной структуре 8-бензилиденгидразино-1-(4-фторбензил)теоброминнов.

Ключевые слова: ксантин, теобромин, синтез, ПМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 32–35

Synthesis and physical-chemical properties of 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromine derivatives

D. G. Ivanchenko, M. I. Romanenko, E. V. Alexandrova, A. S. Korjova

Aim. The problem of searching biologically active compounds among xanthine derivatives is a crucial one and is an issue for long-term investigation. Aiming to enlarge the chemical library of the xanthine derivatives, a range of undescribed earlier 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromines, which are potential bioactive substances has been synthesized.

Methods and results. It has been established that interaction of 8-bromo-1-(4-fluorobenzyl)theobromine with hydrazine hydrate leads to the formation of 8-hydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromine. Respective 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromines have been obtained by heating 8-hydrazino-1-(4-fluorobenzyl)theobromine with aldehydes and ketones.

Conclusion. Examined spectral characteristics of synthesized compounds attest to the conformity of IR- and NMR-spectra to the suggested structure of 8-benzylidenhydrazino-1-(4-fluorobenzyl) theobromines.

Key words: Xanthine, Theobromine, Chemical Synthesis, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 32–35

Продовжуючи власні дослідження з пошуку біоактивних сполук у ряді 1,8-дизаміщених теоброміну [1–4] і враховуючи дані інших дослідників [5–8] щодо фармакологічної дії N-заміщених похідних ксантину, розробили простий у виконанні метод синтезу 8-бензиліденгідразино-1-(4-фторобензил)теобромінів – потенційних антиоксидантів, антигіпоксантів, діуретиків, анальгетиків і протимікробних засобів.

Мета роботи

Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей, що неописані у фаховій літературі, 1,8-дизаміщених теоброміну – потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз

виконали на приладі ElementarVario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСO- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС), ІЧ-спектри – на приладі фірми BrukerAlpha в області 4000–400 cm^{-1} із використанням приставки ATR (пряме введення речовини). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані сполук наведені в таблиці 1, 2.

Синтез 8-бromo-1-(4-фторобензил)теоброміну (2). Суміш 36,3 г (0,14 моль) 8-бромотеоброміну (1), 19,4 мл (0,16 моль) п-фторобензилхлориду, 22,1 г (0,16 моль) K_2CO_3 та 300 мл диметилформаміду (ДМФА) кип'ятять 4 години, охолоджують, розводять водою до 1 л, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, 50% ізопропіловим спиртом, сушать. Для аналізу перекристалізують із водного діоксану.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики сполук (2–13)

Сполука	T _{плавн} , °C	Емпірична формула	Вихід, %	Сполука	T _{плавн} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	188-189	C ₁₃ H ₁₀ BrFN ₄ O ₂	80,0	8	242-243	C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O ₃	90,9
3	203-204	C ₁₃ H ₁₃ FN ₆ O ₂	84,9	9	220-221	C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O ₄	77,5
4	234-235	C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O ₄	85,1	10	239-240	C ₂₂ H ₂₀ BrFN ₆ O ₄	83,8
5	231-232	C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O ₄	85,1	11	204-205	C ₂₃ H ₂₀ BrFN ₆ O ₂	84,3
6	264-265	C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O ₄	85,1	12	292-293	C ₂₂ H ₁₈ FN ₇ O ₃	93,5
7	228-229	C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O ₃	60,6	13	301-302	C ₂₂ H ₁₇ BrFN ₇ O ₃	91,5

Таблиця 2

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

Сполука	δ-шкала, м.ч.					
	CH _{аром}	NH (с, 1H)	N=CH (с, 1H)	N ₁ CH ₃ (с, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	Інші сигнали
2	7,34 (т, 2H); 7,09 (т, 2H)	–	–	4,98	3,83; 3,33	
3	7,33 (т, 2H); 7,08 (т, 2H)	8,18	–	4,94	3,52; 3,32	4,33 (с, 2H) – NH ₂
4	8,03 (т, 2H); 7,74 (т, 1H); 7,58 (т, 1H); 7,34 (т, 2H); 7,09 (т, 2H)	11,80	8,53	4,98	3,89; 3,37	
5	8,40 (с, 1H); 8,09 (м, 2H); 7,67 (т, 1H); 7,35 (т, 2H); 7,08 (т, 2H)	11,68	8,18	4,98	3,89; 3,37	
6	8,20 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 7,34 (т, 2H); 7,09 (т, 2H)	11,87	8,15	4,97	3,90; 3,37	
7	7,36 (т, 2H); 7,09 (м, 5H); 6,77 (д, 1H)	11,40	7,98	4,99	3,90; 3,38	9,58 (с, 1H) – OH
8	7,48 (д, 2H); 7,33 (т, 2H); 7,08 (т, 2H); 6,79 (д, 2H)	11,22	7,97	4,97	3,90; 3,33	9,79 (с, 1H) – OH
9	7,34 (т, 2H); 7,20 (с, 1H); 7,08 (м, 3H); 6,79 (д, 1H)	11,27	7,96	4,98	3,90; 3,35	9,40 (с, 1H) – OH; 3,79 (с, 3H) – OCH ₃
10	7,34 (м, 3H); 7,22 (с, 1H); 7,10 (т, 2H)	11,39	7,95	4,97	3,89; 3,35	9,87 (с, 1H) – OH; 3,86 (с, 3H) – OCH ₃
11	7,80 (д, 2H); 7,38 (м, 5H); 7,11 (т, 2H)	11,85	7,94	4,98	3,98; 3,34	7,54 (с, 1H) – CH=C(Br)
12	7,56 (д, 1H); 7,33 (м, 3H); 7,10 (м, 3H); 6,93 (д, 1H)	11,30	–	4,98	3,90; 3,40	13,17 (с, 1H) – NH
13	7,66 (м, 1H); 7,34 (м, 3H); 7,10 (м, 2H); 6,95 (д, 1H)	11,42	–	5,0	3,92; 3,41	13,13 (с, 1H) – NH

Синтез 8-гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну (3). Розчин 3,66 г (0,01 моль) бромотеоброміну (2), 6 мл (0,1 моль) гідразин гідрату в суміші 30 мл води та 50 мл діоксану кип'ятять 3 години і в гарячому стані фільтрують. Фільтрат охолоджують, додають 100 мл води, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і кристалізують із водного діоксану.

Синтез 8-(2-нітробензиліден)гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну (4). Розчин 1,0 г (3,14 ммоль) гідразин-теоброміну (3), 0,48 г (3,17 ммоль) о-нітробензальдегіду в суміші 10 мл води, 20 мл діоксану та 5 крапель HCl_{конц.} кип'ятять 10 хвилин, охолоджують, додають 20 мл води, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного діоксану.

Аналогічно отримують сполуки 5, 8, 9.

Синтез 8-(4-нітробензиліден)гідразино-1-(4-фторобензил)теоброміну (6). До гарячого розчину 1,0 г (3,14 ммоль) гідразинтеоброміну (3) в суміші 10 мл води та 20 мл діоксану додають 5 крапель HCl_{конц.}, а потім – 0,48 г (3,17 ммоль) п-нітробензальдегіду. Через 1 хвилину від початку кип'ятіння випадає об'ємний осад. Кип'ятіння продовжують ще 5 хвилин, суміш охолоджують, осад,

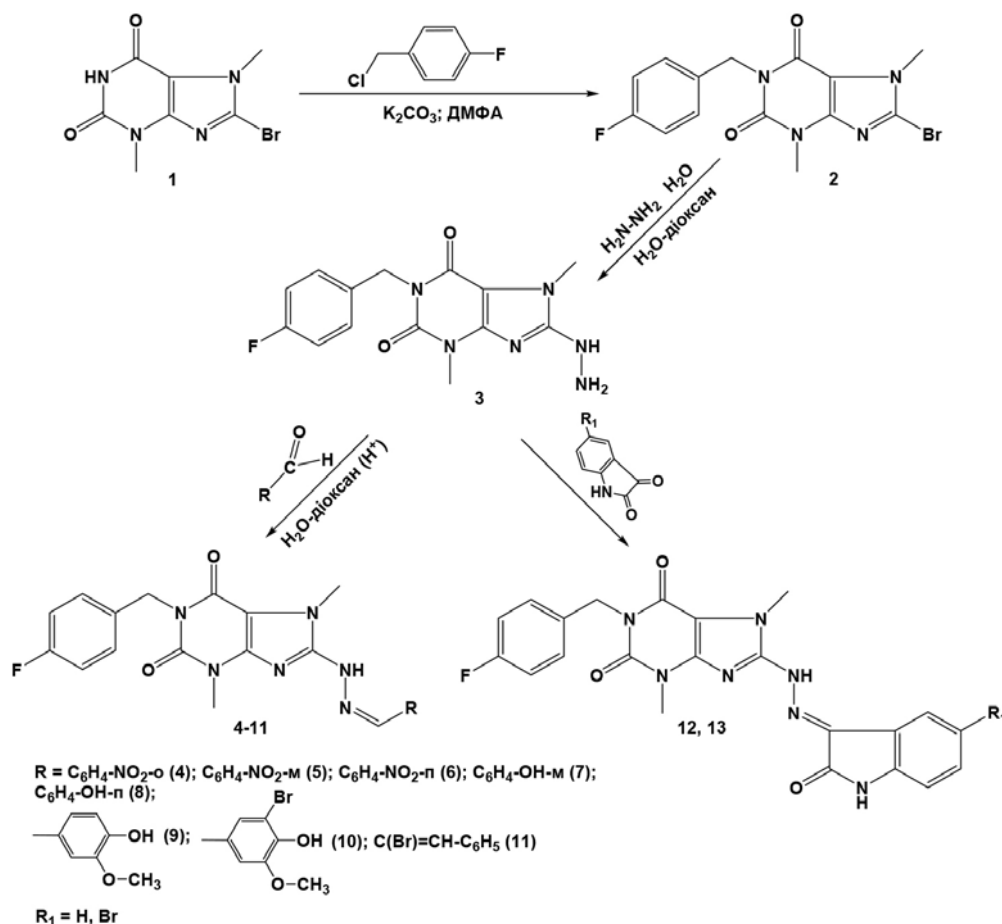
що утворився, відфільтровують, промивають водою, 50% ізопропіловим спиртом і кристалізують із водного ДМФА.

Аналогічно одержують гідразони 7, 10–13.

Результати та їх обговорення

Як вихідну сполуку обрали 8-бромотеобромін (1), який отримали за відомою методикою [9] окислювального бромовання теоброміну. Кип'ятінням бромотеоброміну (1) із п-фторобензилхлоридом у ДМФА за наявності еквімолярної кількості поташу з високим входом синтезували 8-бромо-1-(4-фторобензил)теобромін (2) (схема 1).

Для доведення будови сполук записали й інтерпретували їхні спектри ПМР (табл. 2). У спектрі бромоксантину (2) наявність п-фторобензильного угруповання в положенні 1 однозначно доводять два триплети ароматичних протонів при 7,34 м.ч. та 7,09 м.ч. інтенсивністю у дві протонні одиниці кожний. Протони метиленової групи, що зв'язані з атомом нітрогену в положенні 1, зафіксували у вигляді інтенсивного синглету при 4,98 м.ч. (2H). Протони N-метильних груп у положеннях 3 та 7 теобромінового фрагмента зареєстрували у вигляді інтенсивних синглетів при 3,33 м.ч. (3H) і 3,83



м.ч. (3H) відповідно. Синглети протонів метиленової та метильних груп, що зв'язані з атомами нітрогену всіх інших синтезованих сполук (табл. 2), фіксуються майже при однаковому напруженні магнітного поля. ІЧ-спектр вихідного бромоксантину (2) показує відсутність смуги поглинання при 3145 см⁻¹ (ν_{NH}), що характерна для 8-бромотеоброміну (1). В ІЧ-спектрах сполук (2–13) спостерігали широкі смуги поглинання при 2980–3040 см⁻¹, котрі зумовлені валентними коливаннями ароматичних СН-зв'язків. У спектрі ПМР гідразиноксантину (3) сигнали протонів гідразинового залишку зареєстрували у вигляді синглетів при 8,18 м.ч. (1H, NH) і 4,33 м.ч. (2H, NH₂), що не викликає сумніву в його будові. У спектрах ПМР гідразонів 4–13 (табл. 2) відсутні сигнали протонів NH₂-групи залишку гідразину, а сигнали протонів NH-групи в положенні 8 різко зміщуються у слабе поле, їх зафіксували у вигляді синглетів в інтервалі 11,87–11,22 м.ч. (1H). Цей факт пояснюється переходом сусіднього атома нітрогену в sp²-гібридний стан, що призводить до підвищення його електронегативності. Метиліденові протони гідразонів 4–12 зареєстрували у доволі вузькому

діапазоні при 8,18–7,94 м.ч. у вигляді синглетів. Синглет, зумовлений резонансним поглинанням метиліденового протону 2-нітробензиліденопохідного (4), зафіксували у найслабшому полі при 8,53 м.ч. Це можна пояснити утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з атомом оксигену нітрогрупи.

Усі інші сигнали протонів замісників у положенні 8, їхнє розташування, форма та інтенсивність відповідають будові.

Слід відзначити, що синтезовані 8-бензиліденгідразинотеоброміни є перспективними синтонами для подальшої модифікації ксантинової молекули шляхом їхнього відновлення та гетероциклізації шляхом гідразинового фрагмента молекули.

Висновки

Розробили доступні лабораторні методи синтезу похідних 8-бензиліденгідразинотеооброміни – перспективних біологічно активних сполук.

Будова сполук доведена даними елементного аналізу, ІЧ- і ПМР-спектроскопії.

Список літератури

1. Синтез і фізико-хімічні властивості 8-аміно-3-метил-7-β-феноксіетил-ксантинів / М.І. Романенко, О.О. Мартинюк, Д.Г. Іванченко, Б.О. Прийменко // Запорозький медичний журнал. – 2010. – Т. 12. – №6. – С. 74–77.
2. Синтез та ПМР-спектроскопічне дослідження іліденгідрозидів теоброміну-8-іл-тіоалканових кислот / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, О.Б. Рябітський, О.О. Мартинюк // Вісник фармації. – 2011. – №3. – С. 33–39.
3. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. I. 1-бензил-8-амінотеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, К.В. Александрова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №1(8). – С. 36–39.

- Синтез та фізико-хімічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну – потенційних біоактивних сполук / Д.Г. Іванченко, М.В. Назаренко, М.І. Романенко, О.О. Пахомова // Український хімічний журнал. – 2013. – Т.79. – №6. – С. 115–121.
- Кіреєв І.В. Дослідження антипсихотичної та психостимулювальної активності 7,8-дизаміщених-3-метилксантину / І.В. Кіреєв, Б.А. Самура // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №2. – С. 81–85.
- Синтез, фізико-хімічні, біологічні властивості та мас-спектрометричне вивчення деяких производних тiazоло[3,2-f]-ксантину / А.О. Приймєнко, К.І. Кандыбей, Б.А. Приймєнко, А.В. Просяник // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Т.23. – №2. – С. 34–41.
- Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – №9. – С. 3–7.
- Design and synthesis of some theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / A.M. Hayallah, W.A. Elgaher, O.I. Salem, A.A.M. AbdelAlim. // Arch. Pharm. Res. – 2011. – Vol.34. – №1. – P. 3–21.
- Eckstein M. Ueber die oxidative Bromierung von Methylxanthinen / M. Eckstein, M. Gorgzyca, A. Zejc // Asta pharm. Jugoslav. – 1972. – Vol. 22. – №4. – P. 133–136.
- Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., & Aleksandrova, K. V. (2012) Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh ksantynu. I. 1-benzyl-8-aminoteobrominy [Synthesis, physical-chemical and biological properties of xanthine derivatives. I. 1-Benzyl-8-aminotheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 36–39. [in Ukrainian].
- Ivanchenko, D. G., Nazarenko, M. V., Romanenko, M. I., & Pakhomova, O. O. (2013) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvyosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu – potentsiinykh bioaktyvnykh spolk [Synthesis and physical-chemical properties of 1,8-disubstituted theobromine – the potential of bioactive compounds]. *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal*, 79(6), 115–121. [in Ukrainian].
- Kireiev, I. V., & Samura, B. A. (2009) Doslidzhennia antypsykhotychnoi ta psykhostymuliuvanoi aktyvnosti 7,8-dyzamishchenykh-3-metylksantynu [Research of antipsychotic and psychostimulating action 7,8-disubstituted 3-methylxanthine]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 81–85. [in Ukrainian].
- Prijmenko, A. O., Kandybej, K. I., Prijmenko, B. A., & Prosyaniuk, A. V. (2010) Syntez, fizyko-khimicheskie, biologicheskie svojstva i mass-spektrometricheskoe izuchenie nekotorykh proizvodnykh tiazolo[3,2-f]-ksantina [Synthesis, physical-chemical, biological properties and mass-spectrometric study of some derivatives of thiazolo[3,2-f] xanthine]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 23(2), 34–41. [in Ukrainian].
- Glushkov, R. G., & Yuzhakov, S. D. (2011) Opyt stozdaniya novykh lekarstvennykh sredstv s ispol'zovaniem traditsionnykh tekhnologij [Experience in creating new drugs using traditional technologies]. *Himiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 9, 3–7. [in Russian].
- Hayallah, A. M., Elgaher, W. A., Salem, O. I., & AbdelAlim, A. A. M. (2011) Design and synthesis of some theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities. *Arch. Pharm. Res.*, 34(1), 3–21. doi: 10.1007/s12272-011-0101-8.
- Eckstein, M., Gorgzyca, M., & Zejc, A. (1972) About oxidative bromination of methylxanthines. *Asta pharm. Jugoslav.*, 22(4), 133–136.

References

Відомості про авторів:

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

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.
Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Коржова А.С., к. фарм. н., доцент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 14.05.2014 р.



Синтез і фізико-хімічні властивості 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів

¹Запорізький державний медичний університет,

²Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського, м. Сімферополь

Ключові слова: ксантин,
органічний синтез,
ПМР-спектроскопія.

Відомо, що похідні ксантину виявляють різноманітну біологічну дію, а тому є перспективним матеріалом для наступних модифікацій для створення нових лікарських засобів. З метою пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину синтезували неописаний у фаховій літературі ряд 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів. Реакцією 8-бromo-3-метилксантину з ізопропоксиметилоксираном синтезували 8-бromo-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантин, який є зручним синтоном для модифікації ксантинової молекули. Взаємодія 8-бromoпохідного з амінами призвела до утворення ряду відповідних 8-амінопохідних. Структура сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії.

Синтез і физико-химические свойства 8-амино-7-(2-гидрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів

Н. І. Романенко, М. В. Назаренко, Д. Г. Іванченко, О. А. Пахомова, А. Ю. Черчесова

Известно, что производные ксантина оказывают разнообразное биологическое действие и поэтому являются перспективным материалом для дальнейших модификаций для создания новых лекарственных средств. С целью поиска новых биологически активных соединений среди производных ксантина синтезировали неописанный в специализированной литературе ряд 8-амино-7-(2-гидрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів. Реакцией 8-бromo-3-метилксантина с ізопропоксиметилоксираном синтезирован 8-бromo-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантин, удобный синтон для модификации ксантиновой молекулы. Взаимодействие 8-бromoпроизводного с аминами привело к образованию ряда соответствующих 8-аминопроизводных. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 36–39

Synthesis and physical-chemical properties of 8-amino-7-(2-hydroxy-3-і-propoxypropyl-1)-3-methylxanthines

М. І. Романенко, М. В. Назаренко, Д. Г. Іванченко, О. А. Пахомова, А. Ю. Черчесова

Aim. It is known that xanthine derivatives demonstrate diverse biological effects and therefore serve as a perspective material for further modifications aimed at creating new medicinal substances. In order to search for new biologically active compounds among xanthine derivatives, a range of undescribed earlier 8-amino-7-(2-hydroxy-3-і-propoxypropyl-1)-3-methylxanthines has been synthesized.

Methods and results. By the reaction of 8-bromo-3-methylxanthine with izopropoxymethoxyurane the 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-і-propoxypropyl-1)-3-methylxanthine that is a convenient synthon for further modification of xanthine molecule has been synthesized. Interaction of 8-bromoderivative with amines has lead to formation of a range of respective 8-aminoderivatives.

Conclusion. Structure of synthesized compounds has been definitely proved by NMR-spectroscopy.

Key words: Xanthine, Chemistry Techniques Synthetic, Magnetic Resonance Spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 36–39

Раніше [1–5] встановили, що 8-заміщені 7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантину виявляють доволі високу діуретичну, протизапальну, анальгетичну, антиоксидантну, гіполіпідемічну дію.

У фаховій літературі є відомості щодо синтезу інших аналогів 7-(2-гідрокси-3-і-пропіл-1)-ксантину, які виявляють бронхолітичну, антиастматичну, антианафілактичну дію [6–8] та можуть бути використані як протизапальні засоби [9].

Мета роботи

Розробка оригінальних методів синтезу неописаних у фаховій літературі 8-амінопохідних 7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантину – потенційних біоактивних сполук і вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі ElementarVario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСO-d₆, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані сполук наведені в таблицях 1, 2.

Синтез 8-бromo-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-ксантину (2). Суміш 24,5 г (0,1 моль) 8-бromo-3-метилксантину (1) [10], 14,5 мл (0,11 моль) і-пропоксиметилоксирану, 150 мл бутанолу-1, 1 мл N,N-диметилбензиламіну кип'ять 1,5 год, у гарячому стані фільтрують, фільтрат охолоджують, додають 200 мл ацетону і залишають на 24 год при t = 4°C. Осад відфільтровують, промивають ацетоном і кристалізують із води.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики сполук (2–12)

Сполука	T _{плавн} , °C	Емпірична формула	Вихід, %	Сполука	T _{плавн} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	178–179	C ₁₂ H ₁₇ BrN ₄ O ₄	69,4	8	168–169	C ₁₇ H ₂₉ N ₅ O ₄	87,2
3	169–170	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₄	59,0	9	155–156	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₄	77,2
4	127–128	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₄	50,1	10	154–155	C ₁₇ H ₂₇ N ₅ O ₄	37,8
5	165–167	C ₁₆ H ₂₇ N ₅ O ₄	54,3	11	152–153	C ₁₅ H ₂₅ N ₅ O ₅	47,9
6	120–121	C ₁₆ H ₂₇ N ₅ O ₄	51,0	12	164–165	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₅	74,3
7	155–156	C ₁₈ H ₃₁ N ₅ O ₄	84,2				

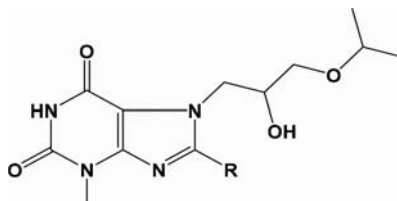
Синтез 7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метил-8-і-пропіламіноксантину (4). Розчин 3,6 г (0,01 моль) бромоспирту (2), 3,41 мл (0,04 моль) і-пропіламіну в 30 мл води кип'ятять 30 хв, додають 20 мл метанолу; розчин фільтрують, охолоджують, розводять водою до 100 мл, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і кристалізують із водного етанолу.

Аналогічно отримують аміноспирти (3, 9, 11), що кристалізують із води.

Синтез 8-н-бутиламіно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантину (5). Розчин 3,6 г (0,01 моль) бромоспирту (2), 2,96 мл (0,03 моль) н-бутиламіну в 40 мл води кип'ятять 1 год (через 15 хв від початку кип'ятіння утворюється емульсія), додають 20 мл діоксану; в гарячому стані фільтрують, фільтрат охолоджують, розводять водою до 150 мл, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і кристалізують із водного діоксану.

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів (2–12)



№	R	δ-шкала, м.ч.								
		N ₁ H (с, 1H)	C ₈ NH (т, 1H)	OH (д, 1H)	N ₇ CH ₂ (м, 2H)	CHO (м, 1H)	CH ₂ O (м, 2H)	N ₃ CH ₃ (с, 3H)	(CH ₃) ₂ C (д, 6H)	Інші сигнали
2	Br	11,21	–	5,10	4,32-3,91 (м, 3H) + OCH	3,53		3,32 (м, 5H) + CH ₂ O	1,04	–
3	NHC ₃ H ₇ -н	10,40	6,54	5,14	3,90	4,08; 3,58		3,32 (м, 7H) + OCH ₂ + CH ₂ NH	1,12	1,61 (м, 2H) – CH ₂ ; 0,95 (т, 3H) – CH ₃
4	NHC ₃ H ₇ -і	10,64	6,52	5,25	4,08-3,92 (м, 4H) + CHO + CHNH	3,56	3,35	3,31	1,21; 1,09	–
5	NHC ₄ H ₉ -н	10,54	6,65	5,15	3,91	4,02; 3,53		3,32 (м, 7H) + OCH ₂ + CH ₂ NH	1,06	1,54 (м, 2H); 1,35 (м, 2H); 0,90 (т, 3H)
6	NHCH(CH ₃)C ₂ H ₅	10,62	6,49	5,28	3,94	4,09; 3,58	3,38	3,32	1,10	3,84 (м, 1H) – NCH; 1,63 (м, 2H) – CH ₂ CH; 1,21 (д, 3H) – CH ₃ CH; 0,92 (т, 3H) – CH ₃ CH ₂
7	NHC ₆ H ₁₃ -н	10,57	6,70	5,18	3,90	4,01; 3,52	3,32 (м, 4H) + CH ₂ NH	3,29	1,06	1,54 (м, 2H); 1,28 (м, 6H); 0,86 (т, 3H)
8	NH(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	10,14	6,32	5,18	3,92	4,13; 3,62	–	3,37 (м, 7H) + CH ₂ O + CH ₂ NH	1,15; 0,92	1,71 (м, 1H) – CH; 1,51 (м, 2H) – CH ₂ CH
9	NHCH ₂ CH=CH ₂	10,34	6,67	5,08	3,98 (м, 4H) + CH ₂ NH	4,12; 3,59	3,38	3,32	1,12	5,95 (м, 1H) – CH=C; 5,26 (д, 1H); 4,95 (д, 1H) – CH ₂ =C
10	NHC ₆ H ₁₁ -цикло	10,55	6,46 (д, 1H)	5,27	3,91	4,08; 3,54	–	3,29 (пош. с, 5H) + CH ₂ O	1,08	3,65 (м, 1H) – CHN; 1,92 (м, 2H); 1,72 (м, 2H); 1,59 (м, 1H); 1,22 (м, 5H)
11	NH(CH ₂) ₃ OH	10,61	6,42	5,17; 4,51 (т, 1H)	3,89	4,01; 3,61	3,52; 3,47	3,35	1,17	3,38 (м, 2H) – CH ₂ NH; 1,75 (м, 2H) – CH ₂
12		10,23	6,58	5,04	3,96	4,16; 3,59	–	3,37 (пош. с, 5H) + CH ₂ O	1,12	7,38 (с, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,59 (д, 1H); 4,54 (д, 2H) – CH ₂ N

Аналогічно отримують аміноспирт (6), який кристалізується із водного пропанолу-2.

Синтез 8-н-гексиламіно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантину (7). Розчин 3,6 г (0,01 моль) бромоспирту (2), 3,96 мл (0,03 моль) н-гексиламіну в суміші 50 мл води і 20 мл діоксану кип'яють 30 хв і фільтрують, охолоджують, додають 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і кристалізують із водного пропанолу-2.

Аналогічно отримують аміноспирти (8, 10, 12), які кристалізують із водного діоксану, водного пропанолу-2 і водного ацетону відповідно.

Результати та їх обговорення

За аналогією з описаним раніше методом синтезу 7-(3-арилокси-2-гідроксипропіл-1)-8-бромоксантинів [11] реакцією 8-бромо-3-метилксантину (1) [10] з ізопропoxиметилоксираном у середовищі бутанолу-1 за наявності N,N-диметилбензиламіну синтезували неописаний раніше 8-бромо-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантин (2) (схема 1).

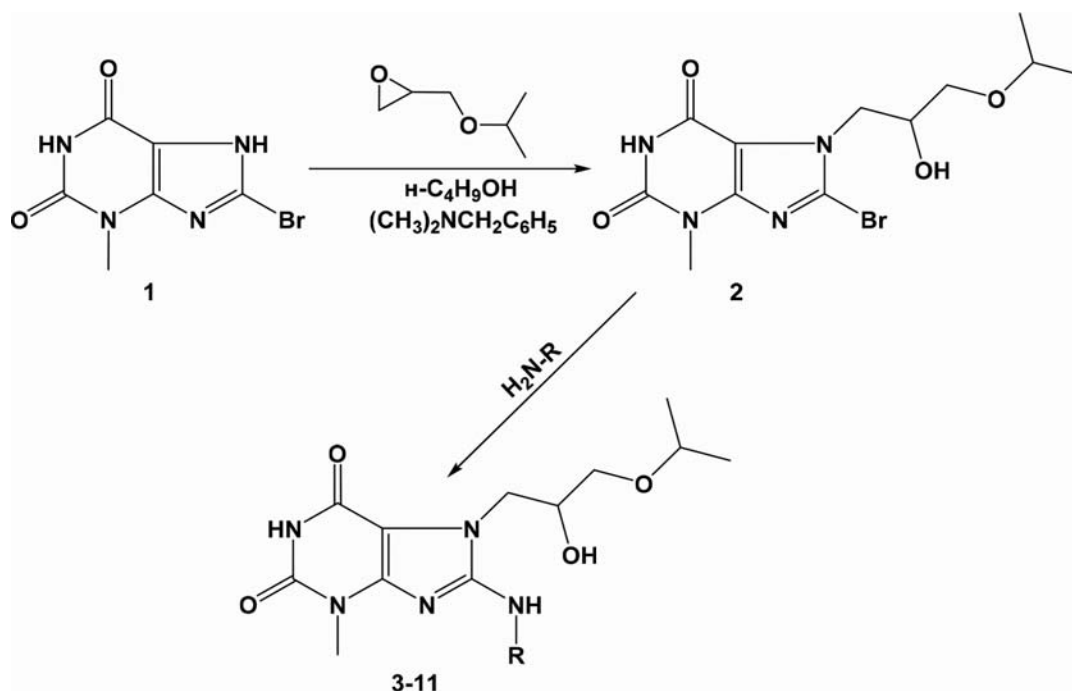
Наявність атома бром у положенні 8 дає можливість введення різноманітних O-, N-, S-вмісних замісників у молекулу ксантину, а отже, очікувати на зміну та прояв тієї чи іншої біологічної дії похідних.

Наявність замісника в положенні 7 молекули 8-бромо-3-метилксантину підтверджує факт, що бромоспирт (2), який отримали, на відміну від вихідної сполуки (1) не розчиняється при кімнатній температурі у водному розчині амоніаку, а також даними ПМР-спектроскопії (табл. 1). У спектрі ПМР бромоспирту (2) крім синглетів N₁H- та N₃CH₃-груп (11,21 м.ч. (1H), 3,32 м.ч. (3H)) зафіксували дублет протону вторинної спиртової групи при 5,1 м.ч. (1H) і дублет протонів метильних груп і-пропоксигрупи в сильному полі при 1,04 м.ч. (6H). Протони N₇CH₂- та CНО-груп зареєстрували у

спектрі у вигляді мультиплету в межах 4,32–3,91 м.ч. (3H). Сигнал протонів метилової групи, що зв'язана з атомом кисню, майже збігається із синглетом протонів N₃CH₃-групи при 3,32 м.ч. Це свідчить про будову вихідного бромоспирту (2).

Виявили, що короткочасне кип'ятіння бромоспирту (2) з первинними амінами у воді або водному діоксані призводить до утворення відповідних 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантину (3-12) (схема 1). Слід відзначити, що додавання діоксану до реакційної суміші потрібне тільки для її гомогенізації. Будова аміноспиртів 3–12 однозначно доведена на основі аналізу їх спектрів ПМР (табл. 1). Так, наприклад, у спектрі ПМР 8-н-бутиламіно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантину (5). Наявність н-бутиламіногрупи в положенні 8 молекули ксантину підтверджують такі сигнали протонів: 6,55 м.ч. (т, 1H) – NH; 3,32 м.ч. (м, 7H) – CH₂NH (збігається з сигналами протонів OCH₂- та N₃CH₃ груп); 1,54 м.ч. (м, 2H) – CH₂; 1,35 м.ч. (м, 2H) – CH₂; 0,95 м.ч. (т, 2H) – CH₃. Урацилову частину молекули характеризують синглети протонів N₁H та N₃CH₃ груп при 10,48 м.ч. (1H) та 3,32 м.ч. (3H). Протони і-пропільної групи, що зв'язана з атомом кисню, резонують у вигляді мультиплету при 3,57 м.ч. (м, 1H) – CH і дублету при 1,11 м.ч. (д, 6H) – C(CH₃)₂. Протон гідроксигрупи N₇-пропільного залишку зареєстрували у вигляді дублету при 5,19 м.ч. У спектрі також зафіксували два мультиплети, що зумовлені наявністю хірального атома карбону пропільного залишку при 4,02 м.ч. (1H) – OCH та 3,91 м.ч. (2H) – N₇CH₂. У ПМР-спектрах інших 8-амінозаміщених похідних (3, 4, 6–12) зареєстрували сигнали протонів усіх угруповань атомів, а їхнє розташування, форма сигналів та інтенсивність відповідають будові.

Схема 1



Висновки

Розробили доступні лабораторні методи синтезу 8-аміно-7-(2-гідрокси-3-і-пропоксипропіл-1)-3-метилксантинів – потенційних біоактивних сполук, а також зручних синтонів для наступних синтетичних досліджень. Будова синтезованих сполук доведена даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

Список літератури

- Синтез та біологічні властивості 8-амінозаміщених 7-β-гідрокси-γ-(3-метилфенокси)пропіл-3-метилксантину / О.С. Шкода, М.І. Романенко, І.Б. Самура, Б.А. Самура, О.Ю. Сапронова // Вісник фармації. – 2007. – №1(49). – С. 3–8.
- Синтез та фармакологічна дія 8-амінопохідних 7-β-гідрокси-γ-(о-метилфенокси)пропіл-3-метилксантину / О.С. Шкода, М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №1. – С. 36–40.
- Гипоглицеридемическая активность 8-г-7-(2-гидрокси-3-изопрокси)пропил-3-метилксантинов / А.А. Остапенко, И.М. Белаи, Н.И. Романенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №2. – С. 9–12.
- 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 // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №2. – С. 41–44.
- Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-ілденгідразинопохідних 7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропілксантинів / О.Ю. Черчесова, М.І. Романенко, О.О. Мартинюк та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №3. – С. 90–94.
- Czarnecki R. Antianaphylactic and antiasthmatic properties of new piperazinyl 7-(β-hydroxypropyl)theophylline derivatives in guinea pigs / R. Czarnecki, T. Librowski, M. Pawlowski // Pol. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 53. – P. 131–136.
- Danila G. Researches on pharmacological properties of some new xanthine derivatives / G. Danila, L. Profire, M. Costuleanu // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2000. – Vol. 104. – №4. – P. 131–136.
- New theophylline derivatives with potential pharmacological activity / L. Profire, V. Sunel, D. Lupascu et al. // Farmacia. – 2010. – Vol. 58. – №2. – P. 170–176.
- Danila G. Xanthine derivative compounds potential activity in inflammatory process / G. Danila, L. Profire, M. Costuleanu // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2002. – Vol. 107. – №2. – P. 391–396.
- Синтез 8-бромо-7-β-гідрокси-γ-(4'-хлорофенокси)пропілксантинів і вивчення їх реакцій з діамінами та амінокислотами / М.І. Романенко, О.Ю. Черчесова, О.О. Мартинюк, Д.Г. Іванченко // Запорізький медичний журнал. – 2011. – Т. 13. – №1. – С. 90–93.
- Синтез, спектральні та стереохімічні властивості бензилденгідразидів 7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропілтеofilinil-8-тіооцтової кислоти / М.І. Романенко, О.Ю. Черчесова, О.О. Мартинюк та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №1. – С. 63–68.
- Shkoda, O. S., Romanenko, M. I., Samura, I. B., Samura, B. A., & Sapronova, A. Yu. (2007) Syntez ta biolohichni vlastyosti 8-aminozamishchenykh 7-β-hidroksy-γ-(3-metylfenok-si) propil-3-metyl ksantynu [The synthesis and biological properties of 8-aminosubstituted of 7-β-hydroxy-γ-(3'-methylphenoxypropyl)-3-methylxanthine]. *Visnyk farmatsii*, 1, 3–8. [in Ukrainian].
- Shkoda, O. S., Romanenko, M. I., Ivanchenko, D. H., Samura, B. B., Samura, I. B., Samura, B. A., et al. (2007) [Synthesis and pharmacological action of 8-aminosubstituted of 7-β-hydroxy-γ-(o-methylphenoxy)-propyl-3-methylxanthine]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 1, 36–40. [in Ukrainian].
- Ostapenko, A. O., Belaj, I. M., Romanenko, N. I. (2011) Gipogliceridemicheskaya aktivnost' 8-r-7-(2-gidroksi-3-izoproksi)propil-3-metilksantinov [Hypoglyceridemic activity of 8-R-7-(2-hydroxyisopropoxy)propyl-3-methylxanthines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 9–12. [in Ukrainian].
- Cherchesova, A. Yu., Romanenko, M. I., Samura, A. B., & Taran, A. V. (2011) Syntez i vyvchennia diuretychnoi dii pokhidnykh 7-β-hidroksy-γ-(4-khlorofenoksy)propil-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis and study of the diuretic action of 7-β-hydroxy-γ-(4'-chlorophenoxy)propyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 41–44. [in Ukrainian].
- Cherchesova, A. Yu., Romanenko, M. I., Martyniuk, O. A., Kremzer, A. A., Samura, B. A., & Taran, A. V. (2011) Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyosti 8-ilidenhidrazynopokhidnykh 7-β-hidroksy-γ-(p-khlorofenoksy)propilksantyniv [Synthesis, physical, chemical and biological properties of ilidenhydrazynoderivatives of 8-7-β-hydroxy-γ-(p-hlorofenoxy)propylxanthines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3, 90–94. [in Ukrainian].
- Czarnecki, R., Librowski, T., & Pawlowski, M. (2001) Antianaphylactic and antiasthmatic properties of new piperazinyl 7-(β-hydroxypropyl)theophylline derivatives in guinea pigs. *Pol. J. Pharmacol.*, 53, P. 131–136.
- Danila, G., Profire, L., & Costuleanu, M. (2000) Researches on pharmacological properties of some new xanthine derivatives. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 104(4), 131–136.
- Profire, L., Sunel, V., Lupascu, D., Baican, M. C., Bibire, N., & Vasile, C. (2010) New theophylline derivatives with potential pharmacological activity. *Farmacia*, 58(2), 170–176.
- Danila, G., Profire, L., & Costuleanu, M. (2002) Xanthine derivative compounds potential activity in inflammatory process. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 107(2), 391–396.
- Romanenko, M. I., Cherchesova, A. Yu., Martyniuk, O. A., Ivanchenko, D. G. (2011) Syntez 8-bromo-7-β-hidroksy-γ-(4'-khlorofenoksy)propilksantyniv i vyvchennia yikh reaktsii z diaminamy ta aminokyslotamy [Synthesis of 8-bromo-7-β-hydroxy-γ-(4'-chlorophenoxy)propylxanthines and studying their reactions with diamines and amino acids]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 13(1), 90–93. [in Ukrainian].
- Romanenko, M. I., Cherchesova, A. Yu., Martyniuk, O. A., Riabytskyi, O. B., Vasiuk, S. A., & Korzhova, A. S. (2013) Syntez, spektralni ta stereokhimichni vlastyosti benzyldenhidrazydiv 7-β-hidroksy-γ-(p-khlorofenoksy)propilteofilinil-8-tiootstovoi kysloty [Synthesis, spectral and stereochemical properties of 7-β-hydroxy-γ-(p-chlorophenoxy)propyl-theophyllinyl-8-thioacetic acid benzylden hydrazides]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 63–68. [in Ukrainian].

References

- Shkoda, O. S., Romanenko, M. I., Samura, I. B., Samura, B. A., & Sapronova, A. Yu. (2007) Syntez ta biolohichni vlastyosti 8-aminozamishchenykh 7-β-hidroksy-γ-(3-metylfenok-si) propil-3-metyl ksantynu [The synthesis and biological properties of 8-aminosubstituted of 7-β-hydroxy-γ-(3'-methylphenoxypropyl)-3-methylxanthine]. *Visnyk farmatsii*, 1, 3–8. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Романенко М.І., д. фарм. н., професор каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.
Назаренко М.В., асистент каф. загальної хімії, Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського.
Іванченко Д.Г., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Пахомова О.О., аспірант каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Черчесова О.Ю., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 02.06.2014 р.



Г. П. Смойловська¹, О. В. Мазулін¹, О. М. Светашов²

Бактеріостатична активність ефірних олій деяких представників секції *Millefolium Koch.* роду *Achillea L.*

¹Запорізький державний медичний університет,

²КУ «Запорізький обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» ЗОР

Ключові слова: деревій,
бактеріостатична активність,
ефірні олії, газова хромато-
мас-спектрометрія.

Фармакологічна активність фітопрепаратів пов'язана з тим, що вони містять комплекс біологічно активних речовин, насамперед ефірних олій, які здатні пригнічувати ріст багатьох видів мікроорганізмів, грибів, вірусів. З метою визначення бактеріостатичної активності ефірних олій деревію майже звичайного і щетинистого вивчили їхні фізико-хімічні показники, виконали ідентифікацію та аналіз кількісного вмісту складу компонентів методом газової хромато-мас-спектрометрії. У складі ефірної олії *Achillea setacea* Walds. et Kit. ідентифікували 63 речовини, *Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka – 57. Наступні бактеріостатичні дослідження ефірних олій свідчили про їхню виражену бактеріостатичну активність щодо *Staphylococcus aureus*, мікст-флори 1, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, що пов'язано з переважанням у складі ефірних олій похідних азулену.

Бактериостатическая активность эфирных масел некоторых представителей секции *Millefolium Koch.* рода *Achillea L.*

Г. П. Смойловская, А. В. Мазулин, О. М. Светашов

Фармакологическая активность фитопрепаратов связана с наличием в их составе комплекса биологически активных веществ, прежде всего эфирных масел, которые способны подавлять рост многих видов микроорганизмов, грибов, вирусов. С целью определения бактериостатической активности эфирных масел тысячелистника субобыкновенного и тысячелистника щетинистого изучены их физико-химические показатели, проведена идентификация и анализ количественного содержания состава компонентов методом газовой хромато-мас-спектрометрии. В составе эфирного масла *Achillea setacea* Walds. et Kit. идентифицировали 63 вещества, *Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka – 57. Последующие бактериостатические исследования эфирных масел свидетельствовали об их выраженной бактериостатической активности по отношению к *Staphylococcus aureus*, микст-флоре 1, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, что связано с преобладанием в составе эфирных масел производных азулена.

Ключевые слова: тысячелистник, бактериостатическая активность, эфирные масла, газовая хромато-мас-спектрометрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 40–45

The bacteriostatic activity of essential oils for some specimen *Millefolium Koch.* genus *Achillea L.*

G. P. Smoilovskaya, A. V. Mazulin, O. M. Svetashov

Pharmacologic effect of herbal drugs is associated with the availability in its composition the complex of biologically active substances, particularly, the essential oils, which are capable to suppress the multiplication of many microorganisms, fungi, viruses.

Aim. To determine the bacteriostatic activity of essential oils of *Millefolium subvulgare* and *Millefolium setaceum* have been studied physic – chemical characters, identification and quantitative content of constituents of the essential oils obtained has been carried out by gas chromatography mass-spectrometry.

Methods and results. It has been identified in the composition of the essential oil from *Achillea setacea* Waldst. et Kit 63 substances, 57 substances for *Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka, azulene derivatives were predominant. The subsequent bacteriostatic studies for essential oils revealed their pronounced bacteriostatic activity for *Staphylococcus aureus*, mixt- flore 1, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*.

Conclusion. The essential oil from *Millefolium subvulgare* demonstrated the more intensive activity associated with the predominance of azulene derivatives.

Key words: *Achillea*, Bacteriostatic Activity, Essential Oils, Gas Chromatography-mass Spectrometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 40–45

В Україні росте майже 30 видів деревію, що належать до чотирьох секцій, із них секція *Millefolium* (Mill.) Koch. – найбільш різноманітна. Це пов'язано з високою гібридизацією та поліморфністю підроду. Для нього характерні перехідні філогенетичні форми та рослини з різними рівнями плоідності навіть у межах виду. У нашій країні секція має найбільшу кількість представників і включає 11 видів, зокрема деревій звичайний (*Achillea millefolium* L.), д. майже звичайний (*A. submillefolium* Klok. et Krytzka), д. щетинистий (*A. setacea* Waldst. et Kit.) тощо [8,10,11].

Деревій звичайний зареєстрований як офіційна рослина в різних країнах світу. Розповсюджений у Північній, Середній Європі, Північній Америці. В Україні трапляється рідко, переважно в українських Карпатах і західних областях, часто утворює змішані популяції з деревієм майже звичайним, займаючи одні й ті самі екологічні ніші, до того ж часто не відрізняючись морфологічно [12].

Деревій майже звичайний – багаторічна трав'яниста рослина 50–90 см заввишки. Стебла прямостоячі, округлі, тонко борозенчасті, здерев'янілі біля основи. Вся

рослина опушена тонкими м'якими волосками. Листочки в обрисі продовгувато-ланцетні, двічі або тричі перисторозсічені. Кошки нечисленні, зібрані в пухкі, складні щитки. Листочки обгортки рослини продовгувато-яйцеподібні, кілеваті зі світло-бурою плівчатою каймою по краях. Листочки оцвітини ланцетні, плівчасті, на верхівці війчасті з розсіяними крапчастими залозками на поверхні. Язички крайових квіток поперечно-овальні із трьома зубчиками, білі, 4–5 мм завдовжки, 2–3 мм завширшки. Серединні квітки двостатеві, із дволопатевою приймочкою, п'ятьма тичинками та п'ятьма зубчиками, 3,5–4,5 мм завдовжки, 1 мм завширшки. Зав'язь нижня, плід продовгувато-клиноподібна сім'янка. Цвіте рослина в липні – серпні [8].

Деревій щетинистий – багаторічна трав'яниста рослина, сірувата від опушення, 40–70 см заввишки. Стебла прямостоячі або від основи висхідні. У пазухах верхніх і середніх стеблових листків знаходяться вкорочені пагони. Уся рослина густо опушена дуже довгими тонкими м'якими білими волосками. Квітки дуже дрібні, зібрані у дрібні кошки, котрі утворюють пухкі складні щитки. Листочки обгортки продовгувато-яйцеподібні, блідо забарвлені із блідо-бурою каймою, опушені. Крайові квітки поперечно-овальні або майже округлі із трьома зубчиками, жовтувато-білі, 2–2,5 мм завдовжки, 1–1,5 мм завширшки. Серединні квітки трубчасті, двостатеві, 1,5–3 мм завдовжки, 1 мм завширшки. Сім'янки продовгуваті зворотно-яйцеподібні [8].

Багато видів роду *Achillea L.* широко використовуються в науковій і народній медицині як протизапальні, репаративні, антибактеріальні засоби для лікування ран, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, у стоматології та гінекології. Найновіші дослідження показали, що застосування препаратів із різних видів деревію дає гарні результати в терапії пієлонефриту, дерматитів, екзем, опіків. Фармакологічна активність цих фітопрепаратів пов'язана з наявністю в їхньому складі комплексу біологічно активних речовин, насамперед ефірних олій [7].

Біологічна активність ефірних олій різних видів має багато спільного. Їхні компоненти виявляють бактеріостатичну активність, інтенсивність якої різна та залежить від структури конкретної сполуки. Дія ефірних олій як антисептичних засобів не зменшується при багаторазовому застосуванні, а у мікроорганізмів не виробляється стійкість до них. Це зумовлено здатністю ефірних олій порушувати структуру цитоплазматичних мембран та аеробне дихання мікроорганізмів, що призводить до блокування синтезу необхідних органічних сполук [4,5].

Серед компонентів ефірних олій найбільший практичний інтерес викликають похідні терпенів, що у комплексі з іншими складовими здатні пригнічувати або запобігати росту майже всіх видів мікроорганізмів, вібріонів, багатьох видів грибів, найпростіших і вірусів [7,12].

Мета роботи

Вивчення вмісту та фізико-хімічних показників якості ефірних олій у траві двох видів деревію секції *Millefolium (Mill.) Koch.* і дослідження їхнього якісного складу та бактеріостатичної активності.

Матеріали і методи дослідження

Рослинну сировину деревію майже звичайного та деревію щетинистого заготовили в період масового цвітіння на півдні України (червень – липень). Траву сушили в сушильній шафі при температурі не більше ніж 35°C. Ефірні олії виділяли методом гідродистилляції з повітряно-сухої сировини, яку подрібноли до діаметра частинок 0,1–0,15 см. Вміст ефірної олії обчислювали в об'ємно-вагових відсотках, перераховуючи на абсолютно суху сировину, після чого визначали фізико-хімічні показники олій [1–3].

Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту складу компонентів ефірних олій виконали методом хромато-мас-спектрометрії [3,11]. Аналіз здійснили на хроматографі Agilent Technology 6890N із мас-спектрометричним детектором 5973N, котрий адаптований для роботи з капілярними колонками у запрограмованому режимі, в поєднанні з комп'ютером. Колонка кварцова, капілярна HP-5MS. Температура термостату – 50°C у запрограмованому режимі 3°C/хв до 220°C, газ-носіє – гелій. Температура детектора та випарювача – 250°C. Швидкість потоку газу-носія – 1 мл/хв.

Компоненти ефірних олій ідентифікували за результатами порівняння мас-спектрів речовин, які виділили у процесі хроматографування, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02 (більш ніж 174 000 речовин).

Бактеріостатичну активність серій ефірних олій деревію майже звичайного та деревію щетинистого вивчали бактеріологічним методом до клінічних і музейних штамів бактерій. Дослідження виконали якісним методом за допомогою паперових дисків, що просочені ефірною олією. У дослідній роботі використовували музейні штами бактерій, а також збудники, котрі виділені з клінічного матеріалу від хворих та ідентифіковані за морфологічними та патогенними ознаками.

Стерильні паперові диски змочували в ефірній олії згідно з нормами та поміщали в чашки Петрі, засіяні культурами бактерій на спеціальні селективні середовища Бейлі та «шоколадний агар». Через 24–48 год інкубації у термостаті при 36,7°C оцінювали результати за утворенням зон затримки росту бактерій [6].

Результати та їх обговорення

Ефірні олії з трави видів роду *Achillea L.* мають рідку консистенцію, від жовтуватого до зеленкувато-синього кольору, добре розчиняються у спирті етиловому, жирних оліях, малорозчинні у воді. Попереднє дослідження полягало у визначенні характерних фізико-хімічних констант за методиками Державної фармакопеї України (табл. 1).

Таблиця 1

**Фізико-хімічні показники ефірних олій
із трави *Achillea setacea* Waldst.
et Kit., *A. submillefolium* Klok. et Krytzka, ($\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$), $\mu=6$**

Фізико-хімічні показники	<i>Achillea setacea</i> Waldst. et Kit.	<i>Achillea</i> <i>submillefolium</i> Klok. et Krytzka
Густина (ρ^{20})	0,9120±0,0382	0,9108±0,0335
Показник заломлення (n_D^{20})	1,4810±0,0105	1,4820±0,0106
Кислотне число (I_A)	1,65±0,09	1,60±0,10
Число омилення (I_S)	23,89±1,09	23,15±1,20
Ефірне число (I_E)	22,24±1,10	21,55±1,20
Гідроксильне число (I_{OH})	69,35±2,21	68,22±2,19

Накопичення ефірної олії у траві д. щетинистого становило від 2,00±0,03% до 2,50±0,03%. Нижчим було її накопичення у траві д. майже звичайного – 2,00±0,06% до 2,45±0,03%.

Компонентний склад ефірних олій *Achillea setacea* Waldst. et Kit., *A. submillefolium* Klok. et Krytzka досліджували за методикою ХМС на мікрокапілярних колонках. У складі ефірної олії деревію щетинистого ідентифікували 63 речовини із вмістом більш ніж 0,1%, що становило 85,10% від загальної кількості (табл. 2, рис. 1).

Таблиця 2

**Компонентний склад ефірної олії з трави
Achillea setacea Waldst. et Kit., *A. submillefolium*
Klok. et Krytzka, ($\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$), $\mu=6$**

Сполука	<i>Achillea setacea</i> Waldst. et Kit.	<i>Achillea</i> <i>submillefolium</i> Klok. et Krytzka
α-туйєн	0,67±0,05	-
α-пінен	0,23±0,02	0,76±0,06
Камфен	0,37±0,03	0,17±0,01
Сабінен	0,27±0,02	1,27±0,11
β-пінен	0,12±0,01	1,68±0,15
1-октен-3-ол	0,10±0,01	-
Мірцен	-	0,57±0,04
Йомоги-спирт	0,54±0,04	-
α-феландрен	0,10±0,01	-
α-терпінен	0,37±0,03	0,28±0,02
п-цимол	1,79±0,12	0,87±0,06
1,8-цинеол	8,27±0,73	14,96±1,15
γ-терпінен	0,51±0,04	0,60±0,05
Артемізія-кетон	4,37±0,34	-
Артемізія-спирт	0,21±0,02	-
Терпінолен	0,20±0,01	0,16±0,01
Ліналоол	0,16±0,01	0,72±0,05
β-туйон	0,12±0,01	-
Цис-п-мент-2-єн-1-ол	0,25±0,02	0,17±0,01
4-ацетил-1-метил-циклогексан	0,15±0,01	-
Транс-п-мент-2-єн-1-ол	0,29±0,02	0,86±0,06
Камфора	1,60±0,11	3,42±0,30
п-мента-1,5-диєн-8-ол	0,15±0,02	-
Сабіна-кетон	0,15±0,01	0,25±0,02
Цис-хризантемо	0,26±0,02	0,22±0,02
Борнеол	8,06±0,52	0,43±0,03

Продовження таблиці 2

Сполука	<i>Achillea setacea</i> Waldst. et Kit.	<i>Achillea</i> <i>submillefolium</i> Klok. et Krytzka
Терпінен-4-ол	4,65±0,35	4,40±0,31
α-терпінеол	1,57±0,12	4,36±0,30
Міртенол	-	0,26±0,02
Піперитол	0,11±0,01	-
Монотерпеновий спирт	0,10±0,01	0,26±0,03
Фрагранол	0,30±0,02	-
Цис-карвеол	0,13±0,01	0,16±0,01
Карвон	0,12±0,01	-
Піперитон	1,58±0,10	-
Хризантеїлацетат	-	0,46±0,03
Туйєн-2-іл-ацетат	-	0,60±0,04
Борнілацетат	0,82±0,06	0,65±0,05
Сабінілацетат	-	5,02±0,38
Тимол	0,27±0,02	4,31±0,33
Карвакрол	0,34±0,03	0,64±0,05
п-мента-1,4-диєн-7-ол ацетат	0,19±0,02	-
Ліратилпропіонат	0,16±0,01	-
Евгенол	0,35±0,03	0,22±0,02
α-кубенен	-	0,16±0,01
β-бурбонен	-	0,16±0,01
β-елемен	-	0,34±0,03
Цис-жасмон	0,35±0,03	0,14±0,01
Каріофілен	0,26±0,02	3,59±0,29
Гумулен	-	0,55±0,05
Аромадендрен	-	0,31±0,03
γ-кадінен	0,13±0,01	-
Гермакрен D	0,38±0,02	4,21±0,35
β-селінен	-	0,23±0,02
α-агарофуран	1,65±0,12	0,33±0,03
Гермакрен A	-	0,17±0,01
Зінгіберен	0,23±0,02	-
α-аморфен	-	0,38±0,03
δ-кадінен	0,21±0,02	1,44±0,11
α-калакорен	0,17±0,01	0,17±0,02
Елемол	0,81±0,05	0,23±0,02
Бісаболеноксид	0,44±0,04	-
Нерол ідол	-	2,38±0,19
Спатуленол	0,61±0,05	0,98±0,08
Каріофіленоксид	0,72±0,06	2,68±0,22
Вірідіфлорол	-	1,62±0,13
Сальвіаль-4(14)-єн-1-он	0,21±0,02	0,19±0,02
Зінгіберенол	0,11±0,01	0,65±0,05
γ-евдесмол	-	1,19±0,09
Фарнезол	6,25±0,41	-
α-кадінол	-	1,16±0,10
β-евдесмол	36,72±2,31	4,58±0,40
α-евдесмол	6,06 ± 0,16	7,62±0,72
8-єпі-α-бісаболол	0,44±0,03	-
α-бісаболол	0,13±0,01	0,69±0,05
Хамазулен	1,18±0,47	2,22±0,19
γ-костол	0,10±0,01	-
6-(1,5-диметил-4 гексеніл)-3-метил-2-циклогексен-1-он	-	7,48±0,58
Фарнезілацетат	0,16±0,01	-
Гексагідро-фарнезілацетат	0,13±0,01	-

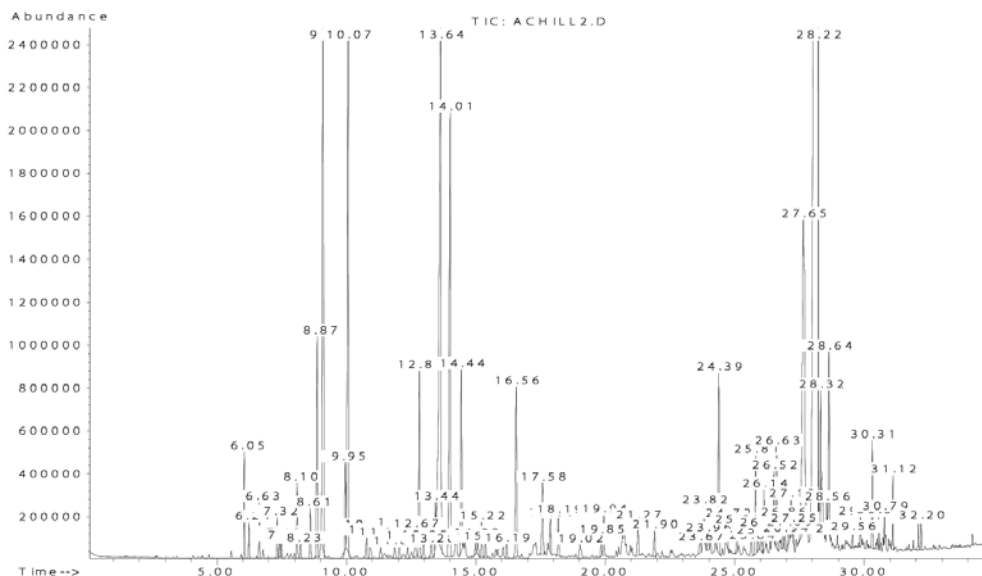


Рис. 1. Хроматограма, яку отримали протягом хромато-мас-спектрометричного дослідження ефірної олії з трави *Achillea setacea* Waldst. et Kit.

У найбільших концентраціях у сировині наявні 1,8-цинеол (8,27±0,73%), артемізіа-кетон (4,37±0,34%), борнеол (8,06±0,52%), терпінен-4-ол (4,65±0,35%), фарнезол (6,25±0,41%), β-евдесмол (36,72±2,31%), α-евдесмол (6,06±0,16%).

В ефірній олії деревію майже звичайного ідентифікували та визначили вміст 57 речовин, що становило 77,03% від їхньої загальної кількості (табл. 2, рис. 2). У найбільших концентраціях сировина містила 1,8-цинеол (14,96±1,15%), терпінен-4-ол (4,40±0,31%), камфору (3,42±0,30%), α-терпінеол (4,36±0,30%), сабінілацетат (5,02±0,38%), тимол (4,31±0,33%), каріофілен (3,59±0,29%), гермакрен D (4,21±0,35%), неролідол (2,38±0,19%), каріофіленоксид (2,68±0,22%), 6-(1,5-диметил-4-гексеніл)-3-метил-2-циклогексен-1-

он (7,48±0,56%), хамазулен (2,22±0,19%), β-евдесмол (4,58±0,40%).

Протягом бактеріостатичних досліджень виявили, що ефірна олія деревію майже звичайного мала виражену бактеріостатичну дію на штами бактерій *Staphylococcus aureus* та мікст-флору 1. Зони затримки росту мікроорганізмів були в інтервалі 9,0±1,9 та 9,0±3,0 мм (табл. 3).

Децю нижчу бактеріостатичну активність виявили до таких штамів бактерій, як *Pseudomonas aeruginosa* із зоною затримки росту 8,0±0,5 мм, *Streptococcus pyogenes* (клін.), де зона затримки росту становила 8,0±1,4 мм, та *Escherichia coli* (ATCC-25922) із зоною затримки росту 7,0±1,4 мм.

Помірні зони затримки росту встановили серед таких культур бактерій, як *Staphylococcus haemolyticus* (клін.),

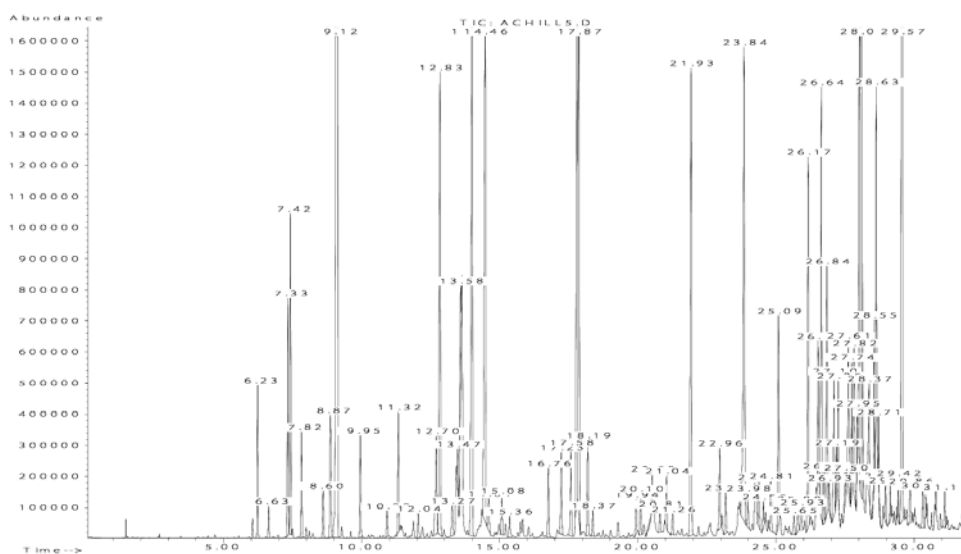


Рис. 2. Хроматограма, яку отримали протягом хромато-мас-спектрометричного дослідження ефірної олії з трави *Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka.

Таблиця 3
Показники бактеріостатичної активності ефірної олії дерев'яно майже звичайного та д. щетинистого на клінічних і музейних штаммах бактерій

Досліджувані штами	Показник зони затримки росту, мм		
	Дерев'яно майже звичайний	Дерев'яно щетинистий	Контроль
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC-25923)	9,0±1,9	5,0±1,9	0
<i>Escherichia coli</i> (ATCC-25922)	7,0±1,4	6,0±1,3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC-7853)	8,0±0,5	0	0
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC-6633)	0	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (клін.)	0	0	0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (клін.)	4,0±1,5	7,0±0,5	0
<i>Streptococcus pyogenes</i> (клін.)	8,0±1,4	8,0±1,8	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (клін.)	0	0	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (клін.)	3,0±0,8	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i> (клін.)	0	0	0
Мікст-флора 1 (<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	9,0±3,0	9,0±3,5	0
Мікст-флора 2 (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i>)	4,0±5,0	5,0±1,0	0

Neisseria gonorrhoeae (клін.) і мікст-флори 2, де зони затримки росту становили 4,0±1,5 мм, 3,0±0,8 мм та 4,0±5,0 мм відповідно.

Бактеріостатична дія ефірної олії дерев'яно щетинистого дещо менша та найбільш виражена для мікст-флори 1 (9,0±3,5 мм), *Streptococcus pyogenes* клін. (8,0±1,8 мм) та *Staphylococcus haemolyticus* клін. (7,0±0,5 мм). Помірні зони затримки росту характерні для *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), мікст-флори 2 – 6,0±1,3 мм, 5,0±1,9 мм, 5,0±1,0 мм відповідно.

Ефірні олії, котрі досліджували, не виявляли активності до *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*.

Висновки

1. Дослідили вміст, фізико-хімічні показники ефірної олії дерев'яно майже звичайного та дерев'яно щетинистого. Накопичення ефірної олії у траві д. щетинистого становило до 2,50±0,03%, у траві д. майже звичайного – до 2,45±0,03%.

2. Ідентифікували та визначили кількісний вміст складу компонентів ефірних олій методом хромато-мас-спектрометрії. У складі ефірної олії *Achillea setacea* Waldst. et Kit. ідентифікували 63 речовини, *Achillea submillefolium* Klok. et Krytzka – 57 речовин, серед них переважають похідні азуленів.

3. Ефірна олія д. майже звичайного виявляє виражену бактеріостатичну активність до *Staphylococcus aureus*, мікст-флори 1, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* та більш активна у порівнянні з ефірною олією д. щетинистого, що пов'язано з більшим вмістом похідних азуленів.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РИРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РИРЕГ, 2004. – 520 с.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. Круглов Д.С. Исследование специфической активности некоторых растительных экстрактов / Д.С. Круглов, М.А. Ханина, О.В. Третьякова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 5. – С. 50–51.
5. Кумышева Л.А. Противовоспалительная и антибактериальная активность некоторых лекарственных растений и их сборов – перспективных мукозопротекторов / Л.А. Кумышева // Растительные ресурсы. – 2009. – № 1. – С. 126–137.
6. Медицинские лабораторные технологии : справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Интермедика, 2002. – Т. 2. – 600 с.
7. Могирьова Л.А. Пошук нових біологічно активних речовин рослинного походження з антимікробною дією / Л.А. Могирьова // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 3. – С. 61–70.

8. Тысячелистники / К.М. Сытник, А.Ф. Андрощук, М.В. Клоков и др. – К. : Наук. думка, 1984. – 272 с.
9. Черногород Л.Б. Эфирные масла видов рода *Achillea* (Asteraceae), содержащие фразанол / Л.Б. Черногород, Б.А. Виноградов // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42. – № 2. – С. 61–68.
10. Chemotypes in *Achillea collina* based on sesquiterpene lactone profile / M. Todorova, A. Trendafilova, B. Mikhova et al. // Phytochemistry. – 2007. – Vol. 68. – № 13. – P. 1722–1730.
11. Ehrendorfer F. Multidisciplinary studies on *Achillea sensu lato* (Compositae – Anthemideae): new data on systematics and phylogeography / F. Ehrendorfer, Y.-P. Guo // Willdenowia. – 2006. – Vol. 36. – P. 69–87.
12. Sesquiterpenes and Flavonoid Aglycones from a Hungarian Taxon of the *Achillea millefolium* Group / S. Glasla, P. Mujcaci, I. Werner et al. // Z. Naturforsch. – 2002. – Vol. 57. – № 11–12. – P. 976–982.

References

1. (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREKH [in Ukrainian].
2. (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 1 [State Pharmacopoeia of Ukraine. Addition 1]*. Kharkiv: RIREKH [in Ukrainian].
3. (2008) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2 [State Pharmacopoeia of Ukraine. Addition 2]*. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Naukovo-ekspertnyi tsentr" [in Ukrainian].

4. Kruglov, D. S., Khanina, M. A., & Tretiakova, O. V. (2006). Issledovanie specificheskoy aktivnosti nekotorykh rastitelnykh e'kstraktov [Research of specific activity of some vegetative extracts]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 5, 50–51 [in Russian].
5. Kumysheva, L. A. (2009). Protivovospalitelnaia i antibakterialnaia aktivnost nekotorykh lekarstvennykh rastenii i ikh sborov – perspektivnykh mukozoprotektorov [Anti-inflammatory and antimicrobial activity of some medicinal plants and infusions as prospective mucosoprotectors]. *Rastitelnye resursy*, 1, 126–137 [in Russian].
6. Karpishhenko, A. I. (Eds.) (2002). *Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical Laboratory Technology]* Saint Petersburg: Intermedika [in Russian].
7. Mohyrova, L. A. (2004). Poshuk novykh biolohichno aktivnykh rehovyn roslynnoho pokhodzhennia z antymicrobnoiu diieiu [Search for new biologically active substances from medicinal plants with antimicrobial effect]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 61–70 [in Ukrainian].
8. Sytnik, K. V., Androshhuk, A. F., Klokov, M. V. Krickaia, L. I., Lebedeva, T. S., Ziman, S. N., et al. (1984). *Tysyachelistniki [Yarrows]*. Kyiv: Naukova Dumka [in Russian].
9. Chernogorod, L. B., & Vinogradov, B. A. (2006). E'firnye masla vidov roda Achillea (Asteraceae), sodержashhie fragranol [Essential oils of genus Achillea (Asteraceae) species containing fragranol]. *Rastitelnye resursy*, 2(42), 61–68 [in Russian].
10. Todorova, M., Trendafilova, A., Mikhova, B., Vitkova, A., & Duddeck, H. (2007). Chemotypes in Achillea collina based on sesquiterpene lactone profile. *Phytochemistry*, 68(13), 1722–1730.
11. Ehrendorfer, F., & Guo, Y. (2006). Multidisciplinary studies on Achillea sensu lato (Compositae-Anthemideae): new data on systematics and phylogeography. *Willdenowia*, 36(1), 69.
12. Glasla, S., Mucaji, P., Werner, I., Presser, A., & Jurenitsch, J. (2002). Sesquiterpenes and Flavonoid Aglycones from a Hungarian Taxon of the Achillea millefolium Group. *Z. Naturforsch*, 11–12(57), 976–982.

Відомості про авторів:

Смойловська Г.П., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: smoilovskaj@ukr.net.

Мазулін О.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Светашов О.М., зав. клінічно-діагностичної лабораторії №2, КУ «Запорізький обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» ЗОР.

Надійшла в редакцію 31.03.2014 р.



С. Г. Мусієнко, В. С. Кисличенко

Мікроскопічні ознаки сировини лавра благородного

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: лавр,
мікроскопічні ознаки, пагони рослин,
листя рослин.

Своєчасним завданням фармації є продовження досліджень популярної лікарської рослинної сировини – лавра благородного – для корекції аспектів її застосування. З метою встановлення діагностичних мікроскопічних рис вивчили анатомічну будову пагонів і листя лавра благородного за відомими мікротехнічними методиками. Встановили, що пагони мали розсіяно-судинний тип ксилеми з частими однорядними сердцевинними променями, у флоємній частині є ефіроолійні вмістища, листя гіпостоматичне, дорзивентрального типу будови, епідерма з частими продихами аномоцитного типу, центральна жилка та черешок однопучкові. Це засвідчило, що діагностичними рисами будови пагона стали тип і локалізація ефіроолійних вмістищ, тип ксилеми, характер розміщення сердцевинних променів, а листя – відсутність опушення, тип листової пластинки, характер розміщення продихів.

Микроскопические признаки сырья лавра благородного

С. Г. Мусиенко, В. С. Кисличенко

Своевременной задачей фармации является продолжение исследований популярного лекарственного растительного сырья – лавра благородного – для коррекции аспектов его применения. С целью установления диагностических микроскопических черт изучено анатомическое строение побегов и листьев лавра благородного с использованием известных микротехнических методик. Установлено, что побеги имели рассеянно-сосудистый тип ксилемы с частыми однорядными сердцевинными лучами, в флоэмной части расположены эфиромасличные вместилища, лист гипостоматический, дорзивентрального типа строения, эпидерма с частыми устьицами аномоцитного типа, центральная жилка и черешок однопучковые. Это свидетельствовало, что диагностическими чертами строения побега являются тип и локализация эфиромасличных вместилищ, тип ксилемы, характер расположения сердцевинных лучей, а листьев – отсутствие опушения, тип листовой пластинки, характер расположения устьиц.

Ключевые слова: лавр, микроскопические признаки, побеги растений, лист растений.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 46–48

Microscopic features of raw materials of *Laurus nobilis* L.

S. G. Musienko, V. S. Kislichenko

Aim. The urgent task of contemporary pharmacy is the continuation of studies of popular medicinal plants' raw materials, for example, laurel, for further adjustment of its application. To establish diagnostic microscopic features the anatomic structure of laurel shoots and leaves has been studied using well-known micro technical techniques.

Methods and results. It has been established that shoots had absently vascular type of xylem with frequent single-row pith rays, and etheric oil receptacles are located in phloem part, the leaf is hypostomatic with dorsoventral type of structure, an epidermis is with frequent stoma of anomocytic type, the main vein and petiole are single fascicular.

Conclusion. This shows that diagnostic features of shoot structure are the type and the localization of the etheric oil receptacles, the type of the xylem, the localization features of the pith rays, leaf – the absence of pubescence, the type of leaf blade, the localization features of stoma.

Key words: *Laurus*, Microscopic Features, Plant Shoots, Plant Leaves.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 46–48

Актуальним завданням сучасної фармації є продовження досліджень популярної лікарської рослинної сировини для корекції аспектів її застосування. Нашу увагу привернули рослини роду лавр *Laurus* L. родини лаврові *Lauraceae*. Це вічнозелене дводомне дерево або чагарник заввишки до 15 м [1]. Лікарською сировиною є корені, кора, пагони, листя, квітки та плоди. Листя містить ефірну олію [2–4], застосовується при раку горла, псоріазі, артритях, болях у суглобах, при судомках, діабеті; характеризується антифунгальною, інсектицидною, антимікробною та антиоксидантною діями [5–7]. Засоби із сировини лавра мають протипоказання: громерулонефрит, вагітність, кровотечі, амілоїдоз. Відомостей про сучасні препарати лавра благородного у доступній нам фаховій літературі не виявили. Отже,

створення нових субстанцій на основі сировини лавра благородного є актуальним.

Мета роботи

Вивчення анатомічної будови пагонів і листя лавра благородного зі встановленням діагностичних ознак.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт вивчення – пагони та листя лавра благородного, які заготували у листопаді 2013 р. у м. Алушта (зразок 1) та с. Рибаче (АР Крим) (зразок 2). Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови пагонів та листя готували зі свіжозібраної сировини, фіксованої в суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1), а також із висушеної, а потім розмоченої сировини. Анатомічну будову вивчали на препаратах із поверхні, поперечних (пагони, листя),

поздовжньо-радіальних і поздовжньо-тангентальних (пагони) зрізах, які робили за загальноприйнятими методиками [8]. Зображення фіксували цифровою фотокамерою OLYMPUS FE-140 та опрацьовували за допомогою програми Adobe Photoshop CS3. Для роботи використовували світловий мікроскоп «МБІ-6» при збільшенні у 200, 400 та 800 разів.

Результати та їх обговорення

Пагони вкриті перидермою, що представлена доволі широкопросвітними (на поперечному зрізі майже квадратної форми) клітинами з коричневими тонкими оболонками. Корова частина складається із дрібних паренхімних клітин, котрі часто звивисто сплющені як у радіальному, так і в тангентальному напрямках. У флоемі подекуди трапляються невеликі групи клітин механічної тканини. Крім того, переважно у флоемній частині є вмістища, імовірно, змішаного типу. Ксилема розсіяно судинна, доволі часті вузькі промені переважно із трахеїд і лібриформу чергуються з однорядними дрібноклітинними первинними серцевинними променями, клітини яких часто заповнені забарвленим вмістом. Судини переважно кільчасті та спіральні. Перимедулярна зона відрізняється розміром і забарвленням клітин. Серцевина колоподібна, складається з різних за розмірами тонкостінних паренхімних клітин (доволі великих у центрі).

Листя гіпостоматичне, дорсивентрального типу будови. Верхня епідерма утворена паренхімними, багатокутними (переважно чотирикутними) прямокутними клітинами. Оболонки злегка потовщені. Наявна розвинена кутикула. Нижня епідерма відрізняється від верхньої більш звивистими оболонками клітин. Тип продихів –

аномоцитний, продихи дуже часті. Епідерма над жилкою представлена прозенхімними клітинами, продихів немає. На поперечному зрізі центральна жилка куляста, опукла з обох боків, це більш виражено з верхнього боку. Клітини епідерми мають розвинену кутикулу. У центральній жилці майже відсутній фотосинтезуючий мезофіл. Безпосередньо під епідермою розміщена коленхіматозна дрібноклітинна тканина з рівномірно потовщеними оболонками. Центральна жилка однопучкова, пучок за формою злегка подовжений у горизонтальному напрямі. Провідні та механічні тканини пучка досить розвинені. Ксилема пучка центральної жилки віялоподібна, провідні тканини розміщені одно-, дворядно та чергуються з ланцюгами механічної тканини. Епідерма над черешком без продихів, клітини за будовою схожі з клітинами епідерми центральної жилки. Черешок, як і центральна жилка, однопучковий. У ребрах черешка розташована коленхіма, субепідермально розміщена коленхіматозна паренхіма, що більш розвинена з нижнього боку.

Отже, на підставі досліджень анатомічної будови обрано мікроскопічні діагностичні риси сировини, що дають можливість укласти відповідний розділ проекту «Методик контролю якості «Lauri Cormus» на сировину – пагони лавра благородного.

Висновки

Дослідили анатомічну будову пагонів і листя лавра благородного.

Встановили діагностичні ознаки пагона (тип і локалізація ефіроолійних вмістищ, тип ксилеми, характер розміщення серцевинних променів) та листя (відсутність опушення, тип листової пластинки, характер розміщення продихів).

Список літератури

- [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.Fitoapteka.org/herbs-I/2154-laurus-nobilis.
- Chemical composition and antioxidant properties of *Laurus nobilis* L. and *Myrtus communis* L. essential oils from Morocco and evaluation of their antimicrobial activity acting alone or in combined processes for food preservation. / L. Cherrat, L. Espina, M. Mohammed Bakkali et al. // *J. Sci. Food Agric.* – 2014. – Vol. 94. – P. 1197–1204.
- Al-Kalaldehy J.Z. Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells / J.Z. Al-Kalaldehy, R. Abu-Dahab, F.U. Afifi // *Nutr. Res.* – 2010. – Vol. 30. – P. 271–278.
- Amelioration of oxygen and glucose deprivation-induced neuronal death by chloroform fraction of bay leaves (*Laurus nobilis*) / E.Y. Cho, S.J. Lee, K.W. Nam et al. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2010. – Vol. 74. – P. 2029–2035.
- Antifungal activity of the leaf extracts of laurel (*Laurus nobilis* L.), orange (*Citrus sinensis* Osbeck) and olive (*Olea europaea* L.) obtained by means of supercritical carbon dioxide technique / U. De Corato, M. Trupo, G.P. Leone et al. // *J. Plant Pathol.* – 2007. – Vol. 89. – Issue 3. – P. 83–91.
- Insecticidal activities of essential oils from leaves of *Laurus nobilis* L. from Tunisia, Algeria and Morocco, and comparative chemical composition / J.M. Ben Jemaa, N. Tersim, K.T. Toudert and M.L. Khouja // *J. Stored Prod Res.* – 2012.

–Vol. 48. –P. 97–104.

- Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of *Laurus nobilis* seed oil / [B. Ozcan, M. Esen, M.K. Sangun et al.] // *J. Environ. Biol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 637–641.
- Основы микротехнических исследований в ботанике : справочник руководителя / Р.П. Барыкина, Т.Д. Веселова, А.Г. Девятков и др. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 313 с.

References

- Retrieved from www.Fitoapteka.org/herbs-I/2154-laurus-nobilis.
- Cherrat, L., Espina, L., Mohammed Bakkali, M., Garc'ia-Gonzalo, D., & Rafael Pag'an R. and Amin Laglaoui, A. (2014). Chemical composition and antioxidant properties of *Laurus nobilis* L. and *Myrtus communis* L. essential oils from Morocco and evaluation of their antimicrobial activity acting alone or in combined processes for food preservation. *J. Sci. Food Agric.*, 94, 1197–1204. doi: 10.1002/jsfa.6397.
- Al-Kalaldehy, J. Z., Abu-Dahab, R., & Afifi, F. U. (2010). Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. *Nutr. Res.*, 30, 271–278. doi: 10.1016/j.nutres.2010.04.001.
- Cho, E. Y., Lee, S. J., Nam, K. W., Shin, J., Oh, K. B., Kim, K. H., Mar, & W. (2010). Amelioration of oxygen and glucose deprivation-induced neuronal death by chloroform fraction

- of bay leaves (*Laurus nobilis*). *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74, 2029–2035.
5. De Corato, U., Trupo, M., Leone, G. P., Di Sanzo, G., Zingarelli, G., & Adami, M. (2007). Antifungal activity of the leaf extracts of laurel (*Laurus nobilis* L.), orange (*Citrus sinensis* Osbeck) and olive (*Olea europaea* L.) obtained by means of supercritical carbon dioxide technique. *J Plant Pathol.* 89(3), 83–91.
 6. Ben Jemaa, J. M., Tersim, N., Toudert, K. T., & Khouja, M. L., (2012). Insecticidal activities of essential oils from leaves of *Laurus nobilis* L. from Tunisia, Algeria and Morocco, and comparative chemical composition. *J Stored Prod Res*, 48, 97–104.
 7. Ozcan, B., Esen, M., Sangun, M. K., Coleri, A., & Caliskan, M., (2010). Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of *Laurus nobilis* seed oil. *J Environ Biol*, 31, 637–641.
 8. Barykina, R. P., Veselova, T. D., Devyatov, A. G., Dyalilova, Kh. Kh., & Ilina, G. M. (2004) *Osnovy microtechnicheskikh issledovanij v botanike* [Basics micro technical studies in botany: Right full-time students head]. Moscow. [in Russian].
-

Відомості про авторів:

Мусієнко С.Г., ст. лаборант каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет,

E-mail: khvorost-1960@mail.ru.

Кисличенко В.С., д. фарм. н., професор, зав. каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет.

Надійшла в редакцію 18.09.2014 р.



К. В. Андрианов, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост

Вивчення елементного складу м'яти перцевої (*Mentha piperita*)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: м'ята перцева, листя рослин, мікроелементи.

Додаткового дослідження потребує доволі розповсюджена рослина – м'ята перцева (*Mentha piperita*) родини губоцвітих (Lamiaceae). У дикорослому стані невідома, є гібридом. Терапевтична активність рослини зумовлена комплексом біологічно активних речовин, серед яких є макро- та мікроелементи. З метою вивчення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів у листі дослідили три зразки м'яти перцевої за допомогою атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією. Елементний склад усіх об'єктів, які вивчили, однаковий: 5 макро-, 15 мікро- та 4 ультрамікроелементи. У всіх видах сировини встановили найвищий вміст калію (не менш ніж 2300 мг/кг), що можна пов'язати з певними аспектами дії препаратів із м'яти перцевої.

Изучение элементного состава мяты перечной (*Mentha piperita*)

К. В. Андрианов, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост

Дополнительного изучения требует довольно распространенное растение – мята перечная (*Mentha piperita*) семейства губоцветных (Lamiaceae). В дикорастущем состоянии неизвестна, представляет собой гибрид. Терапевтическая активность растения обусловлена комплексом биологически активных веществ, среди которых выделяют макро- и микроэлементы. С целью изучения качественного состава и количественного содержания макро- и микроэлементов в листьях исследовали три образца мяты перечной с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с фотографической регистрацией. Элементный состав всех изучаемых объектов одинаков: 5 макро-, 15 микро- и 4 ультрамикроэлемента. Во всех видах сырья установили высокое содержание калия (не менее 2300 мг/кг), что можно связать с определенными аспектами действия препаратов из мяты перечной.

Ключевые слова: мята перечная, листья растений, микроэлементы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 49–51

The study of the elemental composition of peppermint (*Mentha piperita*)

К. В. Андрианов, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост

Our attention has been drawn to the fairly common plant, namely peppermint (*Mentha piperita*), of Labiatae family (Lamiaceae). This plant is unknown in wild state, it is a hybrid obtained by crossing water mint (*Mentha aquatica*) with spicate mint (*Mentha spicata*) or green mint (*Mentha viridis*). Therapeutic activity of the plant is caused by complex of biologically active substances, macro- and micronutrients are among them. Accumulation of elements in plants depends on the type and plant species, climatic conditions and geographical habitat.

Aim. The purpose of work is to study qualitative and quantitative composition of the macro- and micronutrients' content in leaves of 3 samples of peppermint.

Methods. In order to study elemental composition of peppermint leaves we used the method of atomic emission spectrometry with photographic registration. Qualitative and quantitative composition of the elements' content in leaves of 3 samples of peppermint has been defined by atomic emission spectrometry.

Conclusion. The elemental composition of the studied objects is the same: at least 5 macro, 15 micro and 4 ultramicroelements have been found. In all kinds of raw materials the highest potassium content (not less than 2300 mg/kg) has been found, this may be associated with certain aspects of peppermint drugs action.

Key words: *Mentha Piperita*, Plant Leaves, Trace Elements.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 49–51

Нашу увагу привернула доволі розповсюджена рослина – м'ята перцева (*Mentha piperita*) родини губоцвітих (Lamiaceae). У дикорослому стані невідома, є гібридом, що одержаний від схрещування м'яти водяної (*Mentha aquatica*) з м'ятою колосковою (*Mentha spicata*) або зеленою (*Mentha viridis*). У лісостепових районах України її вирощують як ефіроолійну рослину (містить до 2,5% ефірної олії) [1–3]. М'ята перцева входить до складу багатьох лікарських засобів, які мають болезаспокійливі, спазмолітичні, протизапальні, дезінфікуючі, жовчогінні та сечогінні властивості [4–7]. Є відомості про цитотоксичну дію речовин фенольної природи м'яти

перцевої [8]. Завдяки специфічним властивостям м'ята перцева застосовується в косметології для зменшення подразнення шкіри, зняття свербіння, тонізації шкіри.

Терапевтична активність рослини зумовлена комплексом БАР, серед яких визначають ефірну олію, алкалоїди, сапоніни, органічні кислоти, вітаміни, макро- та мікроелементи [2–4]. Накопичення елементів у рослині залежить від роду та виду рослини, кліматичних умов і географічних місць зростання. Для фармакогностичного дослідження м'яти перцевої доцільно виконати порівняльний аналіз вмісту елементів у листі поширених сортів цього виду рослини, а також порівняти з елементним складом м'яти перцевої іншого регіону заготівлі.

Мета роботи

Вивчення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів у листі трьох зразків м'яти перцевої.

Матеріали і методи дослідження

Дослідили листя трьох зразків м'яти перцевої: сортів Чернолиста – зразок №1, Згадка – зразок №2 (місце заготівлі – Дніпропетровська обл., 2013 р.), м'ята перцева – зразок №3 (місце заготівлі – біля м. Баальбек, Ліван, 2013 р.).

Для вивчення елементного складу листя м'яти перцевої використовували метод атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією [9].

Результати та їх обговорення

Результати порівняльного елементного аналізу зразків листя м'яти перцевої *табл. 1*, свідчать, що всі види сировини мали однаковий елементний склад. Сполуки за вмістом у кожному виді сировини можна поділити на кілька груп: перша – вміст елемента наближувався або більший за 1000 мг/100 г, друга – вміст більший ніж 100 мг/100 г, третя – вміст сполуки менший за 100 мг/100 г, четверта – менший ніж 1 мг/100 г. Межа між цими групами різко позначена. Виявили таку закономірність вмісту елементів у сировині: зразок №1 $K > Ca, Si > Mg > Na > P, Al$, зразок №2 $K > Ca, Si > Mg > Na > P, Fe, Fe$, зразок №3 $K > Ca > Mg > P$. Вміст таких елементів, як Mo, Co, Pb – менший ніж 0,03 мг/100 г, As, Cd, Hg – менший за 0,01 мг/100 г. Найбільший вміст у всіх видах сировини визначено для калію. У зразку №3 встановили найвищий вміст калію, кальцію та магнію. Вміст калію в цьому зразку сировини – 4350 мг/100 г; це більше, ніж у зразку №2, майже в 1,9 раза, у зразку №1 – в 1,4 раза. Також у зразку №3 встановили найбільший вміст кальцію (1370 мг/100 г), що більш ніж удвічі більше, ніж у зразку №2; в 1,6 раза більше, ніж у зразку №1. У зразку №3 вміст магнію становив 800 мг/100 г; це в 1,5 раза більше, ніж у зразку №2, незначно більше (в 1,1 раза), ніж у зразку №1.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Х., 2009. – С. 198–199.
2. Травник. Лікарські рослини. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dna.com.ua/4375-myata-perceva.html>.
3. Volatile composition of peppermint (*Mentha piperita* L.) commercial teas through solid phase extraction. / L.G. Riachi, I.E. Abi-Zaid, R.F. Moreira, C.A. De Maria // *Arch Latinoam Nutr.* – 2012. – Vol. 62. – № 4. – P. 389–92.
4. Nematicidal activity of mint aqueous extracts against the root-knot nematode *Meloidogyne incognita* / P. Caboni, M. Saba, G. Tocco, et al. // *J Agric Food Chem.* – 2013. – Vol. 61(41). – P. 9784–9788.
5. Antimicrobial activity of *Mentha piperita* and *Saturenja hortensis* in a murine model of cutaneous protothecosis / C. Bouari, P. Bolfra, G. Borza, et al. // *J Mycol Med.* – 2013. – P. 1156–5233.
6. Herro E. *Mentha piperita* (peppermint) / E. Herro, SE. Jacob // *Dermatitis.* – 2010. – Vol. 21. – №6. – P. 327–329.

Таблиця 1
Елементний склад різних зразків
листя м'яти перцевої

№ з/п	Елемент	Вміст елемента, мг/100 г		
		Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3
Макроелементи				
1	K	2340	3150	4350
2	P	80	100	145
3	Mg	545	735	800
4	Ca	625	840	1370
5	Na	235	210	290
Мікроелементи				
6	Si	625	840	510
7	Fe	78	105	50
8	Zn	23	31	29
9	Mn	31	42	22
10	Cu	2,7	0,5	1,8
11	Ni	0,16	1,10	0,14
12	Mo	<0,03	<0,03	<0,03
13	Al	55	105	70
14	Pb	<0,03	<0,03	<0,03
15	Sr	6,2	8,4	14,5
Ультрамикроелементи				
16	As	<0,01	<0,01	<0,01
17	Cd	<0,01	<0,01	<0,01
18	Hg	<0,01	<0,01	<0,01
19	Co	<0,03	<0,03	<0,03

Висновки

Методом атомно-емісійної спектроскопії визначили якісний склад і кількісний вміст елементів у листі трьох зразків м'яти перцевої.

У всіх зразках м'яти визначили однаковий елементний склад: не менше ніж 5 макро-, 15 мікро- та 4 ультрамикроелементи, вміст останніх був менший ніж 0,03 мг/100 г.

У всіх видах сировини виявили найбільший вміст калію (не менше ніж 2300 мг/кг), що можна пов'язати з певними аспектами дії препаратів із м'яти перцевої.

7. Khater H.F. Bioactivities of some essential oils against the camel nasal botfly, *Cephalopina titillator* / H.F. Khater // *Parasitol Res.* – 2014. – Vol. 113. – № 2. – P. 593–605.
8. Cytotoxic impact of phenolics from Lamiaceae species on human breast cancer cells / [I. Berdowska, B. Zieliński, I. Fecka, et al.] // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 141. – №2 – P. 1313–1321.
9. Елементний склад трави і коренів гадючника в'язолистого / Н.С. Бурда, І.О. Журавель, В.С. Кисличенко, В.Б. Демьохін // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2010. – Вип. 19. – Кн. 3. – С. 586–589.

References

1. (2009) *Derzhavna farmakopeya Ukrainy. Dopovnennia 3, 198-199.* [in Ukrainian].
2. *Travnyk. Likarski roslynny.* Retrieved from <http://dna.com.ua/4375-myata-perceva.html>.
3. Riachi, L. G., Abi-Zaid, I. E., Moreira, R. F., & De Maria, C. A. (2012). Volatile composition of peppermint (*Mentha piperita* L.) commercial teas through solid phase extraction. *Arch Latinoam Nutr*, 62(4), 389–92.

4. Caboni, P., Saba, M., Tocco, G., Casu, L., Murgia, A., Maxia, A., et al. (2013) Nematicidal activity of mint aqueous extracts against the root-knot nematode *Meloidogyne incognita*. *Agric Food Chem.*, 61(41), 9784–9788. doi: 10.1021/jf403684h.
 5. Bouari, C., Bolfa P., Borza, G., Nadas, G., Catoi, C., & Fit, N. (2013). Antimicrobial activity of *Mentha piperita* and *Saturenja hortensis* in a murine model of cutaneous protothecosis. *Mycol Med.*, 1156–5233.
 6. Herro, E., & Jacob, S. (2010). *Mentha piperita* (peppermint). *Dermatitis*, 21(6), 327–329.
 7. Khater, H. F. (2014). Bioactivities of some essential oils against the camel nasal botfly, *Cephalopina titillator*. *Parasitol Res*, 113(2), 593–605. doi: 10.1007/s00436-013-3688-5.
 8. Berdowska, I., Zieliński, B., Fecka, I., Kulbacka, J., Saczko, J., & Gamian, A. (2013). Cytotoxic impact of phenolics from Lamiaceae species on human breast cancer cells. *Food Chem.* 141(2). 1313–21. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.03.090.
 9. Burda, N. Ye., Zhuravel, I. O., Kyslychenko, V. S., Demiokhin, V. B. (2010). Elementnyi sklad travy i koreniv gadiuchnyka v'iazolistogo. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupika*, 19(3), 586–589. [in Ukrainian].
-

Відомості про авторів:

Андріанов К.В., здобувач каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет.

Федченкова Ю.А., докторант каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет,

E-mail: fja_fja@rambler.ru.

Хворост О.П., д. фарм. н., професор каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет.

Надійшла в редакцію 18.09.2014 р.



Вплив препарату «Ефіаль» на функціональний стан хондроцитів

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків,
²ПАТ «Фармак», м. Київ

Ключові слова: спрей, ліпосоми, хондроцити, функціональний стан.

У ПАТ «Фармак» розробили препарат «Ефіаль» у формі спрею на основі концентрату депротейнізованого дермального шару шкіри свиней і фосфатиділхоліну з соєвих бобів для лікування ран різної етіології. Здійснили дослідження впливу препарату на функціональний стан хондроцитів за умов культивування. Виявили, що додавання препарату під час посіву та на 3 добу культивування хондроцитів у концентраціях від 70 мкг/мл до 1,5 мкг/мл у ростове середовище призводило до зниження вмісту глікозаміногліканів і колагену II типу. Застосування препарату в концентраціях від 0,15 мкг/мл до 1,5 нг/мл зумовлювало збільшення глікозаміногліканів на 17,1±2,3% (якщо додавали під час посіву) та на 19,4±2,5% (додавання на 3 добу культивування), збільшення вмісту колагену II типу в культурі хондроцитів на 10,3±1,7% (якщо додавали на 3 добу культивування) і відсутність впливу на цей показник, якщо додавали під час посіву (0,1–1,7×10⁵ клітин).

Влияние препарата «Эфиаль» на функциональное состояние хондроцитов

Н. А. Волкова, А. Н. Гольцев, Г. И. Борщевский, М. И. Борщевская

На ПАО «Фармак» разработан препарат «Эфиаль» в форме спрея на основе концентрата депротейнизированного дермального слоя кожи свиней и фосфатидилхолина из соевых бобов для лечения ран различной этиологии. Исследовали влияние препарата на функциональное состояние хондроцитов в условиях культивирования. Установили, что добавление препарата в концентрациях от 70 мкг/мл до 1,5 мкг/мл при посеве и на 3 сутки культивирования в питательную среду приводило к снижению содержания гликозаминогликанов и коллагена II типа. Использование препарата в концентрациях от 0,15 мкг/мл до 1,5 нг/мл обуславливало увеличение гликозаминогликанов на 17,1±2,3% (в условиях добавления при посеве) и на 19,4±2,5% (в условиях добавления на 3 сутки культивирования), повышение содержания коллагена II типа в культуре хондроцитов на 10,3±1,7% (в условиях добавления на 3 сутки культивирования), отсутствие влияния на исследуемый показатель в условиях добавления при посеве (0,1–1,7×10⁵ клеток).

Ключевые слова: спрей, липосоми, хондроциты, функциональное состояние.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 52–55

The influence of «Efiyal» medicine on the chondrocytes functional state

N. A. Volkova, A. N. Goltsev, G. I. Borshevskiy, M. I. Borshevskaya

Aim. The effect of «Efiyal» medicine on the chondrocytes functional state in conditions of cultivation has been examined in our work. **Materials and Results.** Adding of medicine at concentrations from 70 µg/ml to 1,5 µg/ml during sowing and on 3rd day of cultivation into nutrient medium resulted in reduction of glycosaminoglycans (GAG) content and type II collagen comparing to control (without medicine). Using the test medicine at concentrations from 0,15 µg/ml to 1.5 ng/ml caused an increase of GAG on 17,1±2,3% (in terms of adding during sowing) and on 19,4±2,5 (in terms of adding on 3rd day of cultivation), and an increase in content of type II collagen in the chondrocytes culture on 10,3±1,7% (in terms of adding on day 3rd day of cultivation) and no effect on the studied parameters in terms of adding during sowing (0,1–1,7×10⁵ cells). All data is given versus control.

Key words: Aerosols, Liposomes, Chondrocytes, Functional State.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 52–55

У сучасній ортопедії актуальною є проблема відновлення суглобового хряща. Висока частота ушкоджень, складність клінічної діагностики та лікування уповільнюють відновлення функції хрящової тканини і призводять до розвитку остеоартрозу, а в деяких випадках і до інвалідності. Суглобовий хрящ є високоспеціалізованою тканиною, характеризується відсутністю кровопостачання, низькою кількістю клітинних елементів, котрі розміщені в матриксі, який складається із колагену, протеогліканів, неколагенових білків і води.

На фармацевтичному ринку країни є невелика кількість лікарських засобів тваринного походження, що виготовлені на основі пептидних комплексів, які містяться

у шкірі свиней. Це обґрунтовує необхідність розробки і створення таких препаратів. Наявність у шкірі свиней різних хімічних сполук органічної та неорганічної природи (нуклеотидів, гліколіпідів, амінокислот, олігопептидів, електролітів, мікроелементів, вуглеводів, ліпідів і продуктів їх обміну) зумовлює активність лікарських засобів тваринного походження [1,2]. Хімічний склад шкіри свиней надзвичайно різноманітний, але найбільше в ній міститься мукополісахаридів, глікогену, глюкози. Отже, створення препаратів на основі низькомолекулярних пептидів, що виділені зі шкіри свиней, інкорпоровані в ліпосоми і мають специфічну ранозагоювальну активність під час лікування глибоких ран, є актуальним напрямом сучасної медицини і фармації [1–3,5].

Нинішні методи обробки шкіри свиней дають можливість отримати високотехнологічні продукти, що відповідають високим вимогам, які ставлять до препаратів тваринного походження. Зокрема, з метою зниження алергізуючих властивостей препаратів, що виготовлені на основі біологічної сировини, здійснюють депротейнізацію біологічного субстрату, залишаючи в ньому інші активні компоненти. Саме шляхом депротейнізації шару шкіри свиней на ПАТ «Фармак» (м. Київ) розробили препарат «Ефіаль» у формі спрею на основі пептидних комплексів шкіри свиней, у перерахунку на пептиди – 0,137 мг/мл. Препарат стандартизований біологічно та хімічно, пройшов доклінічні дослідження [4].

Для лікування пошкоджень суглобового хряща використовують препарати, що є тканинспецифічними стимуляторами регенерації. У більшості препаратів здатність стимулювати регенерацію хряща поєднується з іншими ефектами: протизапальним, антиоксидантним, антибактеріальним. Призначають препарат для стимуляції регенерації термальної і сполучної тканини в ділянці ураження.

Мета роботи

Дослідити вплив препарату «Ефіаль» на функціональний стан хондроцитів в умовах культивування.

Матеріали і методи дослідження

Використали хондроцити суглобового хряща щурів, які отримали методом ферментативної дезагрегації [9]. Культивували на середовищі IMDM (Sigma, США) із 10% FCS (v/v) виробництва NuClone (США) з додаванням пеніциліну/стрептоміцину (РАА, Австрія) і амфотеріцину В (РАА, Австрія). У всіх дослідах посівна концентрація хондроцитів становила $1,2 \times 10^4$ клітин/см². Культивування виконали в умовах стерильного боксового приміщення в інкубаторі Sanyo при 37°C із 5% вмістом CO₂ у вологій атмосфері. Середовище культивування змінювали кожну третю добу. Пасажи провели після досягнення культурою моношару. Для переведення клітин у суспензійний стан моношар обробили сумішшю 0,02% розчину Версена (ГУП ПВЕ ім. М.П. Чумакова РАМН) і 0,25% розчину трипсину (РАА, Австрія) у співвідношенні 4:1. Клітинну концентрацію підраховували в камері Горяєва загальноприйнятим способом [6].

Вивчили препарат «Ефіаль» із концентрацією пептидів 0,137 мг/мл. Діапазон концентрацій – 70,0, 7,6, 1,5, 0,15 мкг/мл та 75,0, 15,0, 1,5 нг/мл. Препарат додавали до середовища культивування клітин під час посіву та на 3 добу культивування. Контролем (група порівняння) були культури хондроцитів, які культивували у тих самих умовах, але без додавання препарату.

Функціональний стан хондроцитів при взаємодії із препаратом «Ефіаль» вивчили на наявність глікозаміногліканів за допомогою фарбування Toluidine blue (Fluka, ФРН). У світловому мікроскопі підраховували кількість клітин із глікозаміногліканами (ГАГ) в екстрацелюлярному матриксі, що були профарбовані синім кольором, і визначили їхній відсоток від загальної кількості клітин

[8]. Забарвлення на колаген II типу провели з використанням моноклональних антитіл до колагену II типу (1:200, Sigma-Aldrich, США) та FITC-conjugate (Sigma-Aldrich, США) згідно з інструкцією фірми-виробника. Люмінесцентну мікроскопію здійснили за допомогою флуоресцентного мікроскопа (МИКМЕД-2, Російська Федерація). У цих дослідах для візуалізації ядер клітин додатково фарбували propidium iodide (25 мМ/л, Sigma-Aldrich, США). Кількість клітин із наявністю колагену II типу (зелене світіння) підраховували в люмінесцентному мікроскопі та визначили їхній відсоток від загальної кількості клітин [7,8].

За допомогою програми Statistica 8 підраховували значення ED₅₀ для препарату. Проаналізували кілька полів зору, підраховували не менш ніж 500 клітин. Результати наведені у процентах від загальної кількості клітин у вигляді середніх арифметичних і стандартних похибок середніх (M±m), критичним значення рівня значущості вважали при 0,05. Статистично результати опрацювали за допомогою Microsoft Excel і Statistica 8 із використанням непараметричних критеріїв.

Результати та їх обговорення

Здійснили дослідження зі встановлення впливу препарату на функціональний стан хондроцитів (вміст глікозаміногліканів і колагену II типу) за умов його додавання під час посіву та на 3 добу культивування. Дані щодо вмісту ГАГ наведені на *рис. 1*. Взаємодія хондроцитів із препаратом «Ефіаль» (додавання під час посіву) в концентраціях 70,0–1,5 мкг/мл призводила до вірогідного зниження синтезу ГАГ у порівнянні з контролем, при цьому застосування концентрації від 0,15 мкг/мл до 1,5 нг/мл сприяло збільшенню показника на 17,1±2,3%.

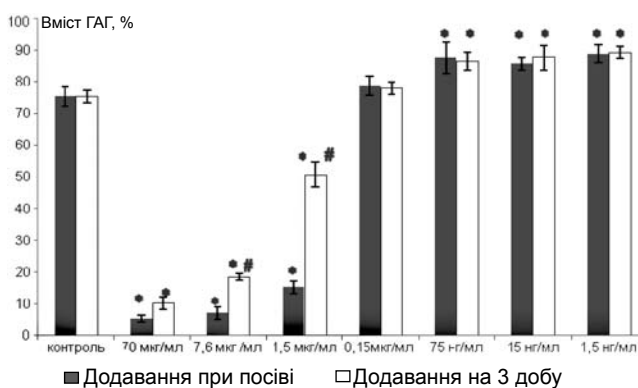


Рис. 1. Вміст ГАГ у культурі хондроцитів на 7 добу культивування за наявності препарату «Ефіаль» (забарвлення Toluidine blue).

Примітка: * – різниця статистично значуща щодо контролю (P<0,05; n=5); # – різниця статистично значуща між зразками однієї концентрації за різних умов додавання (P<0,05; n=5).

Взаємодія хондроцитів із препаратом «Ефіаль» (якщо додавали на 3 добу) в концентраціях 70,0 і 1,5 мкг/мл призводила до зниження синтезу ГАГ у порівнянні з контролем. Використання концентрацій від 0,15 мкг/мл до 1,5 нг/мл зумовлювало збільшення показника на 19,4±2,5%. Засто-

сування препарату на 3 добу культивування призводило до суттєвішого підвищення вмісту ГАГ у хондроцитах у порівнянні з додаванням препарату під час посіву при концентраціях 7,6 мкг/мл – у 2,6 раза, 1,5 мкг/мл – у 3,3 раза.

Результати дослідження вмісту колагену II типу в хондроцитах наведені на *рис.2*. Взаємодія хондроцитів із препаратом «Ефіаль» (додавання під час посіву) в концентраціях від 70 мкг/мл до 75 нг/мл призводила до зниження вмісту колагену II типу в порівнянні з контролем. Використання концентрацій 0,15–1,5 нг/мл не спричиняло до вірогідних змін показника, який досліджували, щодо контролю.

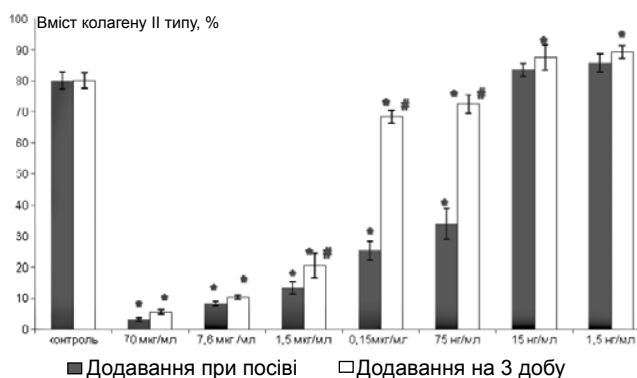


Рис. 2. Вміст колагену II типу в культурі хондроцитів на 7 добу культивування з використанням препарату «Ефіаль» (імунологічне забарвлення на колаген II типу).

Примітки: * – різниця статистично значуща щодо контролю ($P < 0,05$; $n = 5$); # – різниця статистично значуща між зразками однієї концентрації за різних умов додавання ($P < 0,05$; $n = 5$).

Взаємодія хондроцитів із препаратом «Ефіаль» (якщо додавали на 3 добу) в концентраціях 70,0–1,5 мкг/мл призводила до зниження вмісту колагену II типу в порівнянні з контролем. Використання концентрацій від 0,15 до 1,5 нг/мл зумовлювало збільшення показника на $10,3 \pm 1,7\%$ щодо контрольних зразків.

Слід відзначити, що застосування препарату на 3 добу культивування призводило до суттєвішого ефекту підвищення вмісту колагену II типу в хондроцитах у порівнянні з додаванням під час посіву клітин. Зокрема, при дозі препарату 1,5 мкг/мл цей показник був збільшений в 1,5 раза, при 0,15 мкг/мл – 2,7 раза, 75 нг/мл – 2,1 раза. Цей ефект препарату, можливо, пов'язаний із тим, що на час додавання препарату (3 доба) у клітинах уже завершені процеси адгезії та відбувається стимуляція проліферації, коли є активізація біосинтетичних процесів у хондроцитах.

Отже, дослідження свідчать, що застосування концентрацій препарату від 70,0 до 0,15 мкг/мл призводить до порушення синтетичних процесів у хондроцитах. Використання концентраційного діапазону від 15,0 до 1,5 нг/мл ($ED_{50} = 6,3$ нг/мл) виявляє стимулювальний ефект на синтез глікозаміногліканів і колагену II типу в хондроцитах ($0,1-1,7 \times 10^5$ клітин) в умовах культивування, зокрема, якщо вводити препарат при островцевому рості (3 доба культивування).

Висновки

Застосування препарату «Ефіаль» у концентраціях 75,0–1,5 нг/мл призводить до вірогідного збільшення вмісту глікозаміногліканів у культурі хондроцитів на $17,1 \pm 2,3\%$ (якщо додавати під час посіву) та на $19,4 \pm 2,5\%$ (якщо додавати на 3 добу культивування).

Застосування препарату «Ефіаль» у концентраціях 15,0–1,5 нг/мл зумовлює вірогідне збільшення (на $10,3 \pm 1,7\%$) вмісту колагену II типу в культурі хондроцитів (якщо додавати на 3 добу культивування).

Результати дослідження щодо впливу препарату «Ефіаль» на функціональний стан хондроцитів є базою для вивчення ефективності використання препарату в лікуванні пошкоджень суглобового хряща.

Список літератури

1. Комплексное лечение гнойно-некротических осложнений диабетической стопы / В.И. Бондарев, Р.В. Бондарев, А.А. Орехов и др. // Хірургія України. – 2010. – №4. – С. 72–76.
2. Зупанец І.А. Влияние комбинации глюкозамина гидрохлорида с парацетамолом на апоптоз хондроцитов в условиях развития системного стероидного артроза у крыс / И.А. Зупанец, В.А. Туляков, С.К. Шебеко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.75. – №4. – С. 34–37.
3. Комплексне лікування пацієнтів з венозними трофічними виразками / І.І. Кобза, Р.В. Радиш, Р.А. Жук та ін. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2010. – Т.11. – №4. – С. 438–441.
4. Коваленко В.М. Безпечність препарату Ефіаль, спрей, виробництва ПАТ «Фармак» / В.М. Коваленко, Г.І. Борщевський, А.К. Вороніна // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – Т.29. – №6. – С. 31–36.
5. Возможность применения депротенизированного гемодеривата крови телят (Солкосерил) при лечении облитерирующих заболеваний нижних конечностей /

- В.Г. Мишалов, И.И. Теслюк, Е.С. Заводовский, А.В. Мишалова // Серце і судини. – 2011. – № 1. – С. 102–106.
6. Фрешни Р. Культура животных клеток. Методы / Р. Фрешни. – М.: Мир, 1989. – 333 с.
7. Cavallo C. Chondrogenic differentiation of bone marrow concentrate grown onto a hyaluronan scaffold: Rationale for its use in the treatment of cartilage lesions / C. Cavallo, G. Desando, M. Columbaro et al. // J. of biomed. materials research. – 2013. – Vol. 101. – Issue 6. – P. 1559–1570.
8. Fernandes A.M Similar properties of chondrocytes from osteoarthritis joints and mesenchymal stem cells from healthy donors for tissue engineering of articular cartilage / A.M. Fernandes, S.R. Herlofsen, T.A. Karlsen et al. // J. of biomed. materials research. – 2013. – Vol. 8. – Issue. 5. – P. 62–94.
9. Xin-xin, Sh. Serum-free media for articular chondrocytes in vitro expansion / N.A. Duncan, L. Lin et al. // Chinese Medical Journal. – 2013. – Vol. 126(13). – P. 2523–2529.

References

1. Bondarev, V. I., Bondarev, R. V., Orekhov, A. A., et al. (2010). Kompleksnoe lechenie gnojno-nekroticheskikh oslozheniy diabetichejskoj stopy [Complex treatment of purulent-necrotic complications of the foot in diabetes]. *Hirurgiia Ukrainy*, 4,

- 72–76. [in Ukrainian].
- Zupanets, I.A., Tulyakov, V. A., & Shebeko, S. K. (2012) Vliyanie kombinatsii glukozamina gidrokhlorida s paracetamolom na apoptoz hondrocytov v usloviyakh razvitiya sistemnogo steroidnogo artroza u kryss [Effect of Glucosamine Hydrochloride in Combination with Paracetamol on Chondrocyte Apoptosis under Conditions of Systemic Steroidal Arthritis Development in Rats]. *Ekspyrymental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 4, 34–37. [in Russian].
 - Kobza, I. I., Radish, R. V., Zhuk, R. A., et al. (2010). Kompleksne likuvannya patsiyentiv z venoznymy trofichnymy vyrazkamy [Complex treatment of patients with venous trophic ulcers]. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj medicyny*, 11(4), 438–441. [in Ukrainian].
 - Kovalenko, V. M., Borschevskiy, G. I., & Voronina, A. K. (2013) Bezpechnist' preparatu Efial', sprej, vyrobnytstva PAT «Farmak» [The safety of the drug Efial, spray of JSC «Farmak»]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 31–36. [in Ukrainian].
 - Mishalov, V. G., Teslyuk, I. I., Zavodovskij, E. S., & Mishalova, A. V. (2011) Vozmozhnost' primeneniya deproteinizirovannogo gemoderivata krovi telyat (Solkoserila) pri lechenii obliteriruyuschikh zabolevaniy nizhnikh konechnostej [The possibility of applying deproteinised gemoderivat calf blood (Solcoseryl) in the treatment of occlusive diseases of the lower extremities]. *Sertse i sudyny*, 1, 102–106. [in Ukrainian].
 - Freshni, R. (1989) *Kul'tura zhyvotnykh kletok. Metody [Culture of animal cells. Methods]*. Moscow: Mir. [in Russian].
 - Cavallo, C., Desando, G., Columbaro, M., et al. (2013). Chondrogenic differentiation of bone marrow concentrate grown onto a hyaluronan scaffold: Rationale for its use in the treatment of cartilage lesions. *J. of biomed. materials research*, 101(6), 1559–1570. doi: 10.1002/jbm.a.34460.
 - Fernandes, A. M., Herlofsen, S. R., Karlsen, T. A., et al. (2013) Similar properties of chondrocytes from osteoarthritis joints and mesenchymal stem cells from healthy donors for tissue engineering of articular cartilage. *J. of biomed. materials research*, 8(5), 62–94.
 - Xin-xin, Sh., Duncan, N. A., Lin, L., et al. (2013) Serum-free media for articular chondrocytes in vitro expansion. *Chinese Medical Journal*, 126(13), 2523–2529.
-

Відомості про авторів:

Волкова Н.О., к. біол. н., ст. наук. співроб., зав. лабораторії біотехнології і прикладних нанотехнологій, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, E-mail: volkovanatali2006@yandex.ru.

Гольцев А.М., академік НАН України, директор, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Борщевський Г.І., к. фарм. н., зав. лабораторії розробки технології лікарських препаратів, ПАТ «Фармак».

Борщевська М.І., д. фарм. н., професор, керівник департаменту біотехнології, ПАТ «Фармак».

Надійшла в редакцію 16.06.2014 р.



И. В. Бушуева, В. В. Гладышев, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат, всасывание, элиминация, биологическая доступность.

С целью изучения кинетики всасывания морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из суппозиториев ректальных на липофильной основе с 0,1 г и 0,5 г биологически активного вещества и твердых капсул, содержащих 0,1 г биологически активного вещества, проведены фармакокинетические исследования на кроликах породы шиншилла. Установлена прямая статистически достоверная корреляционная связь между результатами его высвобождения из суппозиториев ректальных, всасыванием лекарственного вещества и поступлением его в кровь. С помощью моделирования фармакокинетики соединения после перорального, ректального и инъекционного внутривенного введения установлены константы скорости всасывания, элиминации, плазматический клиренс, объем распределения и другие параметры. Отмечено, что суппозитории с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом на липофильной основе обеспечивают более интенсивное всасывание лекарственного вещества и поступление его в кровь. Это свидетельствует, что степень абсолютной биологической доступности изучаемого соединения в ректальной лекарственной форме практически не зависит от дозы и почти в два раза превышает таковую для пероральных твердых желатиновых капсул.

Порівняльне фармакокінетичне дослідження лікарських форм із морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатом

І. В. Бушуєва, В. В. Гладышев, О. І. Панасенко, Є. Г. Кныш

З метою вивчення кінетики всмоктування морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату із супозиторіїв ректальних на ліпофільній основі з 0,1 г і 0,5 г біологічно активної речовини і твердих капсул, які містять 0,1 г біологічно активної речовини, здійснили фармакокінетичні дослідження на кролях породи шиншилла. Виявили прямий статистично вірогідний кореляційний зв'язок між результатами його вивільнення з супозиторіїв ректальних, усмоктуванням лікарської речовини і надходженням її у кров. За допомогою моделювання фармакокінетики сполуки після перорального, ректального й ін'єкційного внутривенного введення встановили константи швидкості всмоктування. Виявили, що супозиторії з морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатом на ліпофільній основі забезпечують інтенсивніше всмоктування лікарської речовини і надходження його у кров. Це свідчить, що ступінь абсолютної біологічної доступності сполуки, яку досліджували, в ректальній лікарській формі практично не залежить від дози і майже удвічі перевищує таку для пероральних твердих желатинових капсул.

Ключові слова: морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, всмоктування, елімінація, біологічна доступність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 56–59

Comparative pharmacokinetic study of dosage forms with morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate

I. V. Bushueva, V. V. Gladyshev, O. I. Panasenko, E. G. Knysh

Aim. As a result of pharmacokinetic studies of new organic compound from the group of 1,2,4-triazole, namely morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate which shows antioxidant and antischemic action, the existence of direct statistically significant correlation between the results of its release from rectal suppository on lipophilic base, the absorption of the drug from the dosage form and its delivery to blood has been established.

Methods and results. The rate constant of absorption, elimination, plasma clearance, volume of distribution and other parameters by modeling pharmacokinetics of the compound after oral, rectal and intravenous injection have been set.

It has been found that suppositories with morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate on lipophilic base provide more intense absorption of drug delivery to the blood.

Conclusion. The degree of its absolute bioavailability for rectal dosage form doesn't depend on administered dose and is nearly twice higher than for the oral solid gelatin capsules with morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazolo 3-ylthio] acetate.

Key words: Morpholinium 2-[5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] Acetate, Absorption, Eliminative Behavior, Bioavailability.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 56–59

Использование математических моделей поступления, распределения и выделения лекарственных веществ значительно расширяет возможности интерпретации результатов биофармацевтических исследований. При этом создается возможность получения дополни-

тельной информации, которую экспериментальным путем установить сложно или невозможно, – константы скорости всасывания и элиминации, время полувыведения из крови, объем распределения и другие величины, характеризующие поведение лекарственного вещества в

организме. Также моделирование фармакокинетики дает возможность количественной биологической оценки фармацевтических факторов, открывает возможность научно обоснованного регулирования кинетики введенных веществ посредством целенаправленного изменения фармацевтических факторов. Результаты изучения кинетических моделей используют для решения ряда практических задач, связанных с фармакологическими и клиническими испытаниями лекарственных форм [1,2].

Морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат – новое органическое соединение из группы 1,2,4-триазола, полученное на кафедре неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета. Вещество обладает антиоксидантным и антиишемическим действием, мало токсично [3,4].

Сотрудники кафедр управления и экономики фармации и технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, фармакотехнологических и биофармацевтических исследований предложили состав, технологию изготовления суппозиторий ректальных на липофильной основе с 0,1 г и 0,5 г морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом и твердых капсул, содержащих 0,1 г биологически активного вещества.

Цель работы

Изучение кинетики всасывания морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из разработанных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования

Фармакокинетические исследования ректальной и пероральной лекарственных форм с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом проводили на кроликах породы шиншилла средней массой 2,5 кг, разделенных на три группы. Третьей группе для сравнения вводили 1% инъекционный раствор морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата внутривенно. Доза вещества составляла 0,1 г и 0,5 г на 1 кг массы животного; дозы вводили однократно. Отбор проб из ушной вены кроликов проводили через 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 и 180 минут после ректального и перорального введения лекарственных форм с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом и через 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минут после внутривенной инъекции. Концентрацию действующего вещества в сыворотке крови устанавливали спектрофотометрически.

Результаты и их обсуждение

Результаты определений представлены на рис. 1 и 2.

Как следует из приведенных данных, после внутривенного инъекционного введения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата концентрация вещества в сыворотке крови уже через 3–5 минут достигала максимальных значений, которые удерживаются на протяжении 15–20 минут. Элимина-

ция изучаемого соединения из организма животного происходит через 1 час, после чего в сыворотке крови обнаруживаются лишь следовые количества лекарственного вещества.

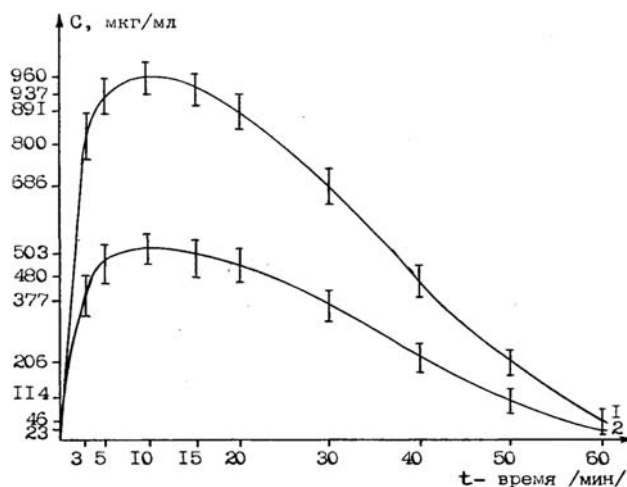


Рис. 1. Кинетика морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в крови лабораторных животных после парентерального введения.

Примечания: 1 – внутривенное введение в дозе 0,5 г/кг; 2 – внутривенное введение в дозе 0,1 г/кг.

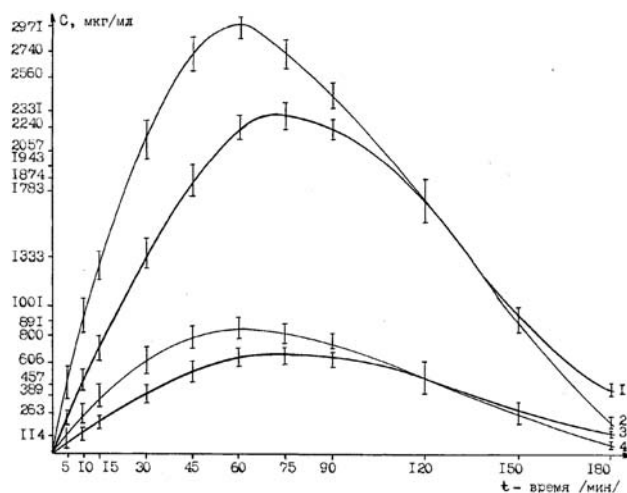


Рис. 2. Кинетика морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в крови лабораторных животных после ректального введения суппозиторий и перорального введения капсул.

Примечания: 1 – после введения капсул (доза 0,5 г/кг); 2 – после введения ректальных суппозиторий (доза 0,5 г/кг); 3 – после введения капсул (доза 0,1 г/кг); 4 – после введения ректальных суппозиторий (доза 0,1 г/кг).

После ректального и перорального введения лекарственных форм морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата максимум его концентрации в крови лабораторных животных фиксируется через 60 минут после приема суппозиторий и капсул. После этого на протяжении 2–2,5 часов она поддерживается на достаточно высоком уровне. При этом не отмечено существенное различие кинетики лекарственного вещества от вводимой дозы. Через 24 часа после однократного перорального и ректального введения капсул

и суппозиториях с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом в сыворотке крови его не определяют.

Результаты исследований всасывания морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из суппозиториях ректальных *in vivo* сравнивали с результатами высвобождения лекарственного вещества через прямую кишку крысы в изотонический раствор натрия хлорида (табл. 1). При этом рассчитывали значение коэффициента корреляции и уровень его значимости.

Полученные данные подтверждают существование прямой статистически достоверной ($t_{\text{эксп.}} > t_{\text{табл.}}$) корреляционной связи между результатами высвобождения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из ректальных суппозиториях и его всасыванием и поступлением в кровь.

В полулогарифмических координатах построили графики $\ln C = f(t)$, подтверждающие возможность формализации кинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в виде одночастевой модели. Параметры кинетики данного вещества вычисляли по известным методам [5].

Полученные в результате формализации кинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-

илтио]ацетата уравнения выглядят так (1–5):

для инъекционного раствора для внутривенного введения (доза 0,5 г/кг и 0,1 г/кг):

$$C_t = 2000 \exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) \quad (1)$$

для суппозиториях ректальных:

$$\text{доза } 0,1 \text{ г/кг } C_t = 3149,2 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (2)$$

$$\text{доза } 0,5 \text{ г/кг } C_t = 1700,0 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (3),$$

для капсул пероральных твердых:

$$\text{доза } 0,1 \text{ г/кг } C_t = 3387,0 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (4)$$

$$\text{доза } 0,5 \text{ г/кг } C_t = 2259,2 [\exp(-K_{\text{эл.}} \cdot t) - \exp(-K_{\text{вс.}} \cdot t)] \quad (5).$$

Полученные уравнения позволяют рассчитать значения концентрации морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в сыворотке крови после введения соответствующих лекарственных форм в любой момент времени.

Параметры фармакокинетики и абсолютной биодоступности морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ фармакокинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата в зависимости от вида введения и лекарственной формы свидетельствует, что после его перорального назначения в виде капсул и ректального назначения в виде суппозиториях величины констант скорости всасывания, элиминации, периоды полувсасывания и полувыведения в зависимости от вводимой дозы отличаются незначительно. Также практически отсутствует взаимосвязь между дозой ректально и перорально вводимого морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата и величинами общего (плазматического) клиренса, поскольку при различии вводимых доз лекарственного вещества в 5 раз значение последнего повышается лишь в 1,2 раза. Степень абсолютной биологической доступности морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата при пероральном и ректальном введении практически не зависит от дозы. При этом величина данного показателя для ректальных суппозиториях практически в 3 раза превышает таковую для пероральных капсул с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом. Это указывает на большую перспективность его ректальной лекарственной формы.

Таблица 1
Сравнительные результаты кинетики всасывания и высвобождения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата из суппозиториях ректальных на липофильной основе

Время взятия проб (мин)	Концентрация морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата, мкг/мл		Показатели корреляции
	в сыворотке крови	в диализате	
5	114,0	3129,0	$r=0,99$ $M_r = 0,063$ $t_{\text{эксп.}} = 15,7$ $t_{\text{табл.}} = 2,57$
10	297,0	8136,2	
15	389,0	10577,0	
30	606,0	16500,0	
45	800,0	21450,0	
60	869,0	23595,0	
75	754,0	20517,4	

Таблица 2
Параметры кинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата после перорального, ректального и инъекционного введения лекарственных форм

Параметры фармакокинетики, их обозначение и размерность	Лекарственные формы с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом					
	капсулы		суппозитории		в/в инъекция	
	0,1 г/кг	0,5 г/кг	0,1 г/кг	0,5 г/кг	0,1 г/кг	0,5 г/кг
Константа скорости всасывания, $K_{\text{вс.}}$, ч ⁻¹	2,10	1,83	2,11	2,38	-	-
Константа скорости элиминации, $K_{\text{эл.}}$, ч ⁻¹	0,86	1,02	0,77	0,98	3,86	2,58
Объем распределения, V_d , мл	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Период полувыведения, $T_{50\% \text{эл.}}$, мин	48,0	40,7	54,0	42,4	10,7	16,1
Период полувсасывания, $T_{50\% \text{вс.}}$, мин	19,8	22,7	19,7	17,4	-	-
Общий (плазматический) клиренс, Cl_T , мл/ч	43,0	51,0	38,5	49,5	96,5	129,0
Площадь под фармакокинетической кривой, мкг/мл·ч	232,6	980,0	459,7	1020,0	518,1	1175,2
Степень абсолютной биологической доступности, $СБД_{\text{абс.}}$, %	44,9	43,5	83,4	86,8	-	-

Выводы

1. В результате фармакокинетических исследований нового органического соединения из группы 1,2,4-триазола – морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата, обладающего антиоксидантным и антиишемическим действием, – установлено, что одноразовое внутривенное введение его раствора в дозе 0,1 г/кг и 0,5 г/кг массы лабораторных животных обеспечивает поддержание уровня концентрации вещества в пределах 800–900 мкг/мл на протяжении 15–20 минут. Пероральное и ректальное введение соответственно твердых желатиновых капсул морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата и ректальных суппозиторий на липофильной основе с этим веществом обеспечивает максимум содержания вещества в сыворотке крови лабораторных животных через 1 час после введения и поддержание высокой концентрации на протяжении последующих 1,5 часов.

2. Установлено существование прямой статистически достоверной корреляционной связи между результатами высвобождения морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-

триазол-3-илтио]ацетата из суппозиторий ректальных на липофильной основе, всасыванием лекарственного вещества из данной лекарственной формы и поступлением его в кровь.

3. С помощью моделирования фармакокинетики морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетата после перорального, ректального и инъекционного внутривенного введения установлены константы скорости всасывания, элиминации, плазматический клиренс, объем распределения и другие параметры. Суппозитории с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом на липофильной основе обеспечивают более интенсивное всасывание лекарственного вещества и поступление его в кровь. Степень его абсолютной биологической доступности в ректальной лекарственной форме практически не зависит от вводимой дозы и почти в два раза превышает таковую для пероральных твердых желатиновых капсул с морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатом.

Список литературы

1. Pharmacokinetics and metabolism in drug design / D.A. Smith, C. Allerton, A.S. Kalgutkar et al. – Weinheim : Wiley-Verlag GmbH&Co. KgaA, 2012. – 210 p.
2. Shargel L. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics / L. Shargel, A.B.C. Yu. – N.Y. : Appleton & Lange, 2005. – 589 p.
3. Патент України на винахід №37927 Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / Л.В. Чадова, Н.В. Рисухіна, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, А.Г. Каплаушенко, В.Д. Лук'яничук; заявник і патентовласник Л.В. Чадова; заявл. 28.07.2008; опубл. 10.12.2008 // Бюл. – 2008. – №23.
4. Патент України на винахід №76334 Застосування морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату або піперидинію 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату як нейротропних агентів / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, Є.Г. Книш, С.В. Павлов, Р.О. Щербина, О.І. Панасенко, І.Ф. Беленічев; заявник і патентовласник А.Г.; заявл. 08.09.2010; опубл. 25.12.2012 // Бюл. – 2012. – №24.
5. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – М. : Феникс, 2006. – 288 с.

References

1. Smith, D. A., Allerton, C., & Kalgutkar, A. S. (2005) Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Weinheim : Wiley-Verlag GmbH&Co. KgaA.
2. Shargel, L., Pong, S., & Yu, A. B. (2005). Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics (5th ed.). New York: Appleton & Lange Reviews/McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
3. Chadova, L. V., Rysukhina, N. V., Panasenko, O. I. Knysh, Ye. H., Kaplaushenko, A. H., Lukianchuk, V. D. (2008). Patent Ukrainy na vynakhid №37927 Morfoliniy 2-(5-(4-piridil)-4-(2-metoksifenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)acetat, shho proiavliaie antyoksydantnu i de-toksykuiuchu aktyvnosti; zajavl. 28.07.2008; opubl. 10.12.2008. *Biul.*, 23. [in Ukrainian].
4. Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., Knysh, Ye. H., Pavlov, S. V., Shcherbyna, R. O., et al. (2012) Patent Ukrainy na vynakhid №76334 Zastosuvannia morfoliniuu 2-(5-(4-piridil)-4-(2-metoksifenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)acetatu abo piperidiniuu 2-(5-(furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltio)acetatu yak neirotrofnykh agentiv; zajavl. 08.09.2010; opubl. 25.12.2012. *Biul.*, 24. [in Ukrainian].
5. Belousov, Yu. B. & Gurevich, K. G. (2006) Klinicheskaya farmakokinetika. Praktika dozirovaniya lekarstv. [Clinical pharmacokinetics. The practice of drug delivery]. Moscow: Feniks. [in Russian].

Сведения об авторах:

Бушуева И.В., к. фарм. н., доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: valery999@ukr.net.

Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

Панасенко А.И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е.Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического право-ведения, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 04.07.2014 р.



Протизапальна активність солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, теофілін, протизапальні засоби.

Здійснили дослідження протизапальної активності солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти на моделі гострого запалення «формалін-індукований набряк кінцівок» щурів. Запальну реакцію моделювали за допомогою 2,0% водного розчину формаліну. Як референс-препарат використали диклофенак натрію. Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу. За результатами експерименту встановили, що найбільш активними є 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота та її діетилетаноламонієва сіль. Серед речовин, що вивчили, слід також відзначити піперидиний 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який виявляє високу протизапальну дію.

Противовоспалительная активность солей 2-(5-((теофиллин-7'-ил)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)-ацетатной кислоты

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

Проведено дослідження протизапальної активності солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти на моделі «формалін-індукованого отека кінцівок» щурів. Воспалительну реакцію моделювали з допомогою 2,0% розчину формаліну. В якості референс-препарату використано диклофенак натрію. Результати дослідження оброблено з допомогою статистичних методів аналізу. По результатам експерименту встановлено, що найбільш активними оказались 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота і її діетилетаноламонієва сіль. Серед вивчених речовин слід звернути увагу на піперидиний 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який проявляє високу протизапальну активність.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, теофиллин, противовоспалительные средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 60–62

Anti-inflammatory activity of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts

A. S. Gotsulya, Ye. S. Pruglo, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Aim. The research of anti-inflammatory activity of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid's salts has been conducted on the «formalin-induced edema of the rats' extremities» model of acute inflammation.

Methods and results. Inflammatory reaction has been modeled using 2,0% aqueous formalin solution. Diclofenac sodium has been used as a reference drug. The research results have been processed by modern statistical methods of analysis. As the research results show, the most active are 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid and its diethyletanolammonium salt.

Conclusion. Among studied substances the piperidine 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetateshould also be noted, as it shows high anti-inflammatory activity.

Key words: Triazoles, Theophylline, Anti-inflammatory Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 60–62

Нині в комплексній терапії низки захворювань як знеболювальні та протизапальні застосовують лікарські препарати переважно із групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) і глюкокортикостероїдів (ГКС). Більшість НПЗЗ інгібують циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) і циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), порушуючи синтез простагландинів і тромбоксанів. Жарознижувальна, знеболювальна і протизапальна дія НПЗЗ забезпечується їхнім впливом на ЦОГ-2, тоді як інгібування ЦОГ-1 викликає побічні ефекти, котрі пов'язані зі зниженням синтезу простагландинів, наприклад, ерозивний гастрит і шлунково-кишкові кровотечі. Також залишається відкритим питання щодо застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 у пацієнтів із ризиком серцево-судинної та цереброваскулярної патології.

Механізм дії ГКС базується на пригніченні транскрипції генів, які кодують синтез прозапальних білків. Тяжкість ускладнень при застосуванні ГКС визначається рівнем і тривалістю їх використання. Одним із головних усклад-

нень від приймання ГКС є виникнення остеопорозу.

Отже, залишається актуальним пошук високоєфективних лікарських засобів, що пригнічують запалення і проявляють мінімальну побічну дію [1–3].

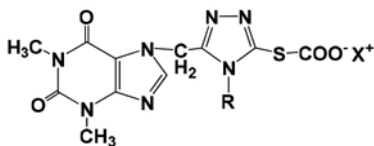
Мета роботи

Оцінювання протизапальної активності солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти на моделі гострого запалення «формалін-індукований набряк кінцівок» щурів і встановлення деяких закономірностей залежності «структура – фармакологічна активність».

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – 14 солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (табл. 1), які синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Ці сполуки є кристалічними речовинами, що не мають запаху, розчинні у воді або органічних розчинниках.

Таблиця 1
Соли 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти



№ сполуки	R	X ⁺
1	CH ₃	Na ⁺
2	CH ₃	
3	C ₂ H ₅	H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
4	C ₂ H ₅	
5	C ₂ H ₅	
6	C ₂ H ₅	
7	C ₆ H ₅	H
8	C ₆ H ₅	Ca ²⁺
9	C ₆ H ₅	Zn ²⁺
10	C ₆ H ₅	
11	C ₆ H ₅	H ₃ N ⁺ -CH ₂ -CH ₂ -OH
12	C ₆ H ₅	
13	C ₆ H ₅	
14	C ₆ H ₅	

Досліди виконали на інтактних білих нелінійних щурах різної статі, вага тварин – 190–260 г. Кожна група включала 7 щурів. Водний розчин/суспензію похідних 1,2,4-тріазолу, стабілізовану твіном-80 для нерозчинних у воді сполук (у дозі 1/10 від LD₅₀ у розрахунку 1 мл розчину/суспензії на 100 г тварини), вводили *per os* за 0,5 години до введення флоггену. Запальну реакцію моделювали за допомогою введення як флоггену 2,0% водного розчину формаліну [5]. Формалін вводили в об'ємі 0,1 мл субплантарно в одну із задніх кінцівок. Для оцінювання протизапальної активності через 2 і 4 години після введення формаліну вимірювали об'єм кінцівки волнометричним методом, результат наведено у см³. Як еталон порівняння використали диклофенак натрію (2,5% розчин, ампули по 3 мл, «Дарниця», Україна), препарат вводили в дозі 8 мг/кг [5].

Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) і стандартні похибки середньої (±m). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використали 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів: p<0,05, p<0,01 та p<0,001 [4,6,8].

Результати та їх обговорення

У результаті досліджень (табл. 2) встановили, що 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота та її діетилетаноламонієва сіль за силою протизапальної дії перевищують еталон порівняння диклофенак як за 2 (на 26,63% та 42,15% відповідно, p<0,01), так і за 4 години (на 1,79% та 6,96% відповідно, p<0,05). Серед речовин, що вивчили, необхідною також

Таблиця 2

Протизапальна активність похідних 1,2,4-тріазолу за умов формалінового набряку лапи щурів

Сполука/ група	Доза сполук, мг/кг	Об'єм лапи щурів через 2 год, см ³	Проти-запальна активність, %	Статистична значущість результатів		Об'єм лапи щурів через 4 год, см ³	Проти-запальна активність, %	Статистична значущість результатів	
				щодо контролю	щодо диклофенаку			щодо контролю	щодо диклофенаку
Контроль(фіз. р-н)	-	0,46±0,027	0	-	p = 0,006	1,33±0,051	0	-	p=0,00027
Диклофенак	8	0,34±0,015	25,36	p = 0,006	-	0,81±0,058	38,78	p=0,00027	-
2	45	0,19±0,019	59,06	p=7,39*10 ⁻⁵	p = 0,000357	1,29±0,079	7,52	p=0,32	p=0,0038
6	46	0,19±0,023	59,38	p=1,2*10 ⁻⁴	p = 0,00081	1,09±0,076	18,15	p=0,032	p=0,023
10	55	0,47±0,043	-3,12	p = 0,78	p = 0,02206	1,11±0,062	16,76	p=0,027	p=0,0104
14	53	0,38±0,028	17,19	p=0,08	p = 0,264	1,20±0,082	9,99	p=0,0066	p=0,212
Контроль	-	0,39±0,039	0	-	-	1,35±0,063	0	-	-
1	121	0,72±0,044	-83,33	p=0,0008	p = 7,81*10 ⁻⁵	1,26±0,099	6,36	p=0,4868	p=0,0057
3	45	0,63±0,027	-61,84	p=0,0013	p = 2,9*10 ⁻⁵	1,21±0,067	10,59	p=0,1621	p=0,0030
7	105	0,19±0,036	51,99	p=0,006	p = 0,0058	0,80±0,175	40,57	p=0,0214	p=0,946
13	50	0,21±0,027	46,41	p=0,00627	p = 0,00389	0,92±0,112	32,10	p=0,0116	p=0,456
Контроль	-	0,37±0,028	0	-	-	1,38±0,091	0	-	-
5	49	0,57±0,027	-53,26	p=0,0013	p = 0,000126	1,20±0,083	13,43	p=0,1756	p=0,0068
11	50	0,20±0,039	46,74	p=0,00819	p = 0,011302	1,13±0,063	18,08	p=0,0585	p=0,0073
Контроль	-	0,40±0,18	0	-	-	1,14±0,091	0	-	-
4	55	0,35±0,030	10,47	p=0,27	p = 0,67822	1,31±0,097	-15,16	p=0,2364	p=0,00312
8	115	0,16±0,009	60,65	p=7,35*10 ⁻⁶	p = 1,41*10 ⁻⁵	0,80±0,134	29,70	p=0,0749	p=0,932103
9	157	0,50±0,033	-27,44	p=0,23	p = 0,00235	1,37±0,079	-20,05	p=0,1018	p=0,000777
12	53	0,13±0,016	67,51	p=1,12*10 ⁻⁵	p = 2,5*10 ⁻⁵	0,62±0,080	45,74	p=0,00362	p=0,08815

відзначити піперидиній 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який проявляє високу протизапальну дію (її сила наближається до дії диклофенаку натрію – на 6,68% менш активна, $p < 0,05$). Незначні протизапальні властивості за 4 години продемонстрували сполуки 2, 5, 6, 8, 10, 11, 13 і 14 (протизапальна дія в межах 6,36–32,10%). Через 2 години після введення флогогену зменшували рівень набряку 7 сполук ефективніше, ніж референс-препарат. Проаналізувавши залежність протизапальної дії та хімічної структури досліджуваних речовин, виявили, що наявність катіону діетилетаноламонію в молекулі 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату сприяє найвиразнішій протизапальній дії. Відсутність катіону діетилетаноламонію в молекулі 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти дещо

знижувала показники протизапальної дії. Введення катіона морфолінію до 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату знижує протизапальну дію, сіль, що отримали, менш ефективна, ніж референс-препарат.

Висновки

1. У результаті фармакологічного скринінгу солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти виявили ряд сполук із протизапальною активністю, що наближаються або перевищують за активністю референс-препарат.

2. Діетилетаноламоній 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат виявився найбільш активною сполукою: прояви формалінового набряку протягом 4 годин зменшувались на 45,74% (на 6,96% активніше, ніж після введення диклофенаку – 38,78%, $p = 0,00027$).

Список літератури

1. Иманаева А.Я. Изучение противовоспалительной активности липоевой кислоты на модели адьювант-индуцированного артрита крыс / А.Я. Иманаева, Л.Н. Залютдинова, Д.Э. Цыплаков // *Biologicals sciences. Fundamental research.* – 2013. – №6. – P. 596.
2. Димефосфон проявляє протизапальну і антиоксидантну активність на моделі хронічного аутоімунного запалення / И.Х. Валеева, Л.Е. Заганшина, В.Н. Хазиахметова, А.Ф. Титаренко // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2011. – №3. – С. 13–16.
3. Калитник А.А. Противовоспалительная активность хитозана и его низкомолекулярного производного / А.А. Калитник, П.А. Марков, А.В. Володько // *Медицинский академический журнал.* – 2012. – Т.12. – №3. – С. 60.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2 изд., перераб. и доп. – К. : Морнион, 2001. – 408 с.
5. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАН проф. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
8. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М. : ВНИЦ БАВ, 2000. – 352 с.
9. Jiang B. Discovery of potential anti-inflammatory drugs: diaryl-1,2,4-triazoles bearing N-hydroxyurea moiety as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase / B. Jiang, X. Huang, H. Yao, J. Jiang, X. Wu, S. Jiang, Q. Wang, T. Lu, J. Xu // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – №12(13). – P. 2114–2127.
10. Synthesis and evaluation of some novel 1,2,4-triazole derivatives for antimicrobial, antitubercular and anti-inflammatory activities / S. Pattan, P. Gadhav, V. Tambe et al. // *Indian Journal of Chemistry.* – 2012. – Vol. 51B. – P. 297–301.
1. Иманаева, А. Я., Залютдинова, Л. Н., & Цыплаков, Д. Е. (2013) *Izuchenie protivovospalitel'noj aktivnosti lipo-* evoj kisloty na modeli ad'yvant-inducirovannogo artrita krys [Study of the antiinflammatory activity of lipoic acid on a model of adjuvant-induced arthritis in rats]. *Biologicals sciences. Fundamental research*, 6, 596.
2. Valeeva, I. H., Titarenko, A. F., Khaziakhmetova, V. N., & Ziganshina, L. E. (2011) Dimefosfon proyavlyaet protivovospalitel'nyuyu i antioksidantnyuyu aktivnost' na modeli khronicheskogo autoimmunnogo vospaleniya [Dimephosphone Shows Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Activity on Chronic Autoimmune Inflammation Model]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 3, 13–16. [in Russian].
3. Kalitnik, A. A., Markov, P. A., & Volodko, A. V. (2012) Protivovospalitel'naya aktivnost' khitozana I ego nizkomolekulyarnogo proizvodnogo [Anti-inflammatory activity of low molecular weight chitosan and its derivative]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.*, 12(3), 60. [in Russian].
4. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kyiv. [in Ukrainian].
5. Stefanov, A. V. (Ed.) (2001) *Metodychni vkazivky podoklinichnomu vuvchenniu likarskykh zasobiv [Guidelines for clinical trial]*. Kyiv. [in Ukrainian].
6. Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera. [in Russian].
7. Khabriev, R. U. (2005) *Rukovodstvo po e'ksperimental'nomu (doklinicheskomu) izlucheniyu novykh farmakologicheskikh veschestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
8. Sernov, L. N., & Gacura, V. V. (2000) *E'lementy e'ksperimental'noj farmakologii [Elements of Experimental Pharmacology]*. Moscow. [in Russian].
9. Jiang, B., Huang, X., Yao, H., Jiang, J., Wu, X., Jiang, S., et al. (2014) Discovery of potential anti-inflammatory drugs: diaryl-1,2,4-triazoles bearing N-hydroxyurea moiety as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *Org. Biomol. Chem.*, 12(13), 2114–2127. doi: 10.1039/c3ob41936c.
10. Pattan, S., Gadhav, P., Tambe, V., et al. (2012) Synthesis and evaluation of some novel 1,2,4-triazole derivatives for antimicrobial, antitubercular and anti-inflammatory activities. *Indian Journal of Chemistry*, 51B, 297–301.

Відомості про авторів:

Гоцуля А.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: andrey_goculya@mail.ru.

Пругло Є.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 16.06.2014 р.



М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко, І. Ф. Беленічев

Гостра токсичність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол,
гостра токсичність.

Одним із пріоритетних завдань сучасної медицини та фармації є синтез нових високоєфективних і малотоксичних сполук, що можуть бути використані як потенційні лікарські засоби. Похідні азотомісних гетероциклів, таких як 1,2,4-тріазол, викликають у цьому плані велику зацікавленість у вітчизняних і зарубіжних дослідників. З метою створення нових оригінальних лікарських препаратів, спираючись на досвід попередніх досліджень, синтезували ряд 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних. На одному з перших етапів фармакологічного скринінгу дослідили їхню гостру токсичність за методом В.Б. Прозоровського та вивчили закономірність між хімічною будовою і біологічною дією. Встановили, що синтезовані сполуки належать до малотоксичних або нетоксичних речовин.

Острая токсичность 4-амино-5-(2-, 3-, 4-нитрофенил)-1,2,4-триазол-3-тионов и их производных

М. А. Щербак, А. Г. Каплаушенко, И. Ф. Беленичев

Одной из приоритетных задач современной медицины и фармации является синтез новых высокоэффективных и малотоксичных соединений, которые могут быть использованы как потенциальные лекарственные средства. Производные азотсодержащих гетероциклов, таких как 1,2,4-триазол, вызывают в этом плане большой интерес у отечественных и зарубежных исследователей. С целью создания новых оригинальных лекарственных препаратов, опираясь на опыт предыдущих исследований, синтезировали ряд 4-амино-5-(2-, 3-, 4-нитрофенил)-1,2,4-триазол-3-тионов и их производных. На одном из первых этапов фармакологического скрининга исследована их острая токсичность по методу В.Б. Прозоровского и изучена закономерность между химическим строением и биологическим действием. Установлено, что синтезированные соединения относятся к малотоксичным или нетоксичным веществам.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, острая токсичность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 63–66

Acute toxicity of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and its derivatives

М. О. Shcherbak, А. G. Kaplaushenko, I. F. Belenichev

One of the priorities of modern medicine and pharmacy is the synthesis of new, highly efficient and low-toxic compounds that can be used as potential drugs. Derivatives of nitrogen-containing heterocycles, such as 1,2,4-triazole, cause great interest in this regard both for our country authors and foreign one.

Aim. Based on the experience of previous research in order to create new original drugs we have synthesized a series of 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives.

Methods and results. On one of the first steps of pharmacological screening the toxicity data by the V.B. Prozorovskiy method and communication between chemical structure and biological effects of the compounds has been studied.

Conclusion. It has been established that the synthesized compounds are non-toxic or low-toxic substances.

Key words: 1,2,4-triazole, Acute Toxicity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 63–66

Останніми роками вітчизняні [1,2] і закордонні [3] дослідники приділяють велику увагу моделюванню біологічно активних речовин, що можуть стати основою нових оригінальних лікарських засобів. Цілеспрямований синтез сполук із низькою токсичністю та вираженими біологічними властивостями є головним етапом створення лікарських препаратів. Особливий інтерес у цьому напрямі викликають азотомісні гетероцикли як високоєфективні фармакологічно активні сполуки. Зокрема, активно вивчають токсичність і біологічну активність 1,2,4-тріазолів, оскільки ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів із різноманітними фармакологічними ефектами (протигрибкова, антидепресивна, гепатопротекторна, ранозагоювальна, противірусна тощо). Слід відзначити, що похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону і 4-аміно-1,2,4-тріазолу є нетоксичними або малотоксичними речовинами [1,2,4].

Мета роботи

Визначити залежність фармакологічної активності речовин, які ми синтезували, від їхньої будови.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на кафедрі фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (зав. – д. біол. н., професор І.Ф. Беленічев). Дослідження виконали за експрес-методом В.Б. Прозоровського [5] на білих щурах лінії Вістар. Для визначення LD_{50} похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів використали 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній із додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл дистильованої води і за допомогою шприца вводили внутрішньоочеревинно, дотримуючись правил асептики й антисептики.

Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження проводились через 24 години.

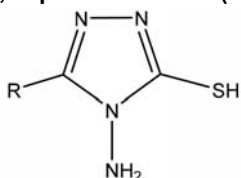
Результати та їх обговорення

Досліди показали, що значення LD₅₀ нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (табл. 1-5) знаходяться в межах 400-1300 мг/кг; за класифікацією І.К. Сидорова [6] сполуки, які вивчили, належать до малотоксичних або нетоксичних речовин.

На гостру токсичність 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних значно впливають наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, а також природа замісників за атомом Сульфуру при C₃-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Таблиця 1

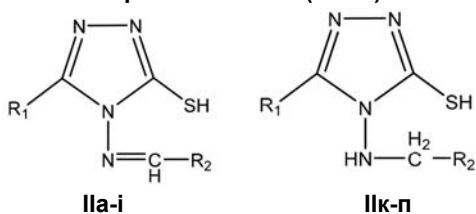
Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Ia-б)



№ сполук	R	LD ₅₀ , мг/кг
Ia	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	934 (889-942)
Iб	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	965 (949-981)
Iв	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	984 (973-993)

Таблиця 2

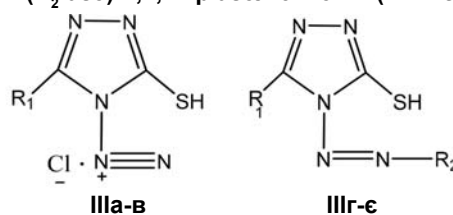
Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIa-IIi) та 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIк-IIп)



№ сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
IIa	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	-C ₈ H ₁₀ O ₂	618 (592-642)
IIб	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	-C ₆ H ₄ F-3	709 (691-715)
IIв	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	-C ₆ H ₄ F-4	577 (543-602)
IIг	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -3	512 (491-533)
IIд	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -4	523 (463-536)
IIе	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₅ O	644 (679-619)
IIж	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	701 (649-713)
IIз	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₆ H ₄ Cl-4	698 (669-725)
IIі	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₃ H ₉ N ₂	556 (532-568)
IIк	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	-C ₈ H ₉ O ₂	1011 (994-1117)
IIл	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	-C ₆ H ₄ F-3	893 (826-912)
IIм	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -3	615 (593-654)
IIн	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -4	627 (592-644)
IIо	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	586 (571-599)
IIп	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₃ H ₉ N ₂	559 (512-602)

Таблиця 3

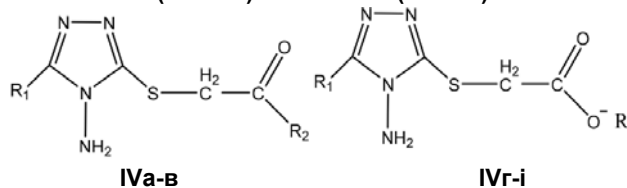
Гостра токсичність 3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлоридів (IIIa-IIIв) та 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₂-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIIг-IIIє)



№ сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
IIIa	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	-	964 (948-980)
IIIб	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-	980 (963-1010)
IIIв	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-	1006 (987-1128)
IIIг	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	-C ₇ H ₅ O ₃	1256 (1239-1273)
IIIд	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₅ O	1252 (1246-1264)
IIIє	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₆ H ₆ N	1169 (1128-1192)

Таблиця 4

Гостра токсичність 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (IVa-IVв) та їх солей (IVг- IVi)



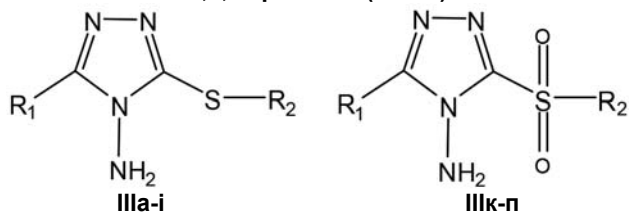
№ сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
IVa	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	H	1089 (1060-1126)
IVб	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	H	1112 (1109-1122)
IVв	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	H	1065 (1035-1103)
IVг	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	K ⁺	867 (830-893)
IVд	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	Na ⁺	978 (956-998)
IVе	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	1/2Fe ²⁺	886 (861-902)
IVж	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	H ₂ N ⁺ (CH ₃) ₂	823 (796-836)
IVз	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	Na	1118 (1102-1128)
IVі	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	H ₃ N ⁺ CH ₃	772 (756-812)

Щодо гострої токсичності 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Ia-в, табл. 1) слід відзначити, що найменшу токсичність має 4-аміно-5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (Ia), а найбільшу – 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (Iв).

Перехід від 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Ia-в, табл. 1) до 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIa-III, табл. 2) супроводжується зміною показника LD₅₀. Конденсація 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Ia-в, табл. 1) з альдегідами ароматичного ряду призводить до появи менш токсичних сполук (IIa-III, табл. 2). Чітких закономірностей при відновленні 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIa-III, табл. 2) до 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIк-IIп) не встановили.

Таблиця 5

Гостра токсичність 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів (Va-Vi) та 3-алкілсульфо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів (Vк-Vп)



N сполук	R ₁	R ₂	LD ₅₀ , мг/кг
Va	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₃ H ₇	521 (510-543)
Vб	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₁₃	670 (661-691)
Vв	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₇ H ₁₅	796 (783-813)
Vг	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₇ H ₁₅	783 (776-794)
Vд	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₉ H ₁₉	845 (835-864)
Vе	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₁₀ H ₂₁	987 (978-998)
Vж	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₃ H ₇	512 (505-526)
Vз	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₁₃	652 (639-673)
Vi	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₇ H ₁₅	690 (677-706)
Vк	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₃ H ₇	486 (467-505)
Vп	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₇ H ₁₅	532 (517-536)
Vм	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₇ H ₁₅	492 (478-509)
Vн	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₉ H ₁₉	654 (623-688)
Vo	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₁₃	532 (519-573)
Vп	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₇ H ₁₅	512 (489-531)

Реакція утворення 3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлоридів (IIIa-IIIв, *табл. 5*) супроводжується підвищенням токсичності. Слід відзначити, що 3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлорид (IIIв, *табл. 5*) більш токсичний, ніж 3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлорид (IIIб, *табл. 5*), обидві сполуки є більш токсичними, ніж 3-меркапто-5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлорид (IIIа, *табл. 5*); аналогічну закономірність виявили для тіонів (Ia-в, *табл. 1*). Надалі реакція утворення азобарвників 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₂-діазеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IIIг-IIIе, *табл. 5*) призводить до значного підвищення токсичності сполук.

При взаємодії 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Ia-в, *табл. 1*) із кислотою хлорацетатною перехід до 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (IVa-IVв, *табл. 4*) в усіх випадках супроводжується підвищенням гострої токсичності. Слід відзначити, що 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (IVб, *табл. 4*) більш токсична, ніж 2-(5-(2-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (IVа, *табл. 4*), обидві сполуки є більш токсичними, ніж 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (IVв, *табл. 4*); це не збігається з даними щодо аналогічної закономірності для тіонів (Ia-в, *табл. 1*).

Гостра токсичність солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (IVг-і, *табл. 4*) знаходиться на рівні 750–1150 мг/кг. Солеутворення у більшості випадків супроводжується зниженням гострої токсичності солей щодо вихідних кислот. Винятком став натрію 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (IVж, *табл. 4*). Серед солей найменшу токсичність мають солі з органічними катіонами, а найбільш токсичними виявились натрієві солі кислот, що містять при п'ятому атомі Карбону 1,2,4-тріазолового циклу 4-нітрофенільний або 3-нітрофенільний радикали (IVд, з).

Алкілювання 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Ia-в, *табл. 1*) галоїдними алканами: перехід до 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (Va-і, *табл. 5*) супроводжується значним зниженням токсичності сполук. Збільшення числа вуглецевих атомів алкільного радикала у 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (Va-і, *табл. 5*) збільшує показник гострої токсичності сполук цього ряду. Пояснюється це тим, що синтезовані сполуки є поверхнево активними. Сполуки містять неполярний вуглеводневий ланцюг, а також гідрофільну групу, і зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга на одну метиленову групу відбувається підвищення поверхневої активності та токсичності, що підтверджує правило Траубе [7].

Окислення 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (Va, в-д, з, і, *табл. 5*) до відповідних 3-алкілсульфо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів (Vк-Vп, *табл. 5*) знижує гостру токсичність. Сполуки, які мають у своєму складі 3-нітрофенільний замісник, проявляють вищу гостру токсичність, ніж ті, що мають 2-нітрофенільний і 4-нітрофенільний замісники у п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу.

Висновки

1. Дослідили гостру токсичність 48 сполук – 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. Встановили закономірності будови і токсичності цих речовин.

2. Конденсація 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів з альдегідами ароматичного ряду призводить до появи менш токсичних сполук, а реакція діазотування та наступне азосполучення призводить до підвищення токсичності.

3. Алкілювання тіонів галоїдними алканами супроводжується значним зниженням токсичності сполук. Однак у ряду 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів зі збільшенням числа вуглецевих атомів алкільного радикала показник гострої токсичності також збільшується. Таку ж закономірність визначили при окисленні відповідних 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів.

4. Алкілювання 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів кислотою хлорацетатною призводить до підвищення токсичності, а перехід від кислот до їх солей суттєво знижує токсичність сполук.

Список літератури

1. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. – К., 2006. – 201 с.
2. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. – К., 2005. – 396 с.
3. Sharma J. Bioactive Triazoles: A potential review / J. Sharma, Sh. Ahmadb, M. Sh. Alam // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2012. – Vol. 4(12). – P. 5157–5164.
4. Каплаушенко А.Г. Будова та гостра токсичність аміно- і тіо- похідних 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко // *Запоріжський медичний журнал*. – 2007. – № 1(40). – С. 104–107.
5. Прозоровский В.Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы / В.Б. Прозоровский // *Журнал общей биологии*. – 1960. – Т. 21. – № 3. – С. 221–228.
6. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // *Токсикология новых промышленных веществ*. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.
7. Traube I. Ueber die Capillaritätsconstanten organischer Stoffe in wasserigen Lösungen / I. Traube // *Leibigs Ann. B.* – 1891. – Vol. 265. – Is. 1. – S. 27–55.
1. Kaplaushenko, A. G. (2006) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biologichni vlastyvosti S-pokhidnykh 5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv*. (Dis...kand. farm. nauk). [Synthesis, physico-chemical and biological properties of derivatives of 5-S-(2, 3, 4-nitrophenyl) -1,2,4-triazoles-3-thiones]. Kyiv. [in Ukrainian].
2. Panasenko, O.I. (2005) *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biologichni vlastyvosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu*. (Dis...dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physical, chemical and biological properties of 1,2,4-triazoles. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
3. Sharma J., Ahmadb, M. Sh., Alam, Sh. (2012) Bioactive Triazoles: A potential review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(12), 5157–5164.
4. Kaplaushenko, A. G. (2007) Budova ta gostra toksychnist amino- i tio-pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Structure and acute toxicity of amino and thio derivatives of 1,2,4-triazoles]. *Zaporozhskij meditsinsky zhurnal*, 1 (40), 104–107. [in Ukrainian].
5. Prozorovskij, V. B. (1960) O vybore metoda postroeniia krivoi letal'nosti i opredelenie srednei letal'noi dozy [On the choice of the method of constructing the curve of mortality and determination of the median lethal dose]. *Zhurnal obschej biologii*, 21(3), 221–228. [in Russian].
6. Sidorov, K. K. (1973) O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniia [On the classification of the toxicity of poisons with parenteral routes of administration]. *Toksikologiya novykh promyshliennykh veshchestv*. Moscow, 13, 45–71. [in Russian].
7. Traube, I. (1891) Ueber die Capillaritätsconstanten organischer Stoffe in wasserigen Lösungen. *Leibigs Ann. B.*, 265(1), 27–55.

References

Відомості про авторів:

Щербак М.О., асистент каф. фізико-хімії, Запорізький державний медичний університет,

E-mail: malina_alekseevna@mail.ru.

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізико-хімії, Запорізький державний медичний університет.

Беленічев І.Ф., д. біол. н., професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 07.10.2014 р.



Т. В. Опрошанська

Вивчення гострої токсичності настойки кореня лопуха великого

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: корінь, лопух великий, настойка, гостра токсичність.

Корінь лопуха великого широко використовують у науковій медицині як засіб сечо-, жовчогінний, жарознижувальний, протизапальний, антибактеріальний, антифунгальний, десенсибілізуючий, імуностимулюючий, антиоксидантний і такий, що покращує обмінні процеси в організмі. З метою вивчення гострої токсичності настойки кореня лопуха великого (екстрагент 40% спирт етиловий) при одноразовому внутрішньошлунковому введенні у дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг та 20 мл/кг використали 84 білих беспородних щурів і 84 мишей обох статей (14 груп по 6 тварин). Середню летальну дозу визначали за методом Кербера. Встановили, що настойка кореня лопуха великого за токсикологічною класифікацією речовин належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини). Це свідчить про перспективність дослідження настойки кореня лопуха великого.

Изучение острой токсичности настойки корня лопуха большого

Т. В. Опрошанская

Корень лопуха большого широко используется в научной медицине как моче-, желчегонное, жаропонижающее, противовоспалительное, антибактериальное, антифунгальное, десенсибилизирующее, иммуностимулирующее антиоксидантное и улучшающее обменные процессы в организме средство. Для изучения острой токсичности настойки корня лопуха большого (экстрагент 40% спирт этиловый) при одноразовом внутрижелудочном введении в дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг и 20 мл/кг использованы 84 белые беспородные крысы и 84 мыши обоих полов (14 групп по 6 животных). Среднюю летальную дозу определяли с помощью метода Кербера. Установлено, что настойка корня лопуха большого согласно токсикологической классификации веществ относится к VI классу токсичности (относительно нетоксические вещества). Это свидетельствует о перспективности исследования настойки корня лопуха большого.

Ключевые слова: корень, лопух большой, настойка, острая токсичность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 67–71

The study of acute toxicity of burdock root tincture

T. V. Oproshanska

Aim. Burdock root is used in scientific medicine as diuretic, choleric, antipyretic, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, desensitizing, immunostimulatory, antioxidant and metabolism improving remedy. To study acute toxicity of the Burdock root tincture (extractant is a 40% ethanol) at the terms of single internally gastric injection at 5 ml/kg, 15 ml/kg and 20 ml/kg dose, 84 white rats and 84 mice of both sexes (14 groups which consist of 6 animals) have been used.

Methods and results. The determination of acute toxicity has been conducted using Kerber method. It has been set that the Burdock root tincture belongs to VI class of toxicity (comparing to harmless substances) in obedience to the generally accepted toxicological classification of substances.

Conclusion. This shows that future research of Burdock root tincture is a perspective direction.

Key words: Plant Roots, Burdock, Plant Extracts, Toxicity Tests Acute.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 87–71

Корінь лопуха великого використовують у науковій медицині як засіб сечо-, жовчогінний, жарознижувальний, протизапальний, антибактеріальний, антифунгальний, десенсибілізуючий, імуностимулюючий, антиоксидантний і такий, що покращує обмінні процеси в організмі. Витяжками з кореня лікують сечо- та жовчнокам'яну хвороби, хронічний гепатит, цироз печінки, атеросклероз, цукровий діабет, подагру та обмінні артрити. Водний екстракт кореня лопуха великого рекомендують застосовувати для профілактики захворювань крові [1,5–8].

Мета роботи

Вивчення гострої токсичності настойки кореня лопу-

ха великого при одноразовому внутрішньошлунковому введенні.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення гострої токсичності (середньої летальної дози – LD_{50}) використовували настойку кореня лопуха великого, яку отримали за загальноприйнятою методикою [2]. Корінь лопуха заготовляли у вересні і жовтні 2012 року у Вінницькій області. Як екстрагент використовували 40% спирт етиловий.

Відповідно до методичних рекомендацій із доклінічного вивчення лікарських засобів дослідження середньо-смертельної дози токсичності нових лікарських засобів або субстанцій повинно включати встановлення нешкідливості на 3 видах тварин при 3 різних шляхах

введення [3]. Оскільки корінь лопуха великого широко застосовується в медицині та є нетоксичною сировиною, вивчили гостру токсичність настойки кореня при внутрішньошлунковому введенні на двох видах тварин – щурах і мишах – у максимальних дозах IV, V та VI класів токсичності (за методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів [3]). Середньо-летальну дозу (LD_{50}) визначали за методом Кербера та розраховували за формулою:

$$LD_{50} = \sum(A+B) \times (M-N) / LD_{100}$$

де LD_{50} – летальна концентрація препарату для 50% тварин, %;

$A+B$ – сума суміжних концентрацій, мл/кг;

$M-N$ – різниця загибелі тварин у суміжних концентраціях, %;

LD_{100} – мінімальна концентрація препарату, що призводить до загибелі всіх тварин у групі, мл/кг.

Результати та їх обговорення

Настойка кореня лопуха великого містить суму окислюваних фенолів, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, полісахариди, амінокислоти, макро- та мікроелементи. Стандартизувати настойку кореня планується за такими параметрами:

- опис: темно-коричнева рідина зі специфічним запахом;
- ідентифікація: метод тонкошарової хроматографії на наявність гіперозиду та кислоти хлорогенової;
- кількісний вміст: сума окислюваних фенолів (не менше ніж 1%) і флавоноїдів (не менше ніж 0,01%).

Настойка кореня може проявляти широку фармакологічну активність, тому першим етапом нашого дослідження стало вивчення її гострої токсичності.

Гостру токсичність настойки кореня лопуха (НКЛ) вивчали з використанням 84 білих безпородних щурів і 84 мишей обох статей (14 груп по 6 тварин), яких поділили на групи:

- контроль №1 (вводили питну воду, контрольна група);
- контроль №2 (вводили НКЛ у дозі 5 мл/кг – максимальна доза IV класу токсичності);
- контроль №3 (вводили НКЛ у дозі 15 мл/кг – максимальна доза V класу токсичності);
- контроль №4 (вводили НКЛ в дозі 20 мл/кг – максимальна доза VI класу токсичності);
- контроль №5 (вводили 40% спирт етиловий у дозі 5 мл/кг);
- контроль №6 (вводили 40% спирт етиловий у дозі 15 мл/кг);
- контроль №7 (вводили 40% спирт етиловий у дозі 20 мл/кг).

Для отримання настойки кореня використали 40% спирт етиловий як екстрагент, тому вивчення гострої токсичності окремо 40% спирту етилового в максимальних дозах IV, V та VI класів токсичності було доцільним. Оскільки 40% спирт етиловий може викликати опік слизової оболонки шлунка, а також згідно з методикою

вивчення гострої токсичності, настойку кореня та 40% спирт етиловий при введенні тваринам розбавляли питною водою у співвідношенні 1:2.

Після введення препаратів за тваринами спостерігали протягом 14 днів та оцінювали їхній загальний стан, летальність, динаміку маси тіла. Після виведення тварин з експерименту виконали макроскопічне оцінювання стану внутрішніх органів і систем, розраховували їхні масові коефіцієнти.

У підсумку дослідження встановили, що після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам груп контролю №1 (питна вода) зміни поведінки та життєдіяльності не відбувались. Після введення 40% спирту етилового у різних дозах (групи контролю №5–7) у перші години спостерігали ознаки алкогольного сп'яніння, що розвивалось протягом 5–7 хвилин після введення: порушення координації рухів, сонливість, положення «на чотирьох лапах» і «на череві», зниження апетиту, підвищений тонус скелетних м'язів, неадекватна реакція на звукові та світлові подразники. Прояв ознак тривав до 2–5 годин у самців і до 1,5–4 годин у самок. Вони легше, ніж самці переносили інтоксикацію, котра викликана 40% спиртом етиловим, і швидше приходили до норми. Це пояснюється фармакологічними особливостями дії спирту етилового на організм ссавців. На другий день і до кінця терміну дослідження цих ознак алкогольного сп'яніння більше не спостерігали, фізіологічний стан тварин груп контролю №5–7 не відрізнявся від інтактних тварин груп контролю №1, протягом усього періоду спостереження загибелі тварин не зареєстрували (табл. 1).

Після одноразового внутрішньошлункового введення тваринам настойки кореня лопуха в дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг та 20 мл/кг у тварин спостерігали ознаки інтоксикації, що розвивалась протягом 2–10 хвилин (у самок) та 10–20 хвилин (у самців) після введення. Ознаки сп'яніння тривали від 1,5 до 6 годин залежно від групи тварин (у самок ознаки алкогольного сп'яніння виникали і минали швидше, ніж у самців) та дози настойки, що вводили. До кінця спостереження більше цих ознак інтоксикації та загибелі тварин не спостерігали (табл. 1).

Відповідно до методу вивчення гострої токсичності [3] для оцінювання токсичного впливу потенційних лікарських засобів на організм ссавців досліджували динаміку маси тіла тварин усіх груп.

Встановили, що у тварин обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення 40% спирту етилового (групи контролю №5–7), настойки кореня лопуха (групи контролю №2–4) та у групах інтактних тварин (контроль №1) протягом терміну спостереження відбувається незначне фізіологічне збільшення маси тіла.

Після завершення експерименту (через 14 діб) і виведення тварин із досліду шляхом евтаназії під ефірним наркозом зробили розтин, макроскопічний огляд внутрішніх органів і визначили масу (тільки у щурів, оскільки в них маса тіла більша, ніж у мишей), а це

Показники гострої токсичності настійки кореня лопуха великого при внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам у різних дозах

Група тварин	Кількість тварин у групі	Доза, мл/кг	Число тварин, що загинули	Число тварин, що вижили	Летальність, %
Щури-самці					
Контроль №1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0
Щури-самки					
Контроль №1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0
Миші-самці					
Контроль № 1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0
Миші-самки					
Контроль №1	6	-	0	6	0
НКЛ	6	5	0	6	0
НКЛ	6	15	0	6	0
НКЛ	6	20	0	6	0
40% спирт етиловий	6	5	0	6	0
40% спирт етиловий	6	15	0	6	0
40% спирт етиловий	6	20	0	6	0

дало змогу розрахувати інтегральний показник – масовий коефіцієнт внутрішніх органів (за методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів [3]) (табл. 2).

На час розтину всі тварини мали охайний шерстний покрив, незмінні слизові оболонки природних отворів. Підшкірні лімфовузли звичайні за розміром та на дотик. В очеревинній порожнині – незмінні серозні покриви. Поверхня печінки, нирок і наднирників гладенька. Колір, форма, розмір органів звичайні, вузликів утворень не виявили. Підшлункова залоза сірувато-рожевого кольору гілко-тяжистого вигляду. Селезінка повнокровна, пружна. Слизова оболонка шлунка має виражений рельєф складок. Орган зберігає характерну анатомічну структуру. Слизова оболонка кишечника не змінена. Вміст кишечника відповідає його відділам. У самців сім'яники, передміхурова залоза мають звичайний вигляд. У грудній порожнині всі органи розташовані анатомічно правильно. М'яз серця на розрізі темно-червоний, трохи волокнистий, однорідний. Легені повітряні, листки

плеври не змінені. Вилочкова залоза без особливостей. Лімфатичні вузли грудної та очеревинної порожнини на вигляд не змінені.

У результаті аналізу макроскопічного огляду та масових коефіцієнтів (тільки щурів) внутрішніх органів тварин після одноразового внутрішньошлункового введення 40% спирту етилового і настійки кореня лопуха (у дозах 5 мл/кг, 15 мл/кг і 20 мл/кг) та у групах інтактних тварин встановили відсутність патологічних змін функціонального стану дослідних тварин у порівнянні з інтактними.

Отже, результати дослідження дають можливість зробити висновок, що встановлення середньо-летальної дози настійки кореня лопуха є неможливим, бо внутрішньошлункове введення в максимальній дозі 20 мл/кг не призвело до смерті або виникнення патологічних змін функціонального стану організму тварин обох статей.

Зважаючи, що загальноприйнята в Україні токсикологічна класифікація речовин враховує дози токсичних речовин у мг/кг, здійснили перерахунок і виявили: доза

Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів при одноразовому внутрішньошлунковому введенні настойки кореня лопуха великого

Умови досліджу		Контроль №1	Контроль №2	Контроль №3	Контроль №4	Контроль №5	Контроль №6	Контроль №7
Орган								
Щури-самці								
Печінка		3,09±0,12	3,19±0,11	3,30±0,11	3,41±0,12	3,08±0,11	3,10±0,11	3,12±0,11
Нирки	права	0,37±0,01	0,38±0,01	0,39±0,01	0,40±0,01	0,35±0,01	0,35±0,01	0,36±0,01
	ліва	0,36±0,01	0,37±0,01	0,38±0,01	0,38±0,01	0,34±0,01	0,36±0,01	0,37±0,01
Серце		0,35±0,01	0,36±0,01	0,37±0,01	0,37±0,01	0,30±0,01	0,31±0,01	0,32±0,01
Легені		0,65±0,02	0,66±0,02	0,69±0,02	0,78±0,02	0,57±0,01	0,58±0,01	0,59±0,01
Селезінка		0,39±0,01	0,39±0,01	0,39±0,01	0,41±0,01	0,49±0,01	0,51±0,01	0,52±0,01
Надирники		0,019±0,001	0,020±0,001	0,021±0,001	0,022±0,001	0,017±0,001	0,018±0,001	0,018±0,001
Тимус		0,16±0,01	0,17±0,01	0,18±0,01	0,19±0,01	0,15±0,01	0,16±0,01	0,16±0,01
Сім'яники	Правий	0,64±0,01	0,65±0,01	0,74±0,02	0,68±0,02	0,64±0,02	0,66±0,02	0,68±0,02
	Лівий	0,64±0,01	0,64±0,01	0,75±0,02	0,69±0,02	0,64±0,02	0,67±0,02	0,69±0,02
Щури-саміці								
Печінка		3,36±0,12	3,17±0,11	3,17±0,11	3,19±0,12	3,14±0,12	3,15±0,12	3,15±0,12
Нирки	права	0,32±0,01	0,32±0,01	0,33±0,01	0,33±0,01	0,30±0,01	0,31±0,01	0,32±0,01
	ліва	0,33±0,01	0,32±0,01	0,32±0,01	0,33±0,01	0,29±0,01	0,29±0,01	0,31±0,01
Серце		0,34±0,01	0,34±0,01	0,34±0,01	0,34±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01	0,32±0,01
Легені		0,67±0,02	0,65±0,01	0,66±0,01	0,66±0,02	0,66±0,02	0,68±0,02	0,69±0,02
Селезінка		0,52±0,02	0,44±0,01	0,44±0,01	0,46±0,01	0,55±0,02	0,57±0,02	0,58±0,02
Надирники		0,032±0,001	0,029±0,001	0,030±0,001	0,030±0,001	0,027±0,001	0,027±0,001	0,028±0,001
Тимус		0,19±0,01	0,18±0,01	0,19±0,01	0,19±0,01	0,16±0,01	0,17±0,01	0,17±0,01

настойки кореня лопуха великого становила 18 420 мг/кг. Значення дози свідчили, що LD₅₀ настойки кореня знаходиться за межами 15 000 мг/кг; за загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин [4] настойка належить до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини.

Висновки

Вивчили гостру токсичність настойки кореня лопуха ве-

ликого при одноразовому внутрішньошлунковому введенні.

Виявили, що LD₅₀ настойки кореня лопуха великого знаходиться за межами 15 000 мг/кг та згідно з загальноприйнятою токсикологічною класифікацією речовин настойка належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини).

Результати будуть використані надалі у дослідженнях настойки кореня лопуха великого.

Список літератури

- 100 самых популярных лечебных растений / сост.: В. Рызжская. – Донецк : Мультипресс, 2010. – 287 с.
- Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте : методические рекомендации / под ред. проф., академика РАМН П.И. Сидорова – Архангельск, 2002. – 235 с.
- Макарова М.Н. Характеристика антирадикальной активности экстрактов из растительного сырья и содержание в них дубильных веществ и флавоноидов / М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, Н.М. Станкевич // Растительные ресурсы. – 2005. – Вып. 2. – С. 106–115.
- Ameliorative effects of arctiin from *Arctium lappa* on experimental glomerulonephritis in rats / J.G. Wu, J.Z. Wu,

L.N. Sun et al. // *Phytomedicine*. – 2009. – Vol. 11. – № 3. – P. 256–259.

- The antidiabetic activity of total lignan from *Fructus Arctii* against alloxan-induced diabetes in mice and rats / Z. Xu, X. Wang, M. Zhou et al. // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22. – №1. – P. 97–101.
- Zhao F. In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway / F. Zhao, L. Wang, K. Liu // *J. Ethnopharmacol.* – 2009. – Vol. 122. – №3. – P. 457–462.

References

- Ryzhskaya, V. (2010) *100 samikh popularnikh lechebnikh rastenii* [100 the most popular medicine plants]. Donezk, Multipress. [in Ukrainian].
- (2001) *Derzavna farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia Of Ukraine]. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].
- Stephanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv* [Preclinical studies of medicines]. Kyiv:

- Avicenna. [in Ukrainian].
4. Sidorov, P. I. (Ed.) (2002) *Ispol'zovanie laboratornykh zhivotnykh v toksikologicheskom eksperimente [Use of laboratory animals for toxicological experiment]*. Arhangel'sk. [in Russian].
 5. Makarova, M. N., Makarov, V. G., & Stankevich, N. M. (2005) *Harakteristika antiradikal'noj aktivnosti e'kstraktov iz rastitel'nogo syr'ya i sodержanie v nikh dubil'nykh veschestv i flavonoidov [Characteristic of antiradical activity of extracts of plant material and the content of tannins and flavonoids]*. *Rastitel'nye resursy*, 2, 106–115. [in Russian].
 6. Wu, J. G., Wu, J. Z., Sun L. N., et al. (2009) Ameliorative effects of arctiin from *Arctium lappa* on experimental glomerulonephritis in rats. *Phytomedicine*, 11(3), 256–259.
 7. Xu, Z., Wang, X., Zhou, M., et al. (2008) The antidiabetic activity of total lignan from *Fructus Arctii* against alloxan-induced diabetes in mice and rats. *Phytother. Res.*, 22(1), 97–101. doi: 10.1002/ptr.2273.
 8. Zhao, F., Wang, L., & Liu, K. (2009) In vitro anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L., through inhibition on iNOS pathway. *Ethnopharmacol.*, 122(3), P. 457–462. doi: 10.1016/j.jep.2009.01.038.
-

Відомості про автора:

Опрошанська Т.В., к. фарм. н., асистент каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, E-mail: arctium55@mail.ru.

Надійшла в редакцію 02.06.2014 р.



Наукове узагальнення сучасних підходів до проведення планової імунізації у країнах світу

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: інфекційні захворювання, вакцинопрофілактика, календар профілактичних щеплень.

З метою порівняльного аналізу сучасних підходів до проведення планової імунізації у країнах зарубіжжя та Україні з визначенням можливих шляхів удосконалення вітчизняної системи імунізації узагальнили досвід проведення планової вакцинопрофілактики населення 53 країн Європи. Згідно з національними календарями профілактичних щеплень визначили основні законодавчі засади вакцинопрофілактики у цих країнах. Виявили низку спільних рис між іноземними та вітчизняною системами планової вакцинопрофілактики населення. Встановили, що в більшості європейських країн календарі профілактичних щеплень мають характер рекомендації. Систематизували країни, що досліджували, за наявністю інфекційних захворювань у національних календарях профілактичних щеплень та виділили ряд інфекційних нозологій, що наявні в цих календарях. Обґрунтували основні заходи для покращення вітчизняної системи планової вакцинопрофілактики населення.

Научное обобщение современных подходов к проведению плановой иммунизации в странах мира

А. А. Котвицкая, О. В. Кононенко, И. В. Кубарева

С целью сравнительного анализа современных подходов к проведению плановой иммунизации в странах зарубежья и Украине с установлением возможных путей усовершенствования отечественной системы иммунизации обобщен опыт проведения плановой вакцинопрофилактики населения 53 стран Европы. Согласно национальным календарям профилактических прививок определены основные законодательные начала вакцинопрофилактики в этих странах. Отмечен ряд общих черт иностранных и отечественной систем плановой вакцинопрофилактики населения. Установлено, что в большинстве европейских стран календари профилактических прививок имеют рекомендательный характер. Исследуемые страны систематизированы по наличию инфекционных заболеваний в национальных календарях прививок и выделен ряд инфекционных нозологий, которые присутствуют в этих календарях. Обоснованы основные меры для улучшения отечественной системы плановой вакцинопрофилактики населения.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, вакцинопрофилактика, календар профилактических прививок.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 72–76

Scientific generalizing of modern approaches to routine immunization over the world

А. А. Kotvitska, О. V. Kononenko, I. V. Kubareva

Aim. The experience of the routine population vaccination in 53 countries of Europe, including Ukraine has been generalized in the article.

Methods and results. The main legislative bases of vaccination in these countries according to the national calendars of preventive vaccination have been determined. The similarities between foreign and national system of routine population vaccination have been defined. It has been established that in most European countries, the calendar of preventive vaccinations has recommending character. Studied countries have been systematized due to the presence of infectious diseases in the national calendars of preventive vaccinations and also a number of infectious nosologies present in the calendars of all the studied countries have been distinguished.

Conclusion. Basic measures to improve routine vaccination of national population have been substantiated.

Key words: Communicable Diseases, Vaccination, Immunization Schedule.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 72–76

Одним із найбільш безпечних, економічно обґрунтованих і ефективних засобів запобігання смертності та покращення якості життя населення є імунізація. У 1974 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) розпочато створення розширеної програми імунізації (РПІ) з метою зменшення дитячої захворюваності і смертності, збільшення тривалості та покращення якості життя, ліквідації окремих особливо небезпечних інфекцій. У реалізації програми беруть участь майже всі країни-члени ВООЗ, які розробляють і ефективно впроваджують національні програми вакцинопрофілактики. Ефективність вакцинації доведена багаторічним міжнародним досвідом, про що свідчить

глобальна ліквідація віспи у всьому світі до 1980 р.

За даними ВООЗ, завдяки національним програмам імунізації, що діють у кожній країні, нині рівень охоплення вакцинацією дітей віком до 1 року перевищує 80%. Фахівці наголошують, що успіх національних програм імунізації залежить від цілей та науково обґрунтованої стратегії вакцинопрофілактики. Поява нових фармацевтичних технологій, посилення ролі держави в питаннях безпеки вакцин, удосконалення процедури їх реєстрації та впровадження у виробництво, необхідність розширення календаря щеплень є актуальними питаннями державної політики у проведенні вакцинопрофілактики [1,6,7,11].

Мета роботи

Здійснення порівняльного аналізу сучасних підходів до проведення планової імунізації у країнах зарубіжжя та Україні з визначенням можливих шляхів удосконалення вітчизняної системи.

Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження використали дані щодо підходів до планової вакцинопрофілактики країн Європи, котрі наведені на офіційному сайті ВООЗ, а також положення вітчизняних законодавчих і нормативно-правових актів, що регламентують проведення планової вакцинопрофілактики в Україні. Методом порівняння країни поділили на групи залежно від кількості інфекційних захворювань, що включені до національних календарів профілактичних щеплень, та залежно від обов'язковості проведення тих чи інших щеплень. За допомогою графічного методу дослідження наочно продемонстрували розподіл європейських країн за наявністю інфекційних захворювань у національних календарях профілактичних щеплень. Шляхом наукового узагальнення визначили низку заходів для покращення вітчизняної системи планової імунопрофілактики населення [9,10].

Результати та їх обговорення

Перший етап роботи – аналіз законодавчих і нормативно-правових актів (НПА), що регламентують проведення вакцинопрофілактики в Україні (табл. 1).

За Національним календарем профілактичних щеплень, в Україні передбачена обов'язкова вакцинація за віком проти 10 інфекцій: дифтерії, кашлюка, кору, поліомієліту, правця, туберкульозу, краснухи, епідемічного паротиту, гепатиту В та гемофільної інфекції (табл. 2). За наявності зареєстрованих комбінованих вакцин, до складу яких входять антигени для профілактики інфекцій, що визначені календарем, вакцинація проводиться комбінованими вакцинами [2–4,8].

Проаналізували календарі вакцинації 53 країн, що належать до Європейського регіону ВООЗ, визначили законодавчі засади вакцинопрофілактики. Встановили, що в окремих європейських країнах існує обов'язкова вакцинація лише проти однієї чи кількох інфекцій. Так, у Бельгії обов'язковою є вакцинація лише проти поліомієліту; у Франції – проти дифтерії, правця, поліомієліту та туберкульозу; в Італії – проти дифтерії, правця, поліомієліту та гепатиту В; у Словенії – проти

Таблиця 1

Законодавчі та нормативно-правові акти, що регламентують проведення вакцинопрофілактики в Україні

Назва НПА	Напрямок регулювання
Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 № 2801-XII.	Ст. 10 Громадяни України зобов'язані робити щеплення у передбачених законодавством випадках.
Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб» від 06.04.2000 № 1645-III.	Ст. 12 Обов'язковими визначаються щеплення проти дифтерії, кашлюка, кору, поліомієліту, правця, туберкульозу.
Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.1994 № 4004-XII.	Ст. 5 Громадяни України зобов'язані робити щеплення у передбачених законодавством випадках.
Закон України «Про затвердження Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009–2015 роки» від 21.10.2009 № 1658-VI.	Визначення основних завдань і заходів щодо імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009–2015 рр.
Наказ МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 № 595.	Затвердження Національного календаря профілактичних щеплень, що складається з чотирьох розділів: <ul style="list-style-type: none"> • щеплення за віком; • щеплення за станом здоров'я; • щеплення, які проводяться на ендемічних та ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями; • рекомендовані щеплення.

Таблиця 2

Порядок проведення планової вакцинації за віком згідно з українським Національним календарем профілактичних щеплень

Вік	Інфекційне захворювання, проти якого передбачене щеплення				
1 день		Гепатит В			
3–5 днів	Туберкульоз				
1 міс.		Гепатит В			
3 міс.			Дифтерія, кашлюк, правець	Поліомієліт	Гемофільна інфекція
4 міс.			Дифтерія, кашлюк, правець	Поліомієліт	Гемофільна інфекція
5 міс.			Дифтерія, кашлюк, правець	Поліомієліт	
6 міс.		Гепатит В			
12 міс.					Кір, краснуха, паротит
18 міс.			Дифтерія, кашлюк, правець	Поліомієліт	Гемофільна інфекція
6 років			Дифтерія, правець	Поліомієліт	Кір, краснуха, паротит
7 років	Туберкульоз				
14 років			Дифтерія, правець	Поліомієліт	
18 років			Дифтерія, правець		
23 роки			Дифтерія		
28 років			Дифтерія, правець (надалі – кожні 10 років)		

дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, кору, краснухи, гемофільної інфекції та туберкульозу; в Чехії та Угорщині – проти усіх названих інфекцій. У низці країн – Данія, Німеччина, Естонія, Фінляндія, Великобританія, Люксембург, Нідерланди, Норвегія, Австрія, Швеція, Швейцарія, Іспанія – вибір необхідності того чи іншого щеплення залишається за людиною, незважаючи на наявність раціонально розробленого та затвердженого державою календаря профілактичних щеплень.

Попри неонов'язковість дитячої вакцинації у ряді європейських країн, рівень імунізації населення є доволі високим завдяки таким факторам:

- активна просвітницька діяльність комісій, що пропагують вакцинацію;
- безоплатне та безперервне забезпечення вакцинами;
- потужна державна підтримка біотехнологічної галузі, винайдення нових вакцин та удосконалення наявних, наукові розробки з отримання комбінованих вакцин [5,13].

Аналізуючи національні календарі щеплень встановили, що в усіх 53 країнах до календарів включені такі соціально небезпечні захворювання, як дифтерія, правець, кір, поліомієліт, епідемічний паротит, кашлюк, краснуха, гепатит В та гемофільна інфекція.

Зважаючи на низький рівень захворюваності на туберкульоз, нині 12 країн Європи відмовились від вакцинації протитуберкульозною вакциною БЦЖ. Однак ця вакцина залишається включеною у плани вакцинопрофілактики в 41 європейській країні, що становить 77% вибірки.

Зважаючи на тяжкість перебігу та складність лікування інфекційних захворювань, які викликані менінгококом групи А, вакцинація проти цих інфекцій передбачена календарями 40% країн Європи. Щодо захворювань, котрі зумовлені пневмококом *Streptococcus pneumoniae*, то

вакцинопрофілактика проти цього збудника здійснюється у 36% країн Європи, календарі яких вивчили. Проти вітряної віспи щеплення здійснюються в 9 країнах (17% вибірки), папіломавірусної та ротавірусної інфекцій – у 3 (6%) і 2 (4%) країнах відповідно. Поділ європейських країн за наявністю інфекційних захворювань у національних календарях профілактичних щеплень наведено на *рис. 1*.

У більшості країн, календарі яких досліджували, рекомендуються щеплення проти низки інфекційних захворювань. Так, щеплення проти грипу рекомендується проводити дітям віком до 2 років, особам віком понад 65 років, особам із хронічними захворюваннями й ослабленим імунітетом, вагітним, працівникам сфери охорони здоров'я, а також людям, які обіймають відповідальні посади. У деяких країнах обов'язковою є вакцинація проти жовтої лихоманки у випадку поїздки до ендемічного району. У Аргентині, Ізраїлі, Китаї, Сполучених Штатах Америки в регулярну імунізацію дітей включена вакцинація проти гепатиту А.

З розвитком фармацевтичних технологій та появою нових вакцин відбувається постійний перегляд нормативних документів, що встановлюють порядок вакцинопрофілактики у світовій практиці. Так, у календарі багатьох європейських країн включена вакцинація проти менінгококу групи А, пневмококу *Streptococcus pneumoniae*, ротавірусної та папіломавірусної інфекцій [11,15].

Отже, нині в кожній європейській країні існує власна система вакцинації, що регламентується національними календарями профілактичних щеплень. Незважаючи на певні відмінності, календарі профілактичних щеплень країн Європи мають багато спільного і, як правило, включають здійснення вакцинації проти найбільш соціально значущих і небезпечних інфекцій.

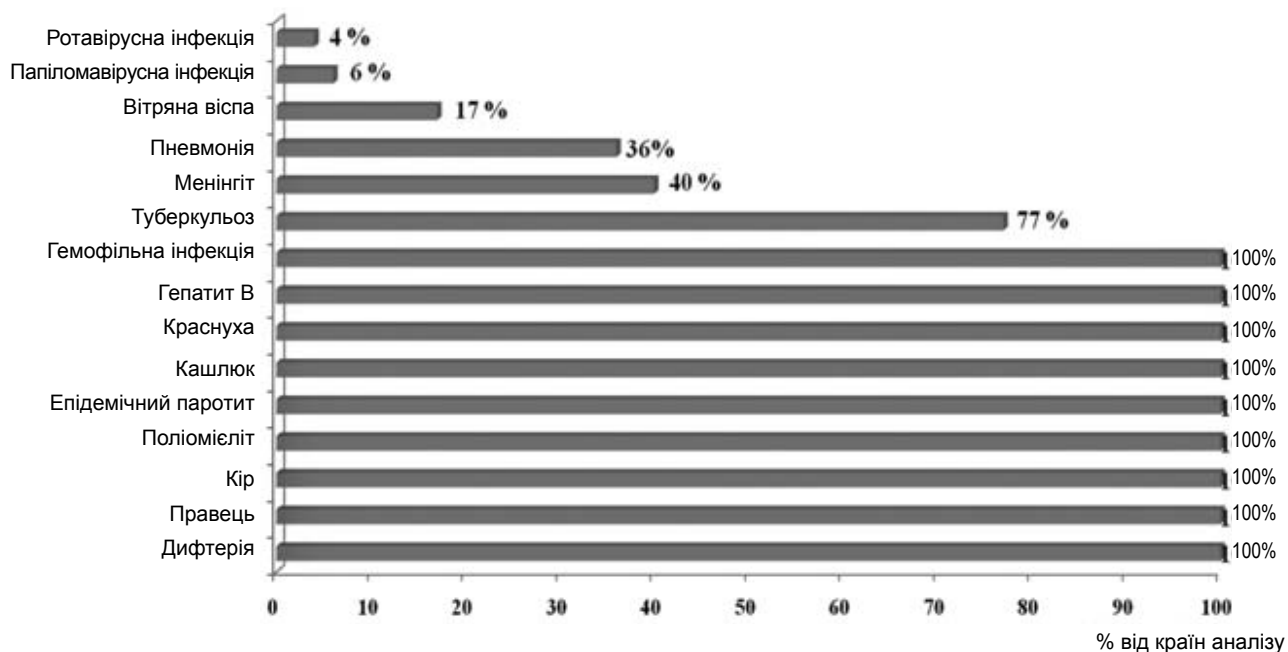


Рис. 1. Поділ європейських країн за наявністю інфекційних захворювань у національних календарях профілактичних щеплень.

Нині в Україні передбачена обов'язкова вакцинація за віком проти 10 інфекцій. Однак, на думку експертів та враховуючи рекомендації ВООЗ і ЮНІСЕФ, до списку обов'язкових необхідно додати кілька нових щеплень, зокрема проти пневмококу, менінгококу, папіломавірусу людини, грипу. Крім того, перегляд вітчизняного календаря профілактичних щеплень має відбуватись за такими напрямками:

- визначення найкращого співвідношення між витратами на імунопрофілактику та її ефективністю, безпечністю, якістю, враховуючи альтернативні схеми імунопрофілактики;
- врахування рекомендацій міжнародних організацій та українських науково-дослідних інститутів для досягнення оптимального рівня імунітету у дітей;
- підвищення охоплення населення щепленнями шляхом розроблення стратегії, що була б найбільш сприятливою для пацієнта [12,14,15].

Суттєвою відмінністю між законодавчим регулюванням вакцинації в Україні та країнах Європи є те, що в більшості зарубіжних країн вакцинація не є обов'язковою, а національні календарі щеплень мають характер рекомендації. Тобто, якщо батьки відмовляються від вакцинації, дітей все ж приймають до виховних, навчальних, оздоровчих та інших закладів.

На основі результатів дослідження закордонного досвіду імунопрофілактики виявили низку спільних рис між іноземними та вітчизняним підходами до розв'язання цього питання:

- наявність обґрунтованих підходів до планової імунопрофілактики населення в економічному, соціальному та медичному аспектах;
- функціонування у кожній країні національного календаря профілактичних щеплень;
- затвердження на законодавчому рівні переліку осо-

бливо небезпечних інфекційних нозологій, для профілактики яких передбачені щеплення.

Однак суттєвою відмінністю зарубіжних і вітчизняного календарів профілактичних щеплень є те, що в більшості європейських країн вони мають характер рекомендації, і в разі відмови людини від вакцинації, жодні її громадянські права не порушуються. Українським законодавством передбачається обмеження у відвідуванні дітьми дитячих закладів без наявності довідки про обов'язкові щеплення згідно з календарем.

Висновки

Враховуючи визначені тенденції у проведенні планової імунопрофілактики населення в європейських країнах, на нашу думку, в Україні необхідно вжити низку заходів, які покращать вітчизняну систему планової імунопрофілактики населення:

- удосконалення чинного законодавства, що регламентує проведення імунопрофілактики, зокрема у частині положень відвідування дітьми освітніх закладів у разі відсутності профілактичних щеплень;
- залучення населення до проведення вакцинації не шляхом закріплення законодавчої норми про її обов'язковість, а шляхом активної просвітницької роботи, що популяризує цей вид профілактичних заходів;
- удосконалення методології дослідження стану інфекційної захворюваності в Україні та наукове обґрунтування основних засад формування переліку інфекцій, у т. ч. соціально небезпечних, проти яких передбачається планова імунопрофілактика.

Перспективи подальших досліджень. Результати можуть бути використані при розробці методичних рекомендацій з удосконалення стану планової імунопрофілактики населення в Україні.

Список літератури

1. Вопросы общей вирусологии / И.Н. Жилинская, А.А. Стамкулова, И.С. Фрейдлин, С.А. Кетлинский ; под ред. О.И. Киселева, И.Н. Жилинской. – СПб. : СПбГМА, 2007. – 374 с.
2. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. №2801-ХІІ (поточна редакція від 02.03.2014 р., підстава 763-18). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1658-17>.
3. Закон України «Про затвердження Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009–2015 роки» від 21.10.2009 р. №1658-VI. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1658-17>.
4. Закон України «Про захист населення від інфекційних хвороб» від 06.04.2000 р. №1645-III (поточна редакція від 05.12.2012, підстава 5460-17). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1645-14>.
5. Котвіцька А.А. Дослідження проблем фармацевтичного забезпечення соціально-незахисених верств населення / А.А. Котвіцька, О.В. Кононенко, І.В. Кубарева // Матеріали Національного конгресу «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (м. Харків, 21–22 березня 2013 р.). – Харків, 2013. – С. 419.
6. Котвіцька А.А. Інфекційна захворюваність в Україні як важлива медико-соціальна проблема / А.А. Котвіцька, О.В. Кононенко, І.В. Кубарева // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми, перспективи» (м. Харків, 3–8 квітня 2013 р.). – Харків, 2013. – С. 196–197.
7. Лакоткіна Е.А. Вакцинопрофілактика інфекцій / Е.А. Лакоткіна і др. – СПб., 2006. – 115 с.
8. Наказ МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 р. №595. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11>.
9. Новиков А.М. Методология научного исследования / А.М. Новиков, Д.А. Новиков. – М. : Либроком, 2010. – 280 с.
10. Рузавин Г.И. Методология научного познания / Г.И. Рузавин. – М. : ЮНИТИ-ДАНА, 2012. – 287 с.
11. Global vaccine action plan 2011–2020. – World Health Organization, 2013. – 148 p.
12. Kononenko O.V. Social epidemiologica laspectso fpharmaceutical provisiono fpatients with infectious diseases in Ukraine / O.V. Kononenko, A.A. Kotvitska, I.V. Kubarieva // Book of abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students «Actual questions of

- development of new drugs» (April 25–26 2013, Kharkiv). – Kharkiv : NUPh, 2013. – P. 241.
13. Progress Towards Global Immunization Goals – 2012. Summary presentation of key indicators. Updated July 2013 – World Health Organization, 2013. – 19 p.
 14. Summary: Global immunization coverage in 2012. – World Health Organization, 2014. – 4 p.
 15. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. [electronic resource]. – Режим доступу: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary.
- ### References
1. Zhylynskaya, I. N., Stamkulova, A. A., Frejdlin, I. S., & Ketliskij, S. A. (2007) *Voprosy obschej virusologii [Questions of general virology]*. O. I. Kiselev, I. N. Zhylynskaya (Eds). Saint Petersburg. [in Russian].
 2. Zakon Ukrainy Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorov'ia vid 19 lystopada 1992 roku №2801-XII [Law of Ukraine Basic Laws of Ukraine on Health from November 19 1992, № 2801-XII]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1658-17>. [in Ukrainian].
 3. Zakon Ukrainy Pro zatverdzhennia Zahalnodержavnoї prohramy imunoprofilaktyky ta zakhystu naseleennia vid infektsiinykh khvorob na 2009–2015 roky vid 21 zhovtnia 2009 roku №1658-VI [Law of Ukraine On Approval of the National Programme of Immunization and protection against infectious diseases for 2009-2015 from October 2009, №1658-VI]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1658-17>. [in Ukrainian].
 4. Zakon Ukrainy Pro zakhyst naseleennia vid infektsiinykh khvorob vid 6 kvitnia 2000 roku №1645-III [Law of Ukraine On Protection of Population from Infectious Diseases from April 6 2000, №1645-III] Retrieved from <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1645-14>. [in Ukrainian].
 5. Kotvitska, A. A., Kononenko, O. V., & Kubarieva, I. V. (2013) Doslidzhennia problem farmatsevtichnoho zabezpechennia sotsialno-nezakhyshchennykh verstv naseleennia [Investigation of the pharmaceutical providing of social and unprotected layers of population problems], *Klinichna farmatsiia: 20 rokiv v Ukraini*, Proceedings of the National Congress, (p. 419). Kharkiv. [in Ukrainian].
 6. Kotvitska, A. A., Kononenko, O. V., & Kubarieva, I. V. (2013) Infektsiina zakhvoriuvanist v Ukraini yak vazhlyva medyko-sotsialna problema [Infectious morbidity in Ukraine as an important medical and social problem]. *Sotsialna farmatsiia v Ukraini: stan, problemy, perspektyvy*, Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Internet Conference, (p. 196–197). Kharkiv. [in Ukrainian].
 7. Lakotkina, E. A. (2006) *Vakcinoprofilaktika infekcij [Vaccinal prevention of infections]*. Saint Petersburg. [in Russian].
 8. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Pro poriadok provedennia profilaktychnykh shcheplen v Ukraini ta kontrol yakosti i obihu medychnykh imunobiologichnykh preparativ vid 16 veresnia 2011 roku №595 [MoH Ukraine On the order of preventive vaccination in Ukraine and quality control and circulation of medical immunobiological preparations for September 16 2011, №595] Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11>. [in Ukrainian].
 9. Novikov, A. M., & Novikov, D. A. (2010) *Metodologiya nauchnogo issledovaniya [Methodology of scientific research]*. Moscow: Librokom. [in Russian].
 10. Ruzavin, G. I. (2012) *Metodologiya nauchnogo poznaniya [Methodology of scientific knowledge]*. Moscow: JUNITI-DANA. [in Russian].
 11. (2013) Global vaccine action plan 2011–2020, World Health Organization.
 12. Kononenko, O. V., Kotvitska, A. A., & Kubarieva, I. V. (2013) Social epidemiological aspects of pharmaceutical provision of patients with infectious diseases in Ukraine. *Book of abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students «Actual questions of development of new drugs»*, Kharkiv: NUPh.
 13. (2013) Progress Towards Global Immunization Goals – 2012. Summary presentation of key indicators. Updated July 2013 – World Health Organization.
 14. (2014) Summary: Global immunization coverage in 2012. World Health Organization.
 15. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. Retrieved from http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary.

Відомості про авторів:

Котвіцька А.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет.
Кононенко О.В., аспірант каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет,
E-mail: olga-kononenko-88@mail.ru.
Кубарева І.В., к. фарм. н., доцент каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет.

Надійшла в редакцію 23.04.2014 р.



Качество жизни у пациентов после регрессии множественной миеломы

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС

Ключевые слова: качество жизни, множественная миелома, выживание, прогноз.

С целью сравнительного изучения качества жизни пациентов с регрессией множественной миеломы с учетом демографических, клинических, психосоциальных факторов риска неблагоприятного прогноза в зависимости от возникновения сердечно-сосудистых событий исследовали популяционную выборку из 95 больных. Все пациенты получили опросники SF-36 и QOL-CS, из них 89 (93,7%) ответили на вопросы и были включены в исследование. Стандартные параметры качества жизни, клинические проявления и перенесенное лечение, демографические показатели оценивали с помощью линейной регрессии для идентификации факторов, влияющих на качество жизни. На протяжении года у 38 (42,7%) больных диагностировали 92 сердечно-сосудистых события. Эти пациенты отмечали значительно худшее психологическое функционирование, ухудшение общего здоровья и жизнеспособности, снижение качества жизни. Перенесенная химиотерапия также была связана с ухудшением качества жизни. Статистическая значимость различий достигнута при использовании опросника QOL-CS. Это свидетельствует, что общее состояние здоровья, жизнеспособности у пациентов с регрессией множественной миеломы существенно ухудшается после возникновения сердечно-сосудистых событий.

Якість життя в пацієнтів після регресії множинної мієломи

Ю. М. Колесник, Б. Б. Самура

З метою порівняльного вивчення якості життя пацієнтів із регресією множинної мієломи із врахуванням демографічних, клінічних, психосоціальних факторів ризику несприятливого прогнозу залежно від виникнення кардіоваскулярних подій дослідили популяційну вибірку із 95 хворих. Усі пацієнти отримали опитувальники SF-36 і QOL-CS, із них 89 (93,7%) відповіли на питання і були залучені в дослідження. Стандартні параметри якості життя, клінічні прояви і попереднє лікування, демографічні показники оцінювали за допомогою лінійної регресії для ідентифікації факторів, що впливають на якість життя. Протягом 1 року у 38 (42,7%) хворих виявили 92 кардіоваскулярні події. Ці пацієнти відзначали суттєво гірше психологічне функціонування, погіршення загального здоров'я і життєздатності, зниження якості життя. Попередня хіміотерапія також була пов'язана з погіршенням якості життя. Статистична значущість відмінностей досягнута при використанні опитувальника QOL-CS. Це свідчить, що загальний стан здоров'я, життєздатності в пацієнтів із регресією множинної мієломи суттєво погіршується після виникнення кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: якість життя, множинна мієлома, виживання, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 77–83

Quality of patient's life after multiple myeloma regression

Yu. M. Kolesnik, B. B. Samura

The aim of this study was to compare the quality of patient's life after multiple myeloma regression in regard with demographic, clinical, psychosocial risk factors of poor prognosis, depending on the occurrence of cardiovascular events.

Materials and methods. The population sample consisted of 95 patients with multiple myeloma. All patients received questionnaires SF-36 and QOL-CS, 89 of them (93.7% of all respondents) have answered questions and have been included in the study. Standard parameters such as life quality, clinical manifestations, previous treatment and demographic parameters have been evaluated by linear regression for factor identification which affect the quality of life.

Results. 92 cardiovascular events have been revealed for 1 year in 38 patients, who took part in research (42.7%). Patients with cardiovascular events have observed significantly worse psychological functioning, deterioration of the general health and vitality, reduce of life quality. Previous chemotherapy has been also associated with worse life quality. Patients without cardiovascular events detected the best social functioning comparing to patients with cardiovascular events. Statistical significance of these differences has been achieved only using QOL-CS questionnaire.

Conclusion. General health and vitality in patients with multiple myeloma regressions are significantly worse after occurrence of cardiovascular events.

Key words: Quality of life, Multiple Myeloma, Survival, Prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 77–83

Множественная миелома – одно из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний. Повреждение органов при множественной миеломе комплексное и включает деструкцию костей, угнетение костного мозга, почечную недостаточность,

что является причиной нарушения физической, психической и социальной составляющих качества жизни [2,3,5]. Хотя миелома остается инкурабельным заболеванием, выживаемость пациентов за последние 15 лет значительно улучшилась благодаря использованию более

активных и менее токсичных препаратов [5]. Это стало причиной увеличения значимости кардиоваскулярных событий как причин снижения качества жизни.

Учитывая увеличение выживаемости пациентов, множественную миелому рассматривают как преимущественно хроническое заболевание с чередующимися периодами регрессии и рецидива, которые могут потребовать специфического лечения. Клиницисты характеризуют множественную миелому широким спектром клинических проявлений от медленно прогрессирующих индолентных форм до быстро прогрессирующего агрессивного заболевания. Для пациентов множественная миелома обычно представляется хроническим заболеванием, которое существенно влияет на их жизнь [6,9].

Основная цель лечения онкогематологических заболеваний – увеличение выживаемости. В идеале лечение, повышающее выживаемость пациентов, должно оптимизировать качество жизни в контексте их заболевания [1,4,5]. Усилия клиницистов должны быть направлены на потенциально ухудшающие качество жизни последствия как собственно заболевания, так и его специфического лечения [3,7]. Тем не менее, больные с множественной миеломой остаются малоизученными с точки зрения оценки качества жизни. Мало известно об отсроченных эффектах течения множественной миеломы, ее специфического лечения, коморбидных состояний на такие составляющие качества жизни, как здоровье и функционирование [8].

Качество жизни (КЖ), являясь комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии, в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем [4]. Инструменты анализа качества жизни – общие и специфические опросники, которые разработаны экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practis (GCP), – создали возможность количественной оценки этого субъективного понятия, что позволило расширить представление врача о состоянии больного [2].

Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки качества жизни является Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [10]. По данным MedLine, SF-36 в настоящее время используется в 95% научных исследований по изучению КЖ при различных заболеваниях.

Опросник Quality of Life-Cancer Survivors questionnaire (QOL-CS) – стандартный инструмент оценки качества жизни у онкологических пациентов, используется как в исследованиях, так и в клинической практике. Опросник QOL-CS адаптирован для исследований качества жизни у онкологических пациентов с длительным периодом выживания.

Цель работы

Сравнительное изучение качества жизни пациентов с регрессией множественной миеломы с учетом демографических, клинических, психосоциальных факторов

риска неблагоприятного прогноза в зависимости от возникновения кардиоваскулярных событий.

Пациенты и методы исследования

Популяционную выборку набирали в 2010–2014 гг., она состояла из 95 пациентов с множественной миеломой, которые находились под наблюдением в гематологическом отделении КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС. Все пациенты получили опросники, из них 89 (93,7%) ответили на вопросы и были включены в исследование.

Диагноз и стадирование множественной миеломы производили согласно клиническим протоколам. Для достижения регрессии заболевания согласно клиническим протоколам пациенты получили курсы химиотерапии по программам, MPT, MP, CVP, PAD, VMPT, VAD TD, STD, VMP. У всех пациентов достигнута частичная или полная регрессия множественной миеломы. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография транскатрального кровотока. Исследователи строго придерживались всех требований, которые предъявляются к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, и законодательством Украины.

Сбор данных осуществлен путем анкетирования респондентов прямым опросом. Исследование проведено по специально разработанному протоколу, соответствующему стандартам международной методологии исследований качества жизни. После разъяснения целей проводимого опроса пациентов информировали, как планируется использовать результаты исследования, и объясняли правила заполнения опросника SF-36 и QOL-CS. После этого респонденты самостоятельно однократно заполняли опросник.

Модель, лежащая в основе конструкции шкал и суммарных измерений опросника SF-36, имеет три уровня: 36 вопросов; 8 шкал, сформированных из 2–10 вопросов; 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы. 35 вопросов использовали для расчета баллов по 8 шкалам, 1 – для оценки динамики состояния пациентов за прошедшие 4 недели. Каждый вопрос использовали при расчете баллов однократно. КЖ анализировали по таким шкалам:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning (PF)) – шкала, оценивающая физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, подъем тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок.

2. Роль физическое функционирование (Role Physical (RP)) – шкала, которая показывает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности, т.е. характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, что связаны со здоровьем.

3. Шкала боли (Bodily Pain (BP)) оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне его в течение последнего месяца.

4. Общее состояние здоровья (General Health (GH)) оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни.

5. Шкала жизнеспособности (Vitality (VT)) подразумевает оценку ощущения респондентом или пациентом полным сил и энергии.

6. Шкала социального функционирования (Social Functioning (SF)) оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние респондента или пациента их ограничивает; чем выше показатель, тем выше социальная активность за последние 4 недели.

7. Роль эмоциональное функционирование (Role Emotional (RE)) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества.

8. Психологическое здоровье (Mental Health (MH)) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций.

Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение равно 100. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было КЖ по этому параметру. Перед подсчетом показателей 8 шкал ответы перекодировали (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы КЖ), затем для получения значений каждой шкалы перекодированные ответы суммировали согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению [10]. Баллы КЖ по каждой из 8 «трансформированных» шкал рассчитывали по формуле:

$$\text{Трансформированная шкала} = \frac{[\sum - \text{Min}]}{[\text{Max} - \text{Min}]} \times 100,$$

где \sum – суммарный счет шкалы, Min – минимально возможное значение шкалы, Max – максимально-возможное значение шкалы.

Далее рассчитывали средние значения и стандартные отклонения для каждой шкалы.

Опросник QOL-CS разработан в Национальном медицинском центре США и включает 41 вопрос, которые представляют 4 основные шкалы: физическое здоровье (слабость, нарушения аппетита и сна, боль, запоры,

тошнота, нарушения менструаций или фертильности, собственная оценка общего физического здоровья), психологическое здоровье (сложность справляться с обычными обязанностями, собственная оценка качества жизни, уровень счастья, контроль событий в жизни, удовлетворенность жизнью, способность концентрироваться и запоминать, успешность, влияние болезни или лечения на внешний вид, влияние болезни или лечения на самовосприятие, стресс при установлении диагноза, стресс при химиотерапии, стресс после окончания химиотерапии, уровень тревожности, уровень депрессии, страх перед будущими клиническими исследованиями, страх второго онкологического заболевания, страх рецидива, прогрессирования онкологического заболевания), социальное здоровье (уровень стресса в семье, уровень поддержки членов семьи, влияние здоровья на индивидуальные взаимоотношения, сексуальные отношения, работу, активность дома, влияние заболевания и лечения на изоляцию, финансовые расходы), духовное здоровье (религиозная активность, духовная активность, влияние заболевания на духовную жизнь, неуверенность в будущем, позитивные изменения в жизни вследствие заболевания, ощущение особой миссии, связанной с заболеванием, уровень надежды).

При оценке качества жизни с помощью опросника QOL-CS пациенту предлагали прочитать вопрос и решить, согласен ли он с утверждением. После респондента просили отметить число, показывающее степень его согласия или несогласия с утверждением согласно ключу в конце каждой шкалы. Подсчет баллов основан на оценке шкалы: 0 – наихудшее значение, 10 – наилучшее значение. Некоторые вопросы (1–7, 9, 16–27, 29–34, 38) имеют реверсные ключи.

Кардиогемодинамику оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на сканере «MyLab 50» (Италия) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком с частотой 2,5–3,5 МГц. В плазме крови концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, креатинин скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли согласно стандартным методикам.

Клинические визиты осуществляли ежемесячно на протяжении 1 года после включения в исследование, во время которых фиксировали кардиоваскулярные события: инсульт, транзиторную ишемическую атаку, смерть, связанную с любой причиной, кардиоваскулярную смерть, коронарные ишемические события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), госпитализации, связанные с кардиоваскулярными причинами, впервые установленную хроническую сердечную недостаточность. Впервые возникшие инсульты подтверждены компьютерной томографией.

Статистический анализ выполнен с помощью про-

граммы SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Для каждой из непрерывных величин (в зависимости от их типа распределения) определяли либо среднее (M) и стандартное (σ) отклонение, либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни.

Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Потенциальные социодемографические (возраст, коморбидные состояния, семейное положение, образование, работа) и клинические факторы (время от постановки диагноза, лечение), которые могут ассоциироваться с кардиоваскулярными событиями, идентифицировали сначала с помощью унивариантного анализа (ANOVA), затем с помощью мультивариантного регрессионного анализа. При $p < 0,05$ различия данных считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

На протяжении 1 года у 38 пациентов установили 92 кардиоваскулярных события (гемодинамически значимые аритмии, эпизоды ишемии миокарда, инсульты, сердечная недостаточность, госпитализации и смерть, связанные с кардиоваскулярными событиями). В зависимости от возникновения кардиоваскулярных событий пациентов разделили на группы.

Не установили значимой разницы между когортами пациентов по демографическим характеристикам (возраст, пол), факторам риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет II типа, индекс массы тела, ожирение), биохимическим показателям (креатинин, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, глюкоза).

Статистически значимых различий в гемодинамических параметрах (САД, ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), фракция выброса левого желудочка (ФВ), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к кровотоку во время систолы предсердий (E/A), отношение кровотока диастолического наполнения левого желудочка к ранней диастолической миокардиальной скорости (E/E'm)) между двумя

группами не установили. Но отмечена существенная разница между когортами пациентов по частоте случаев возникновения хронической сердечной недостаточности ($p < 0,001$).

Все пациенты с артериальной гипертензией получали лечение согласно рекомендациям с модификацией диеты, образа жизни, приемом препаратов, а именно ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину II, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, статинов. Метформин назначен 1 (2%) и 1 (5,3%) пациентам с сахарным диабетом II типа в обеих когортах, в остальных случаях уровень глюкозы контролировался соблюдением диеты и модификацией образа жизни. В связи с тем, что признаки сердечной недостаточности чаще отмечали в группе с кардиоваскулярными событиями, у этих больных чаще использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики.

Результаты анализа мультивариантной линейной регрессии баллов по шкалам опросника SF-36 у пациентов с регрессией множественной миеломы без признаков кардиоваскулярных событий представлены в *таблице 1*.

Пожилые пациенты имели существенно более низкие баллы физического функционирования по сравнению с более молодыми пациентами, что свидетельствовало о значительном ограничении состояния здоровья. Пациенты с коморбидными состояниями отмечали более выраженное нарушение физического функционирования и боли по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии, что стало причиной ограничения состояния здоровья и физической активности пациентов вследствие боли. Работающие пациенты имели более высокие баллы жизнеспособности и психологического здоровья по сравнению с пенсионерами и неработающими пациентами вследствие утомления и снижения жизненной активности последних, а также наличия депрессивных и тревожных состояний, психологического неблагополучия.

Результаты анализа мультивариантной линейной регрессии баллов по шкалам опросника SF-36 у пациентов с регрессией множественной миеломы и кардиоваскулярными событиями представлены в *таблице 2*.

Пожилые пациенты имели существенно более низкие

Таблица 1

Результаты мультивариантной линейной регрессии модели влияния независимых факторов на шкалы опросника SF-36 у пациентов с регрессией множественной миеломы без кардиоваскулярных событий

Независимые факторы	PF	RP	BP	VT	SF	MH	PCS
Возраст	-0,34**	нс	нс	нс	-0,26*	нс	-0,24*
VAD	-0,34*	нс	нс	нс	нс	нс	нс
PAD	-0,31*	нс	-0,18*	нс	нс	нс	нс
CVP	нс	нс	-0,19*	нс	нс	нс	нс
VMPT	-0,21*	нс	нс	нс	нс	нс	нс
Коморбидные состояния	-0,22*	-0,24*	-0,31**	нс	нс	нс	-0,26**
Семейное положение	нс	нс	-0,17	нс	-0,22*	нс	-0,18*
Трудоустройство	нс	нс	нс	0,32**	нс	0,3**	нс

Примечание: * – статистически значимая разница между группами ($p < 0,05$); ** – статистически значимая разница между группами ($p < 0,01$); *** – статистически значимая разница между группами ($p < 0,001$).

Таблица 2

Результаты мультивариантной линейной регрессии модели влияния независимых факторов на шкалы опросника SF-36 у пациентов с регрессией множественной миеломы с сердечно-сосудистыми событиями

Независимые факторы	PF	RP	BP	VT	SF	MH	PCS
Возраст	-0,36**	нс	нс	нс	-0,27*	нс	-0,28*
VAD	-0,38*	-0,28*	нс	нс	нс	нс	нс
PAD	-0,32*	-0,28*	-0,28*	нс	нс	нс	нс
CVP	нс	нс	-0,21*	нс	нс	нс	нс
VMPT	-0,21*	нс	нс	нс	нс	нс	нс
Коморбидные состояния	-0,28*	-0,29*	-0,29**	нс	нс	нс	-0,27**
Семейное положение	нс	нс	-0,17	нс	-0,21*	нс	-0,19*
Трудоустройство	нс	нс	нс	0,29**	нс	0,3**	нс

Примечание: * – статистически значимая разница между группами (p<0,05); ** – статистически значимая разница между группами (p<0,01); *** – статистически значимая разница между группами (p<0,001).

баллы физического функционирования по сравнению с более молодыми пациентами вследствие ограничения состояния здоровья физической активностью. Перенесенные курсы химиотерапии, особенно по программе VAD, ассоциировались со снижением жизнеспособности, физического и социального функционирования, что клинически проявлялось быстрым утомлением пациентов, снижением их жизненной активности и сопровождалось значительным ограничением социальных контактов, снижением уровня общения в связи с ухудшением здоровья.

На рис. 1 приведены баллы по шкалам опросника SF-36. У пациентов с сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с больными без таких наблюдали снижение баллов по шкалам физического функционирования, общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, увеличение баллов по шкале боли.

Результаты анализа мультивариантной линейной регрессии данных опросника QOL-CS у пациентов с регрессией множественной миеломы без сердечно-сосудистых событий представлены в таблице 3.

Психологическое и социальное состояние зависело преимущественно от химиотерапии, наиболее значимо с курсами VAD. Работающие пациенты имели более высокие баллы социального состояния по сравнению с пенсионерами и неработающими пациентами.

Данные опросника QOL-CS пациентов с регрессией

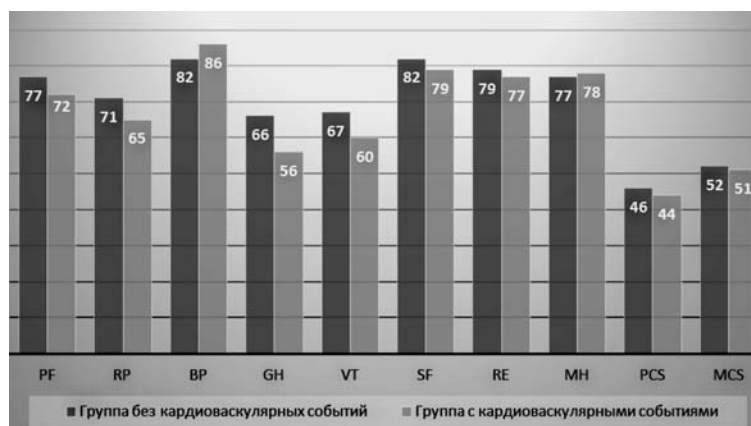


Рис. 1. Качество жизни согласно опроснику SF-36 у пациентов после регрессии множественной миеломы.

Таблица 3
Результаты мультивариантной линейной регрессии модели влияния независимых факторов на шкалы опросника QOL-CS у пациентов с регрессией множественной миеломы без сердечно-сосудистых событий

Независимые факторы	Физическое состояние	Психологическое состояние	Социальное состояние
MPT	нс	-0,17*	-0,23**
MP	нс	-0,19*	-0,22*
VAD	нс	-0,21*	-0,34**
PAD	нс	нс	-0,18*
CVP	нс	-0,18*	-0,27**
Коморбидные состояния	-0,17*	нс	нс

Примечание: * – статистически значимая разница между группами (p<0,05); ** – статистически значимая разница между группами (p<0,01).

множественной миеломы с возникшими сердечно-сосудистыми событиями на протяжении 1 года после включения в исследование также анализировали с помощью мультивариантной линейной регрессии (табл. 4). Обращает на себя внимание зависимость физического состояния от коморбидных состояний, зависимость психологического и социального состояния от перенесенных курсов химиотерапии. Эта зависимость была более тесной по сравнению с группой пациентов с регрессией множественной миеломы без сердечно-сосудистых событий (рис. 2).

Перенесенная химиотерапия, особенно с включением

Таблица 4
Результаты мультивариантной линейной регрессии модели влияния независимых факторов на шкалы опросника QOL-CS у пациентов с регрессией множественной миеломы с кардиоваскулярными событиями

Независимые факторы	Физическое состояние	Психологическое состояние	Социальное состояние
MPT	нс	-0,17*	
MP	нс	-0,21*	-0,29*
VAD	-0,19*	-0,24*	-0,34**
PAD	-0,16*	-0,18*	-0,26*
CVP	нс	-0,22*	-0,3**
TD	нс	-0,19*	нс
CTD	нс	-0,16*	нс
Коморбидные состояния	-0,27*	-0,29	нс

Примечание: * – статистически значимая разница между группами ($p < 0,05$); ** – статистически значимая разница между группами ($p < 0,01$).

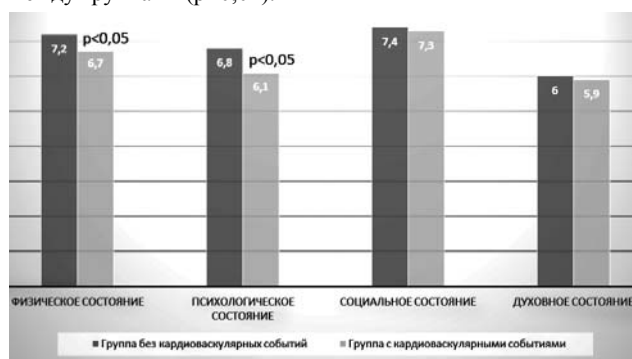


Рис. 2. Качество жизни согласно опроснику QOL-CS у пациентов после регрессии множественной миеломы.

курсов по программе VAD, ассоциировалась с низкими баллами по шкалам психического, социального состояния и общего балла по опроснику QOL-CS. По шкалам психического и социального состояния более значимое влияние установлено в группе пациентов с кардиоваскулярными событиями.

Выводы

Множественная миелома – распространенное онкогематологическое заболевание, которое может существенно влиять на качество жизни. Результаты нашего исследования демонстрируют, что пациенты с кардио-

васкулярными событиями показывают большую зависимость физического и социального функционирования от перенесенной химиотерапии. Полученные данные демонстрируют некоторые различия между мужчинами и женщинами, в частности, женщины чаще отмечали слабость и ухудшение физического функционирования, что было связано с их эмоциональным и социальным статусом. Факторы, связанные со снижением качества жизни, включали общую слабость, тяжесть коморбидных состояний (кардиоваскулярных событий), курсы химиотерапии. Пациенты сталкивались с дополнительными проблемами на рабочем месте, изменениями финансового статуса, что необходимо учитывать в периоде реабилитации.

Необходимо отметить, что направленность изменений схожа в использовании обоих опросников, но только при использовании опросника QOL-CS наблюдали статистически значимые различия при сравнении групп больных с и без кардиоваскулярных событий. Это в большей степени отражает факт, что опросник QOL-CS разработан специально для пациентов с онкологическими заболеваниями с длительным периодом выживания, а SF-36 – универсальный инструмент оценки качества жизни.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Многие биомаркеры в настоящее время используются для прогноза клинического течения множественной миеломы, тем не менее, неизвестно, как внедрение этих тестов в клиническую практику может влиять на повышение или снижение беспокойства пациентов. Мультивариантная модель не включает абсолютно все факторы, которые могут влиять на общее и эмоциональное качество жизни пациентов. Такие факторы, как особенности характера, духовность, социальная поддержка, комплаенс, должны быть изучены в дальнейших исследованиях.

По нашим данным, проведенное исследование первое в изучении сравнения качества жизни пациентов с регрессией множественной миеломы в зависимости от наличия или отсутствия кардиоваскулярных событий, для чего были использованы стандартные инструменты – опросники SF-36 и QOL-CS.

Список литературы

- Electronic patient-reported data capture as a foundation of rapid learning cancer care / A.P. Abernethy, A. Ahmad, S.Y. Zafar et al. // Med. Care. – 2010. – Vol. 48. – S32–S38.
- Der-Martirosian C. Five-year stability in associations of health-related quality of life measures in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study / C. Der-Martirosian, D. Kritiz-Silverstein, E. Barrett-Connor // Qual. Life Res. – 2010. – Vol. 19. – № 9. – P. 1333–1341.
- Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study / P.A. Ganz, K.A. Desmond, B. Leedham, et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2002. – Vol. 94. – № 1. – P. 39–49.
- Norman G.R. Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation / G.R. Norman, J.A. Sloan, K.W. Wywich // Med. Care. – 2003. – Vol. 41. – P. 582–592.
- Osborne T.R. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life / T.R. Osborne, C. Ramsenthaler, S. de Wolf-Linder et al. // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 496.
- Osborne T.R. What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools / T.R. Osborne, C. Ramsenthaler, R.J. Siegert [et al.] // Eur. J. Haematol. – 2012. – Vol. 89. – P. 437–457.
- Reeve B.B. Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans / B.B. Reeve, A.L. Potosky, A.W. Smith et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101. – P. 860–868.
- Sangha O. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire:

- A new method to assess comorbidity for clinical and health services research / O. Sangha, G. Stucki, M.H. Liang et al. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49. – P. 156–163.
9. Sonneveld P. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents / P. Sonneveld, S.G. Verelst, P. Lewis et al. // *Leukemia.* – 2013. – Vol. 27. – P. 1959–1969.
10. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1 (ed 2) / J.E. Ware, M.A. Kosinski // Lincoln, RI: Quality Metric., 2004. – 312 p.
- References**
1. Abernethy, A. P., Ahmad, A., Zafar, S. Y., Wheeler, J. L., Reese, J. B., & Lyerly, H. K. (2010) Electronic patient-reported data capture as a foundation of rapid learning cancer care. *Med. Care.*, 48, S32–S38. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181db53a4.
 2. Der-Martirosian, C., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (2010) Five-year stability in associations of health-related quality of life measures in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Qual. Life Res.*, 19(9), 1333–1341. doi: 10.1007/s11136-010-9700-y.
 3. Ganz, P. A., Desmond, K. A., Leedham, B., Meyerowitz B. E., & Belin, T. R. (2002) Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 94(1), 39–49. doi: 10.1093/jnci/94.1.39.
 4. Norman, G. R., Sloan, J. A., & Wyrwich, K. W. (2003) Interpretation of changes in health-related quality of life: The remarkable universality of half a standard deviation. *Med. Care.*, 41(5), 582–592.
 5. Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., de Wolf-Linder, S., Schey, S.A., Siegert, R.J., Edmonds, P.M., & Higginson, I.J. (2014) Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *BMC Cancer.*, 14(1), 496. doi: 10.1186/1471-2407-14-496.
 6. Osborne, T.R., Ramsenthaler, C., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., Schey, S. A., & Higginson, I. J. (2012) What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools. *Eur. J. Haematol.*, 89(6), 437–457. doi: 10.1111/ejh.12012.
 7. Reeve, B. B., Potosky, A. L., Smith, A. W., Han, P. K., Hays, R. D., Davis, W. W., et al. (2009) Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101(12), 860–868. doi: 10.1093/jnci/djp123.
 8. Sangha, O., Stucki, G., Liang, M. H., Fossel, A. H., & Katz, J. N. (2003) The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: A new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum.*, 49(2), 156–163.
 9. Sonneveld, P., Verelst, S. G., Lewis, P., Gray-Schopfer, V., Hutchings, A., Nixon, A., & Petrucci, M. T. (2013) Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*, 27(10), 1959–1969. doi: 10.1038/leu.2013.185.
 10. Ware, J. E., Kosinski, M. A. (2004) SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. Lincoln, RI: Quality Metric.

Сведения об авторах:

Колесник Ю.М., д. мед. н., профессор, ректор, зав. каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Самура Б.Б., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, зав. гематологическим отделением, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, E-mail: samura@mail.ru.

Надійшла в редакцію 25.07.2014 р.



В. В. Петровська, В. М. Жебель

Паралелі структурно-функціональних показників міокарда та концентрації у плазмі С-натрійуретичного пептиду й ендотеліну-1 у жінок із неускладненою гіпертонічною хворобою

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, С-натрійуретичний пептид, ендотелін-1, гіпертрофія лівого шлуночка.

Важливу роль у патогенезі гіпертонічної хвороби відіграє розвиток дисфункції ендотелію, наслідком чого є ремоделювання судин, а надалі й серця. З метою вивчення співвідношення плазмових концентрацій вазодилатора С-натрійуретичного пептиду і його антагоніста ендотеліну-1 та змін стану міокарда у жінок постменопаузального віку обстежили 101 пацієнтку з гіпертонічною хворобою I та II стадій і 80 практично здорових жінок. Дослідження виконали з використанням імуноферментного аналізу. Виявили, що рівні С-натрійуретичного пептиду й ендотеліну-1 вищі в осіб із діастолічною дисфункцією міокарда. Визначили також межові рівні С-натрійуретичного пептиду, ендотеліну-1 і коефіцієнта співвідношення їхніх концентрацій. Це дає змогу використовувати визначення цих пептидів під час скринінгових доплер-ехокардіографічних обстежень для допоміжної діагностики діастолічної функції лівого шлуночка.

Параллели структурно-функциональных показателей миокарда и концентрации в плазме С-натрийуретического пептида и эндотелина-1 у женщин с неосложненной гипертонической болезнью

В. В. Петровская, В. Н. Жебель

Важную роль в патогенезе гипертонической болезни играет развитие дисфункции эндотелия, следствием чего является ремоделирование сосудов, а в дальнейшем и сердца. С целью изучения плазменных концентраций С-натрийуретического пептида и эндотелина-1 при изменениях состояния миокарда у женщин постменопаузального возраста обследовали 101 пациентку с гипертонической болезнью I и II стадий и 80 практически здоровых женщин. Исследования провели с использованием метода иммуноферментного анализа. Установили, что у лиц с диастолической дисфункцией миокарда уровни С-натрийуретического пептида и эндотелина-1 более высокие. Определили также предельные уровни С-натрийуретического пептида, эндотелина-1 и коэффициента соотношения их концентраций. Это позволяет использовать определение исследованных пептидов при скрининговых доплер-эхокардиографических обследованиях для вспомогательной диагностики диастолической функции левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, С-натрийуретический пептид, эндотелин-1, гипертрофия левого желудочка.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 84–87

Parallels of structural-functional parameters the myocardium, C-type natriuretic peptide and endothelin-1 plasma concentrations in women with uncomplicated essential hypertension

V. V. Petrovska, B. M. Zhebel

Aim. Endothelial dysfunction development plays an important role in the essential hypertension pathogenesis resulting in vascular remodeling and, later on, cardiac remodeling. In order to study the correlation of plasma concentrations of vasodilator C-type natriuretic peptide (CNP) and of its antagonist endothelin-1 (ET-1) and also changes in the status of myocardium in 101 postmenopausal women with uncomplicated essential hypertension of the first and second stage and 80 apparently healthy women of similar age have been examined.

Methods and results. It has been established that CNP and ET-1 levels are higher in patients with myocardial diastolic dysfunction, also threshold levels of CNP, ET-1, as well as the correlation coefficient of their concentrations have been established.

Conclusion. That indicates the possibility of using the determination of these peptides in follow-up screening Echo examinations for the purpose of evaluating the estimated rate of the left ventricular diastolic function.

Key words: Hypertension, C-Type Natriuretic Peptide, Endothelin-1, Left Ventricular Hypertrophy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 84–87

За сучасними уявленнями, важливу роль у патогенезі гіпертонічної хвороби (ГХ) відіграє розвиток дисфункції ендотелію (ДЕ), яку розглядають як дисбаланс між продукцією ендотеліоцитами вазодилатуючих і вазоконстрикторних субстанцій на користь останніх [5]. Процеси ремоделювання стінки судин (гіперплазія та гіпертрофія гладком'язових клітин медії, фіброз) зумовлюють прогресування і стабілізацію артеріальної гіпертензії [7] і призводять до розвитку дисфункції міокарда з його наступним ремоделюванням, що

поглиблює ДЕ, замикаючи «порочне коло».

З цього погляду інтерес викликає вивчення плазмових концентрацій речовин, що відіграють одну з визначальних ролей у вазодилатуючому і вазоконстрикторному потенціалі судин. С-натрійуретичний пептид (СНП) та ендотелін-1 (ЕТ-1) належать до таких медіаторів. СНП – основний натрійуретичний пептид, що здійснює локальну регуляцію гомеостазу судинної стінки та має вазодилатуючі властивості. ЕТ-1 – біологічно активний пептид, його антагоніст і один із найпотужніших суди-

нозвужувальних чинників. ET-1 є не лише потужним вазоконстриктором, але і фактором регуляції росту гладком'язових клітин, що реалізує гемодинамічні ефекти з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) [6]. Саме тому актуальним є вивчення рівнів плазмової концентрації СНП, ET-1 і коефіцієнта їх співвідношення (СНП/ET-1) на різних стадіях гіпертонічної хвороби.

Мета роботи

Вивчення плазмових концентрацій СНП та ET-1 при змінах у стані міокарда в жінок постменопаузального віку, мешканок Вінницької області, які страждають на неускладнену ГХ.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 101 хвору на ГХ (вік – від 45 до 65 років), усі жінки проживають у Вінницькій області. У 51 пацієнтки діагностували ГХ I стадії, у 50 – ГХ II стадії.

Контрольна група сформована із 80 жінок такого ж віку без будь-яких серцево-судинних захворювань в анамнезі та на момент дослідження.

Відбір пацієнток здійснили на підставі детального збору анамнезу та обстеження, використовуючи стандартні клінічні, лабораторні й інструментальні методи. Для диференційної діагностики ГХ I та II стадій використали добовий моніторинг артеріального тиску та УЗД.

Для визначення концентрацій СНП та ET-1 у плазмі крові жінок застосували метод імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірм «BIOMEDICA» (ФРН) та «DRG» (США).

Межовий рівень СНП та ET-1 визначили за методикою М.Ю. Антамонова [1]. Визначаючи межовий рівень та під час дискримінантного аналізу встановили чутливість, специфічність і точність методик.

Параметри системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за допомогою УЗД серця (ехокардіограф Sim 5000-Plus).

Результати опрацювали на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 6,0.

Результати та їх обговорення

Плазмові концентрації СНП та ET-1 у жінок постменопаузального віку, які хворі на ГХ, вірогідно вище, ніж у практично здорових жінок такого ж віку; в пацієнток із ГХ II стадії ці показники вірогідно вищі, ніж при ГХ I стадії ($p < 0,01$) (табл. 1). Тобто рівні СНП та ET-1 асоціюються з важкістю ГХ. Подібні дані, що вказують на підвищення рівня ET-1 у крові хворих на ГХ, отримали й інші автори [3,8,9]. Натомість деякі вчені не відзначають вірогідних відмінностей, порівнюючи концентрації ET-1 у здорових осіб і хворих на ГХ [10].

Слід відзначити, що вивченню продукції СНП в Україні присвячено поодинокі дослідження [2,8], а рівні СНП у жінок, які хворі на ГХ I стадії, описано вперше. Також раніше не вивчали співвідношення концентрацій СНП і ET-1, хоча ці показники не тільки можуть вказувати на імовірну дисфункцію ендотелію судин, бо їх можна використовувати для додаткової діагностики важкості

ГХ, особливо в умовах масових скринінгових обстежень великих контингентів і якщо немає змоги здійснити ультразвукове дослідження серця.

Враховуючи, що за своїми ефектами СНП та ET-1 є прямими антагоністами, ми застосували коефіцієнт співвідношення СНП/ET-1 (корисна модель №72156), який може бути використаний для оцінювання балансу активності вазодилататор/вазоконстриктор у плазмі крові (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні СНП, ET-1 і коефіцієнт СНП/ET-1 у жінок Вінницької області, які хворі на ГХ I і II стадій, (M±m)

Групи хворих	СНП, пмоль/мл	ET-1, фмоль/мл	СНП/ET-1, ум. од.
Практично здорові жінки, (n=80)	2,38±0,06	1,78±0,09	1,44±0,04
Хворі на ГХ I ст., (n=51)	2,85±0,12	7,83±0,09	0,37±0,02
Хворі на ГХ II ст., (n=50)	4,05±0,08	10,71±0,12	0,38±0,01*
P	$P_{3-1} < 0,01$ $P_{3-2} < 0,01$ $P_{2-1} < 0,01$	$P_{3-1} < 0,01$ $P_{3-2} < 0,01$ $P_{2-1} < 0,01$	$P_{3-1} > 0,01$ $0,05 < p_{3-2} < 0,1$ $P_{2-1} > 0,01$

При будь-якій стадії ГХ коефіцієнт СНП/ET-1 був меншим, ніж у контрольній групі (табл. 1), що показує порушення балансу вазоконстриктор/вазодилататор у бік більшої концентрації вазоконстриктора у хворих на ГХ. Крім того, показник СНП/ET-1 вищий при ГХ II, що може свідчити про певне напруження компенсаторних механізмів (у рамках наступного підвищення внутрішньосудинної активності РААС) на тлі поглиблення ендотеліальної дисфункції.

Дослідили рівні плазмових концентрацій СНП, ET-1 і коефіцієнт СНП/ET-1 у хворих на ГХ при різних ступенях гіпертрофії лівого шлуночка (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень СНП, ET-1 і коефіцієнт СНП/ET-1 у хворих на ГХ із різним ступенем гіпертрофії ЛШ (M±m)

Групи	Рівень СНП, пмоль/мл	Рівень ET-1, фмоль/мл	СНП/ET-1, ум. од.
Контрольна група (n=80)	2,38±0,06	1,78±0,07	1,44±0,04
Помірна ГЛШ (n=40)	3,92±0,08*	10,60±0,13*	0,36±0,01*
Виражена ГЛШ (n=10)	4,52±0,13*	11,14±0,23*	0,41±0,01*
P	$P_{3-2} < 0,05$	$P_{3-2} < 0,05$	$P_{3-2} > 0,05$

Примітка: * – різниця показників вірогідна в порівнянні з контрольною групою.

Протягом аналізу структурно-функціональних змін міокарда у хворих на ГХ (табл. 2) виявили, що плазмова концентрація СНП і ET-1 у хворих на ГХ II стадії асоціюються з реєстрацією вираженого ступеня ГЛШ.

Зокрема, плазмові рівні СНП та ЕТ-1 виявились вищими в осіб із вираженою ГЛШ у порівнянні з такими у хворих на ГХ із помірним ступенем ГЛШ ($4,52 \pm 0,29$ пмоль/мл і $11,14 \pm 0,23$ фмоль/мл проти $3,92 \pm 0,16$ пмоль/мл і $10,60 \pm 0,13$ фмоль/мл відповідно). Коефіцієнт СНП/ЕТ-1 у пацієнтів із різним ступенем ГЛШ не відрізнявся.

Таблиця 3

Рівень СНП, ЕТ-1 і коефіцієнт співвідношення СНП/ЕТ-1 у плазмі крові хворих на ГХ II стадії із наявністю та відсутністю ДД (М \pm м)

Групи	Рівень СНП, пмоль/мл	Рівень ЕТ-1, фмоль/мл	СНП/ЕТ-1, ум. од.
Відсутня ДД	$3,32 \pm 0,22$	$8,94 \pm 0,36$	$0,37 \pm 0,02$
Наявна ДД	$3,89 \pm 0,25$	$10,49 \pm 0,46$	$0,37 \pm 0,02$
P	$P_{2-1} > 0,05$	$P_{2-1} < 0,05$	$P_{2-1} > 0,05$

Подібні результати отримав О.І. Кравченко [6] протягом дослідження чоловіків, які хворі на ГХ. Автор не виявив кореляції між рівнем ЕТ-1 у крові і масою міокарда лівого шлуночка, але відзначив, що істотніше підвищення ЕТ-1 було при концентричних варіантах ремоделювання лівого шлуночка.

Початкові прояви порушення діастолічної функції серця виявляють уже на ранніх етапах формування ГХ [4]. Не викликає сумніву і патогенетичний зв'язок гіпертрофії лівого шлуночка і діастолічної дисфункції. Тому вирішили дослідити рівні СНП і ЕТ-1, а також значення коефіцієнта СНП/ЕТ-1 у хворих на ГХ із наявністю та відсутністю діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка.

Серед хворих на ГХ II стадії у 40% (20) осіб виявили ДД. Визначили, що пацієнти з ДД мали вірогідно вищі плазмові рівні ЕТ-1, ніж жінки зі збереженою діастолічною функцією лівого шлуночка.

Для допоміжної діагностики діастолічної дисфункції під час скринінгових доплер-ехокардіографічних обстежень у жінок післяменопаузального віку, які хворі на ГХ II стадії, мешканок Вінницької області, розраховували межові рівні СНП, ЕТ-1, а також коефіцієнта СНП/ЕТ-1 [1]:

- рівень СНП у плазмі крові більше ніж $3,58$ пмоль/мл;
- рівень ЕТ-1 більше ніж $10,37$ фмоль/мл;
- коефіцієнт СНП/ЕТ-1 менше ніж $0,37$ ум.од. (чутливість – 40%, специфічність – 2,96%, точність – 70,3%).

Висновки

Вищі рівні СНП та ЕТ-1 у плазмі крові жінок, які хворі на ГХ II стадії, асоціюються з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка.

Встановили межові рівні СНП, ЕТ-1 і коефіцієнт співвідношення СНП/ЕТ-1 у плазмі крові. Вони можуть бути використані під час скринінгових доплер-ехокардіографічних обстежень і якщо немає можливості виконання ультразвукового дослідження для орієнтовного оцінювання діастолічної функції лівого шлуночка у жінок постменопаузального віку із ГХ II стадії.

Коефіцієнт СНП/ЕТ-1 може бути використаний для оцінювання балансу вазодилататор-вазоконстриктор у плазмі крові.

Список літератури

1. Антомонов М.Ю. Расчет пороговых (критических) уровней действующих учетных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях / М.Ю. Антомонов // Гигиена населенных пунктов. – 2004. – №43. – С. 573–579.
2. Варавка І.П. Роль натрійуретичних пептидів у ремоделюванні серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / І.П. Варавка. – Донецьк, 2009. – 19 с.
3. Вільчинський Г.В. Плазмові концентрації С-натрійуретичного пептиду та ендотеліну-1 у жінок постменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / Г.В. Вільчинський, С.В. Франчук, В.М. Жебель // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – №1(91). – С. 100–103.
4. Габиева Н.Н. Морфофункциональное состояние сердца и особенности патогенеза развития артериальной гипертензии у женщин в период постменопаузы / Н.Н. Габиева, А.Б. Бахшалиев // Український медичний часопис. – 2010. – №4(78). – С. 31–36.
5. Джанашия П.Х. Артериальная гипертензия / П.Х. Джанашия, Н.Г. Потешкина, Г.Б. Селиванова. – М. : Миклош, 2007. – 168 с.
6. Кравченко О.І. Метаболічні особливості гемодинамічних порушень при гіпертонічній хворобі у робочих машинобудування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.мед.н. : спец. шифр «Кардіологія» / О.І. Кравченко. – Харків, 2004. – 20 с.
7. Кузьміна Н.В. Вплив антигіпертензивних препаратів на ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Н.В. Кузьміна, В.К. Серкова // Український медичний часопис. – 2008. – №2(64). – С. 28–32.
8. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования / С.Н. Поливода // Артериальная гипертензия. – 2009. – №5(7). – С. 24–27.
9. Сакович О.О. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу та рівні натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з гіпертонічною хворобою: неускладненою та ускладненою хронічною серцевою недостатністю : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / О.О. Сакович. – К., 2012. – 13, 14 с.
10. Aziza L. The Relationship Between Endothelin-1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia / L. Aziza et al. // J Indon Med Assoc. – 2011. – Vol. 61. – №6. – P. 237–242.

References

1. Antomonov, M. Yu. (2004) Raschyot porogovykh (kriticheskikh) urovnej dejstvuyushchikh uchotnykh faktorov dlya raznogo tipa dannykh, poluchennykh v gigienicheskikh issledovaniyakh [Calculation of the threshold (critical) current levels of factors accounts for the different types of data obtained in studies of hygienic]. *Gigiena naselyonnykh punktov*, 43, 573–579. [in Russian].
2. Varavka, I. P. (2009) *Rol natriiuretychnykh peptydiv u remodeliuvanni sercia ta sudyn u khvorykh na hipertonichnu*

- khvorobu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [The role of natriuretic peptides in the heart and vascular remodeling in patients with hypertension]. (Extended abstract of candidate's thesis). Donetsk [in Ukrainian].
- Vilchynskii, G. V., Franchuk, S. V., & Zhebel, V. M. (2012) Plazmovi koncentratsii S-natriiuretichnoho peptydu ta endotelinu-1 u zhinok postmenopauzalnogo viku, khvoryh na hipertonichnu khvorobu riznoi tiazhkosti [Plasma concentrations of C-natriuretic peptide and endothelin-1 in postmenopausal women age, hypertensive patients with different severity]. *Visnyk problem biologii i medycyny*, 1(91),100–103. [in Ukrainian].
 - Gabieva, N. N., & Bakhshaliev, A. B. (2010) Morfofunkcional'noe sostoyanie serdca i osobennosti patogeneza razvitiya arterialnoj gipertenzii u zhenshchin v period postmenopauzy [Morphofunctional heart condition and features of the pathogenesis of hypertension in postmenopausal women]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4(78), 31–36. [in Ukrainian].
 - Dzhanashiya, P. X., Poteshkina, N. G., & Selivanova, G. B. (2007). *Arterial'naya gipertenziya* [Hypertension]. Moscow: Miklosh. [in Russian].
 - Kravchenko, O. I. (2004) *Metabolichni osoblyvosti hemodynamichnykh porushen pry hipertonichnii khvorobi u robochikh mashynobuduvannia* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Metabolic features of hemodynamic disturbances in hypertension in engineering work]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
 - Kuzminova, N. V., & Sierkova, V. K. (2008). Vplyv antihypertenzivnykh preparativ na endotelialnu dysfunktsiiu u paciiientiv z hipertonichnoiu khvoroboiu [Effect of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction in patients with hypertension]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(64), 28–32. [in Ukrainian].
 - Polivoda, S. N. (2009). Endotelialnaya disfunktsiya pri gipertonicheskoi bolezni: patofiziologicheskie mekhanizmy formirovaniya . *Arterial'naya gipertenziya*, 5(7), 24–27. [in Ukrainian].
 - Sakovych, O. O. (2012). *Polimorfizm hena receptora anghiotenzinu II pershoho typu ta rivni natriiuretychnykh peptydiv u zhinok pislamenopauznoho viku z hipertonichnoiu khvoroboiu: neuskladnenoiu ta uskladnenoiu khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Polymorphism of angiotensin II receptor gene of the first type and level of natriuretic peptides in women pislamenopauznoho age with hypertension: uncomplicated and complicated chronic heart failure]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Aziza, L. (2011) The Relationship Between Endothelin-1 and Hypertension on Mlati Population, Sleman, Yogyakarta, Indonesia. *J Indon Med Assoc.*, 61(6), 237–242.

Відомості про авторів:

Петровська В.В., ст. лаборант, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, E-mail: vita.mk@mail.ru.
Жебель В.М., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Надійшла в редакцію 18.08.2014 р.



Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, що застосовуються для лікування сечокам'яної хвороби

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: маркетинг, асортимент, сечокам'яна хвороба.

Нині немає «золотого» стандарту у вирішенні проблеми сечокам'яної хвороби, тому пошук нових та удосконалення відомих методів лікування залишається актуальним. З метою вивчення асортименту лікарських засобів, які призначають для лікування сечокам'яної хвороби, і визначення наявності на фармацевтичному ринку вітчизняних ліків здійснили аналіз згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС. Препарати проаналізували за трьома групами АТС: препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти; інші засоби, котрі застосовуються в урології; засоби, що застосовуються для розчинення сечових конкрементів. Виявили, що фармацевтичний ринок препаратів, які застосовуються у комплексному лікуванні пацієнтів із сечокам'яною хворобою, формують в основному іноземні виробники. Це свідчить про доцільність розширення номенклатури препаратів вітчизняного виробництва і лікарських форм, що застосовуються для лікування сечокам'яної хвороби.

Анализ отечественного фармацевтического рынка лекарственных средств, применяемых для лечения мочекаменной болезни

В. Л. Шевина, Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних

Сегодня нет «золотого» стандарта в решении проблемы мочекаменной болезни, потому поиск новых и усовершенствование известных методов лечения остается актуальным. С целью изучения ассортимента лекарственных средств, которые назначают для лечения мочекаменной болезни, и установления наличия на фармацевтическом рынке отечественных лекарств провели анализ в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств и классификационной системой АТС. Препараты проанализированы по трем группам АТС: препараты, подавляющие образование мочевой кислоты; другие средства, применяемые в урологии; средства, применяемые для растворения мочевых конкрементов. Установлено, что фармацевтический рынок препаратов, применяемых в комплексном лечении пациентов с мочекаменной болезнью, формируют в основном иностранные производители. Это свидетельствует о целесообразности расширения номенклатуры препаратов отечественного производства и лекарственных форм, применяемых для лечения мочекаменной болезни.

Ключевые слова: маркетинг, ассортимент, мочекаменная болезнь.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 88–91

Analysis of domestic pharmaceutical market of drugs for the treatment of urolithiasis

V. L. Shevina, N. V. Khokhlenkova, T. G. Yarnykh

Aim. The results on research of the range of drugs used for urolithiasis treatment and licensed in Ukraine are presented in the article.

Methods and results. The drugs have been analyzed by three ATC groups: drugs, which inhibit the synthesis of uric acid; other products used in urology; drugs used for dissolving urinary calculus. It has been detected that pharmaceutical market of drugs, which are used in complex treatment of patients with urolithiasis is formed mainly by foreign manufacturers.

Conclusion. Feasibility of nomenclature extension with domestic drugs and their dosage forms, which are used for urolithiasis treatment, has been determined in the article.

Key words: Pharmaceutical Preparations, Marketing, Product Range, Urolithiasis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 88–91

Останнім часом усе більшої актуальності набувають питання діагностики та лікування захворювань нирок. Це пов'язано зі збільшенням частоти їх виникнення, тяжкістю перебігу, високою летальністю і несприятливими наслідками. Так, за даними фахової літератури, кількість хворих із нирковою недостатністю у країнах Європи, США та Японії коливається від 157 до 443 на 1 млн населення. Поширеність цієї патології в нашій країні становить 212 на 1 млн населення серед хворих віком понад 15 років [1].

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – найбільш поширене урологічне захворювання, що характеризується частим

раннім рецидивуванням. Хворі на СКХ становлять 30–45% усіх урологічних пацієнтів. В Україні та у країнах СНД існує тенденція до збільшення кількості хворих на СКХ. За останні 10 років показник поширеності у країні підвищився від 200 до 300 на 100 000 населення, в 1,4 раза збільшився рівень смертності. В Європі СКХ діагностують у 2% населення, фіксують тенденцію до підвищення її частоти. Розв'язання цієї проблеми набуває соціального характеру. Гостро постало питання щодо профілактики, раннього виявлення і своєчасного лікування нефролітіазу, станів і захворювань, які призводять до розвитку СКХ, а також підвищення ефективності протирецидивного лікування.

Таблиця 1

Перелік лікарських засобів для лікування СКХ, які зареєстровані в Україні*

Код АТС	Назва препарату	Країна виробник	Форма випуску
M04AA01	Алопуринол	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна	Таблетки
G04BX	Уролесан®	АТ «Галичфарм», м. Львів, Україна	Краплі in bulk
G04BX	Уролесан®	АТ «Галичфарм», м. Львів, Україна	Сироп in bulk
G04BX	Канефрон®	Біонорика СЕ, Німеччина	Краплі
G04BX50	Канефрон®	Біонорика СЕ, Німеччина	Таблетки
G04B X	Уролесан®	ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна	Капсули
G04BX	Байтач	Данафа Фармасьютикал Джойнт Сток Компані, В'єтнам	Таблетки
G04BC	Цитал	Індоко Ремедіс Лімітед, Індія	Сироп
G04BC	Цитрокас	Лабораторія Касаско А.П.Т.Т., Аргентина	Порошок
M04AB01	Сантурил	ЛІПОМЕД АГ, Німеччина	Таблетки
G04BC	Ураліт-у®	МАДАУС ГмБХ, Німеччина	Гранули
M04AA01	Алопуринол-лугал	ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод», м. Луганськ, Україна	Таблетки
M04AA01	Алопуринол сандоз	Салютас Фарма ГмБХ, Індія	Таблетки
G04BX	Нефрофіт	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», м. Харків, Україна	Збір
G04BX50	Тринефрон-здоров'я	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна	Капсули
G04BX50	Тринефрон-здоров'я	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна	Краплі
G04BC	Фітоліт	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна	Таблетки/ капсули
G04BC	Цистон®	Хімалая Драг Компані, Індія	Таблетки
G04BC	Уронефрон	ПАТ «Фармак»	Краплі
G04BC	Уронефрон	ПАТ «Фармак»	Сироп
G04BC	Уронефрон	ПАТ «Фармак»	Гель

Примітка: * – станом на 18.06.2014 р.

Сечокам'яна хвороба – це хвороба обміну речовин, що викликана різними ендогенними і (або) екзогенними причинами, нерідко має спадковий характер і визначається наявністю каменю в сечовивідній системі. СКХ має характерні симптоми, які зумовлені передусім порушенням уродинаміки, зміною функції нирки, що супроводжується запальним процесом у сечових шляхах [2].

Нині немає «золотого» стандарту у вирішенні проблеми сечокам'яної хвороби, тому пошук нових та удосконалення відомих методів лікування залишається актуальним. У комплексі лікування пацієнтів із СКХ після видалення конкременту різними методами використовуються медикаментозні, антибактеріальні методи, фітотерапія, дієтичні обмеження, мінеральні води. Поряд із використанням синтетичних препаратів доцільне застосування рослинних засобів, що мають сечогінний, спазмолітичний, бактеріостатичний і багато інших ефектів. Надзвичайно цінною особливістю рослинних препаратів є їхня здатність посилювати виведення сечовини та інших азотистих продуктів обміну речовин, що особливо важливо у випадках вираженої ниркової недостатності різної етіології. Однак слід відзначити, що арсенал рослинних лікарських засобів, котрі застосовуються для лікування патології нирок з явищами азотемії, доволі обмежений [3].

Мета роботи

Вивчити асортимент лікарських засобів для лікування СКХ, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку різними країнами, а також визначити наявність на ринку українських ліків.

Матеріали і методи дослідження

Аналіз асортименту препаратів здійснили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС. Об'єкти дослідження – лікарські засоби, які використовуються для лікування СКХ. Використовували метод аналізу вторинної маркетингової інформації. Як інформаційне джерело використовували <http://mozdocs.kiev.ua/>. Роботу виконали з використанням статистичного, логічного і графічного методів.

Результати та їх обговорення

Препарати проаналізували за трьома групами АТС: препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти; інші засоби, що застосовуються в урології; засоби, котрі застосовуються для розчинення сечових конкрементів [4,5]. Наше дослідження показало: станом на червень 2014 р. в Україні зареєстрований 21 препарат. Засоби діуретичної та гіпоазотемічної дії, які є на фармацевтичному ринку України, наведені в таблиці 1.

Поділ іноземних і вітчизняних виробників груп препаратів наведений на рис. 1.

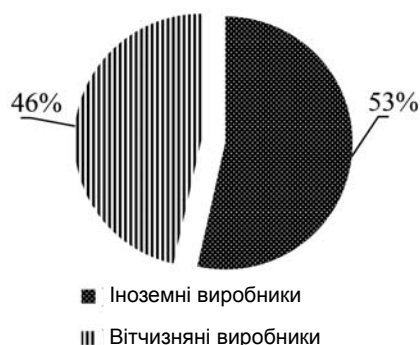


Рис. 1. Співвідношення препаратів вітчизняного та іноземного виробництва, що призначають для лікування СКХ.

Встановили, що на фармацевтичному ринку наявна майже однакова кількість препаратів вітчизняного й іноземного виробництва: 7 і 8 виробників відповідно.

Наступний етап дослідження передбачав виявлення співвідношення лікарських препаратів за походженням біологічно активних речовин (рис. 2).

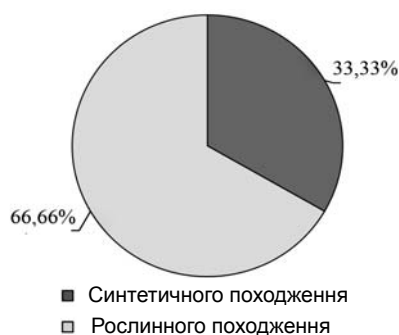


Рис. 2. Поділ препаратів, що використовуються для лікування СКХ, за походженням активних фармацевтичних інгредієнтів.

Аналізуючи дані, які наведені на рис. 2, можна відзначити, що виробником запропоновані лікарські засоби переважно природного походження (66,66%). Як активно діючі інгредієнти синтетичного походження застосовуються алопуринол, а також калію та натрію цитрат.

Для детальнішого вивчення цього сегмента препарати аналізували за формою випуску (рис. 3).

На фармацевтичному ринку країни наявні лікарські форми у вигляді таблеток (32%), капсул (11%), сиропів (16%), крапель (17%), гелів (6%), порошоків (6%), гранул (6%) і зборів (6%). Отже, найбільш поширеною лікарською формою є таблетки. Перевагою засобів у формі таблеток є те, що компоненти хімічно не взаємодіють, а тому в таблетках можна поєднати лікарські речовини,



Рис. 3. Аналіз препаратів, що використовуються для лікування СКХ, за лікарськими формами.

несумісні за фізико-хімічними властивостями. Наслідком цього є більша стабільність готового продукту.

Варто відзначити, що дотепер на фармацевтичному ринку України основний асортимент лікарських засобів у формі таблеток формують препарати іноземного виробництва. Частка зареєстрованих лікарських засобів у формі таблеток українського виробництва становить 33,33%, а імпортих – 66,66%. Лише один вітчизняний виробник, що представлений на ринку, випускає таблетки з рослинної сировини: споришу звичайного екстракту сухого, звіробою екстракту сухого, хвоща польового екстракту сухого, авісану.

Висновки

Здійснили дослідження ринку лікарських засобів для лікування СКХ, що дозволені до застосування в Україні. Встановили: на фармацевтичному ринку України зареєстровано 21 торгову назву препаратів, які використовуються для лікування СКХ. Препарати проаналізували залежно від походження та вмісту діючих компонентів, форми випуску, виду лікарської форми.

Незважаючи на різноманітність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, котрі використовуються для лікування СКХ, асортимент вітчизняних лікарських засобів рослинного походження є недостатнім.

На основі маркетингового аналізу встановили: серед засобів для лікування СКХ частка рослинних лікарських засобів у формі таблеток (попри значну загальну кількість засобів рослинного походження) незначна (1 виробник). Доведено доцільність досліджень із розробки вітчизняних препаратів рослинного походження для лікування СКХ у формі таблеток.

Список літератури

- Мнушко З.М. Алгоритм дослідження фармацевтичного ринку країни експорту / Мнушко З.М., Карам Ахмед. // Ліки України. – 2010. – №2. – С. 72–75.
- Мочекаменна болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения / Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, В.И. Руденко, Н.А. Григорьев // Врачебное сословие. – 2004. – №4. – С. 4–9.
- Шибаета А. Helicopter View: Аптечный рынок Украины в 2011 г. / А. Шибаета // Аптека. – 2012. – № 824(3).
- [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua>.
- Державний формуляр лікарських засобів. Випуск шостий. – К., 2014.
- Jody A. Greater Diabetes Severity Raises Kidney Stone Risk / Jody A. // Renal & Urology News [Електронний ресурс]. – 2013. – 10 April. – Режим доступу: <http://www.renalandurologynews.com/greater-diabetes-severity-raises-kidney-stone-risk/article/288296>.

References

1. Mnushko, Z. M., & Karam Akhmed (2010). Algoritm issledovaniya farmatsevticheskogo rynku strany eksporta [Algorithm of Pharmaceutical Market Research of Country of Export] *Liky Ukrainy*, 2, S. 72–75. [in Ukrainian].
2. Alyaev, Yu. G., Rapoport, L. M., Rudenko, V. I., Grigor'ev, N. A. (2004) Mochekamennaya bolezn. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya [Urolithiasis. Topical issues of diagnosis and treatment]. *Vrachebnoe soslovie*, 4, S. 4–9. [in Russian].
3. Shibaeva, A. (2012) Helicopter View: Aptechnyj rynek Ukrainy v 2011 g. [Helicopter View Pharmacy market in Ukraine in 2011]. *Apteka*, 824(3), 21–23. [in Ukrainian].
4. Retrieved from <http://mozdocs.kiev.ua>.
5. (2014) Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv. Kyiv. [in Ukrainian].
6. Jody, A. Greater Diabetes Severity Raises Kidney Stone Risk (2013) *Renal & Urology News* Retrieved from <http://www.renalandurologynews.com/greater-diabetes-severity-raises-kidney-stone-risk/article/288296>.

Відомості про авторів:

Шевіна В.Л., здобувач каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

Хохленкова Н.В., д. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет,

E-mail: hoh.nat@rambler.ru.

Ярних Т. Г., д. фарм. н., професор, завідувачка каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

Надійшла в редакцію 26.08.2014 р.



Нові можливості терапії стафілокової інфекції

¹Одеський національний медичний університет,

²Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова МОЗ України, м. Одеса,

³Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Ключові слова: стафілокок, координаційні сполуки металів, протимікробна дія.

У зв'язку з частим виникненням резистентних штамів стафілокока виникла необхідність пошуку нових лікарських засобів. З метою виявлення антимікробного ефекту вивчили вплив нових координаційних сполук – різнометальних (Mg, Co) бис(цитрато)германатів (станатів) – на ріст різних штамів *Staphylococcus aureus* окремо та при поєднаному застосуванні з бензилпеніцилін-натрієм на поживному бульйоні. Здійснили дослідження на музейних і виділених від хворих штамів. Визначили мінімальні інгібуючі концентрації металокомплексів, бензилпеніцилін-натрію та антибактеріальну дію при поєднаному використанні біологічно активних речовин у тих же концентраціях і бензилпеніцилін-натрію. При поєднаному застосуванні координаційних кобальтвмісних сполук із бензилпеніцилін-натрієм спостерігають потенціювання антистафілокової дії. Це свідчить про перспективність застосування синтезованих сполук для лікування інфекцій, що викликані резистентними формами збудників.

Новые возможности терапии стафилококковой инфекции

М. В. Матюшкина, В. В. Годован, Т. Л. Гридина, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева

В связи с частым возникновением резистентных штаммов стафилококка возникла необходимость поиска новых лекарственных средств. С целью установления антимикробного эффекта изучено влияние новых координационных соединений – разнометалльных (Mg, Co) бис(цитрато)германатов (станнатов) – на рост различных штаммов *Staphylococcus aureus* отдельно и при совместном применении с бензилпенициллин-натрием на питательном бульоне. Выполнили исследования на музейных и выделенных от больных штаммах. Установили минимальные ингибирующие концентрации металлокомплексов, бензилпенициллин-натрия и антибактериальное действие при совместном использовании биологически активных веществ в тех же концентрациях и бензилпенициллин-натрия. При совместном применении координационных кобальтсодержащих соединений с бензилпенициллин-натрием наблюдают потенцирование антистафилококкового действия. Это свидетельствует о перспективности использования синтезированных соединений для лечения инфекций, вызванных резистентными формами возбудителей.

Ключевые слова: стафилококк, координационные соединения металлов, антимикробное действие.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 92–96

New possibilities of staphylococci infection therapy

M. V. Matyushkina, V. V. Godovan, T. L. Grydina, I. I. Seyfullina, K. F. Shemonayeva

Aim. The frequently registered occurrence of staphylococcus resistant strains leads to research of new medical compounds. The influence of new coordinative compounds, such as (Mg, Co)bis(citrate)germanates (stannates) of different mentality, on the *Staphylococcus aureus* different strains' growth in case of their separate and combined administration with benzylpenicillin sodium has been studied on nutrient broth.

Methods and results. Cobalt-containing coordinative compounds in combined administration with benzylpenicillin sodium have shown the antistaphylococci activity potentiation.

Conclusion. This indicates the perspective of newly synthesized compounds for the treatment of infections caused by resistant forms of pathogens.

Key words: *Staphylococcus aureus*, Coordination Complexes, Metal Complexes, Antimicrobial Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 92–96

Стафілокок золотистий може викликати широкий діапазон захворювань від легких шкірних інфекцій до тяжких нейроінфекцій. І дотепер є однією з чотирьох найчастіших причин внутрішньолікарняних інфекцій [1]. Для стафілококів (більш ніж для будь-яких інших видів бактерій) характерне часте виникнення штамів, які стійкі до дії різних препаратів [2]. Бактеріальні плазмиди резистентності контролюють стійкість до багатьох антибіотиків. Встановлена стійкість золотистого стафілокока в досліджених вибірках до бензилпеніциліну (40–97%),

тетрациклінів (40–95%), хлорамфеніколу (30–93%), еритроміцину й олеандоміцину (20–97%), стрептоміцину (20–95%), мономіцину (2–8%), канаміцину (2–6%) [3].

Незважаючи на синтез нових антибіотиків, набуття стійкості до них – питання часу. Часто для боротьби зі стійкістю інфекції використовують два і більше антибіотики. Цілком імовірно, що бактерія може впоратись з одним видом ліків, але вірогідність того, що переможе відразу два різнотипних препарати, помітно менша. Але короткочасна перемога над бактерією в цьому випадку

може обернутись повною поразкою через швидку появу суперстійкого збудника [4]. У ВООЗ розробили глобальну стратегію із запобігання формування резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів [5]. Тому виникає потреба розробки нових лікарських засобів для боротьби зі збудником, які можна використати для ефективного лікування інфекцій, що викликані золотистим стафілококом.

Крім того, одним з основних показників стафілокової інфекції є отруєння стафілококовим ентеротоксином і розлади ЦНС. Ускладненнями після нейроінфекції є судоми, енцефалопатії, емоційно-поведінкові порушення тощо [6]. Тому актуальним є пошук засобів із різними видами фармакологічної активності, що могли б разом з антимікробною дією коригувати наслідки нейроінфекцій. На кафедрі загальної хімії та полімерів ОНУ ім. І.І. Мечникова синтезовано різнометальні (Mg, Co) біс(цитрато)германати (станати) – координаційні сполуки, молекули яких містять три біологічно активні складові: залишок лимонної кислоти (H₄Citr); іони Ge⁴⁺ або Sn⁴⁺, Mg²⁺ або Co²⁺: [Mg(H₂O)₆][Ge(HCitr)₂]₂·4H₂O (гермацит); [Co(H₂O)₆][Ge(HCitr)₂]₂·4H₂O (геркоцит); [Mg(H₂O)₆][Sn(HCitr)₂]₂·4H₂O (станмацит); [Co(H₂O)₆][Sn(HCitr)₂]₂·4H₂O (станкоцит) [7–8]. Біологічно активні речовини (БАР) охарактеризовано сукупністю фізико-хімічних методів дослідження, вони мають однотипну будову, складаються з центросиметричних октаедричних катіонів [M(H₂O)₆]²⁺ (M = Mg, Co), аніонів [M(HCitr)₂]₂²⁻ (M = Ge, Sn) і кристалізаційних молекул води.

Скринінгові дослідження показали, що ці сполуки мають нейротропні властивості та водночас проявляють антистафілокову активність [9]. Більш виразний антистафілоковий ефект виявили в кобальтвмісних сполук – геркоциту і станкоциту.

Мета роботи

Визначення впливу нових координаційних сполук металів (гермациту, геркоциту, станмациту та станкоциту) на ріст різних штамів *Staphylococcus aureus* окремо та при поєднаному застосуванні з бензилпеніцилін-натрієм.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали на штамі *Staphylococcus aureus*

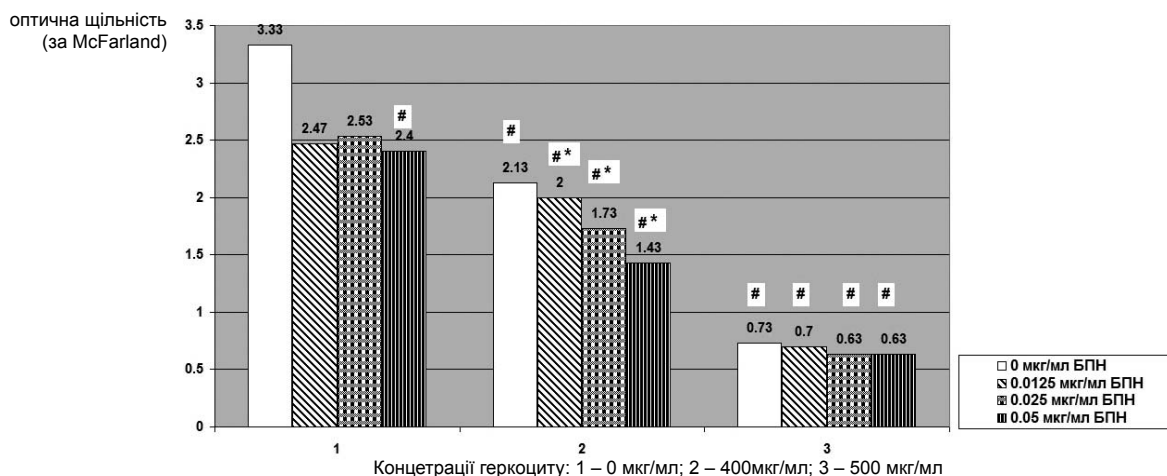


Рис. 1. Вплив окремого та поєднаного застосування геркоциту з бензилпеніцилін-натрієм на ріст культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 на рідкому середовищі.

Примітки: * – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем (p<0,5).

ATCC 25923 із колекції Музею мікроорганізмів ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова» МОЗ України (Одеса). Цей штам характеризується генетичною стабільністю, чутливістю до антибіотиків, його використовують для контролю якості під час визначення чутливості мікроорганізмів до препаратів [10]. Використали також виділені від хворих штами *Staphylococcus aureus* 2781, *Staphylococcus aureus* Кунда з колекції Музею мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» (Харків). Штам *Staphylococcus aureus* 2781, котрий виділений від хворої на кон'юнктивіт, є помірно стійким до антибіотиків. Штам *Staphylococcus aureus* Кунда, що виділений від хворого на післятравмовий остеомієліт, є мультирезистентним.

Визначали мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) металокомплексів, бензилпеніцилін-натрію (БПН; фл. по 1 000 000 ОД, ВАТ «Київмедпрепарат», Україна) та антибактеріальну дію при сумісному використанні біологічно активних речовин (БАР) у тих же концентраціях і БПН. Для цього готували розчини антибіотика та БАР у поживному бульйоні Мюллера – Хінтона (Hi-Media, Індія). До 1,0 мл кожного розчину антибіотика додавали 1,0 мл розчини БАР і 0,1 мл добової культури мікроорганізмів у концентрації 10⁹ мікробних клітин/мл. У такий спосіб готували і розчини металокомплексів. Здійснюючи дослідження, ставили три контролі: антибіотика, металокомпексу і штаму.

Оптичну щільність вимірювали через 18–20 год інкубації при 37°C за допомогою приладу Densi-La-Meter (Pliva-Lachema Diagnostika, Чеська Республіка). Облік результатів проводили з використанням значень оптичної щільності суспензій в одиницях за МакФарландом (McF). Досліди виконали у 3–5 повтореннях. Результати опрацювали статистично за допомогою Microsoft Excel 2007.

Результати та їх обговорення

Застосування геркоциту кінцевими концентраціями 500,0 та 400,0 мкг/мл гальмувало ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 на 2,6 і 1,2 од. оптичної щільності (ООЩ) за McF відповідно, тобто на 78,08 і 36,04% (рис. 1). БПН у концентраціях 0,05, 0,025 і 0,0125 мкг/мл вірогідно

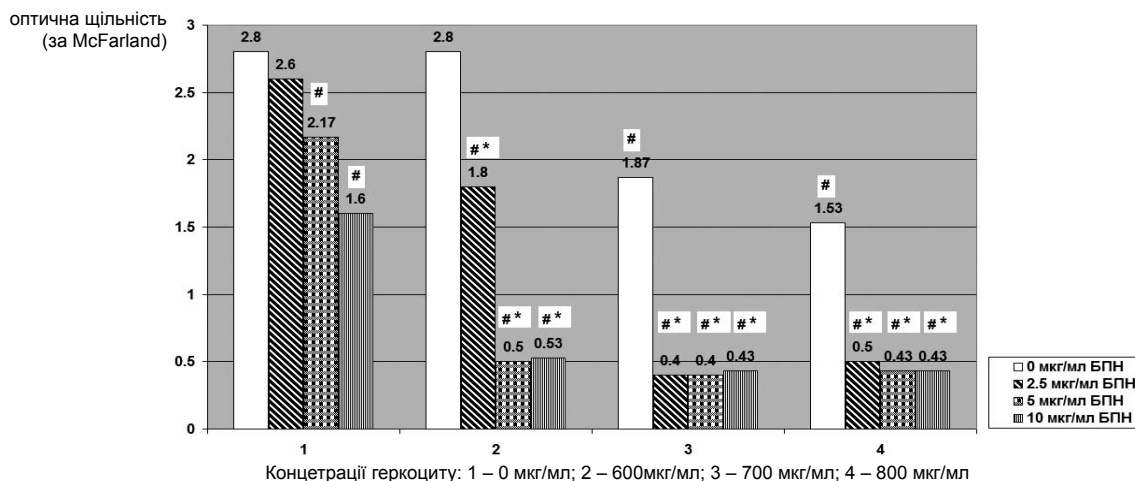


Рис. 2. Вплив окремого та поєднаного застосування геркоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* Кунда на рідкому середовищі.

Примітки: * – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем ($p < 0,5$).

пригнічував ріст цього штаму на 0,93, 0,47 і 0,86 ООЩ відповідно (на 27,93, 14,11 та 25,83%). При поєднаному застосуванні геркоциту (у кінцевій концентрації 400,0 мкг/мл) і БПН (у кінцевій концентрації 0,05 та 0,025 мкг/мл) визначили ефект потенціювання дії на 81,08% (рис. 1).

Аналогічно геркоцит впливав і на ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда (рис. 2).

Геркоцит концентрацією 600,0 мкг/мл не впливав на ріст штаму *S. aureus* Кунда, але додавання в кінцевій концентрації 800,0 та 700,0 мкг/мл гальмувало ріст на 1,27 і 0,93 ООЩ відповідно, тобто на 45,36% і 33,21% (рис. 2).

БПН у концентраціях 10,50 та 2,50 мкг/мл гальмував ріст цього штаму на 1,2, 0,63 та 0,2 ООЩ відповідно (на 42,86, 22,5 та 7,14%) (рис. 2). При поєднаному застосуванні геркоциту з БПН у всіх концентраціях, які вивчили, спостерігали ефект потенціювання дії. Наприклад, поєднане застосування геркоциту в концентрації 800,0 мкг/мл та БПН 10,0 мкг/мл вірогідно пригнічувало ріст культури на 84,64% (рис. 2).

Для помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 виявили певні відмінності. Геркоцит у кінцевій концентрації 700,0, 600,0 та 500,0 мкг/мл гальмував ріст штаму *S. aureus* 2781 на 2,4; 2,07 та 1,1 ООЩ, тобто на 82,76, 71,38 і 37,93% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1
Вплив окремого та поєднаного застосування геркоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* 2781 на рідкому середовищі

Концентрація БПН (мкг/мл)	Концентрація геркоциту (мкг/мл)			Контроль БПН
	700	600	500	
0,01	0,50 [†]	0,97 [†]	1,83 [†]	2,27 [#]
0,005	0,40 [†]	1,13 ^{*†#}	1,90 [†]	2,50 [#]
0,0025	0,47 [†]	1,03 ^{*†#}	1,83 [†]	2,90
Контроль геркоциту	0,50	0,83	1,80	2,90 [‡]

Примітки: дані наведені в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland; [†] – результати поєднаного застосування; [‡] – контроль культури; * – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Гальмування росту цього штаму БПН у концентрації 0,01 та 0,005 мкг/мл встановлені на рівні 0,63 та 0,4 ООЩ (21,72 та 13,74%), а в концентрації 0,0025 мкг/мл БПН не впливав на ріст штаму. Поєднана дія сполук була на рівні впливу геркоциту (табл. 1).

Вплив станкоциту на *S. aureus* ATCC 25923, який використовується для контролю якості при визначенні чутливості мікроорганізмів до препаратів, відрізнявся. У кінцевій концентрації 500,0 та 400,0 мкг/мл станкоцит не впливав на ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 (табл. 2). На відміну від станкоциту БПН у концентрації 0,05, 0,025 та 0,0125 мкг/мл гальмував ріст штаму на 0,93, 0,47 та 0,86 ООЩ відповідно (27,93, 14,11, 25,83%). Поєднане застосування сполук не призводило до суттєвого гальмування росту мікроорганізмів (табл. 2).

Таблиця 2
Вплив окремого та поєднаного застосування станкоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 на рідкому середовищі

Концентрація БПН (мкг/мл)	Концентрація станкоциту (мкг/мл)		Контроль БПН
	500	400	
0,05	3,17 [†]	3,23 [†]	2,4 [#]
0,025	3,3 [†]	3,17 [†]	2,53 [#]
0,0125	3,13 [†]	3,13 [†]	2,47 [#]
Контроль станкоциту	3,37	3,37	3,33 [‡]

Примітки: дані наведені в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland; [†] – результати поєднаного застосування; [‡] – контроль культури; * – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Для помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 спостерігали іншу дію. Використання станкоциту в кінцевій концентрації 700,0 та 600,0 мкг/мл призводило до гальмування росту штаму *S. aureus* 2781 на 2,44 та 2,1 ООЩ відповідно (72,4 та 62,31%), а в концентрації 500,0 мкг/мл ефекту не виявили (табл. 3).

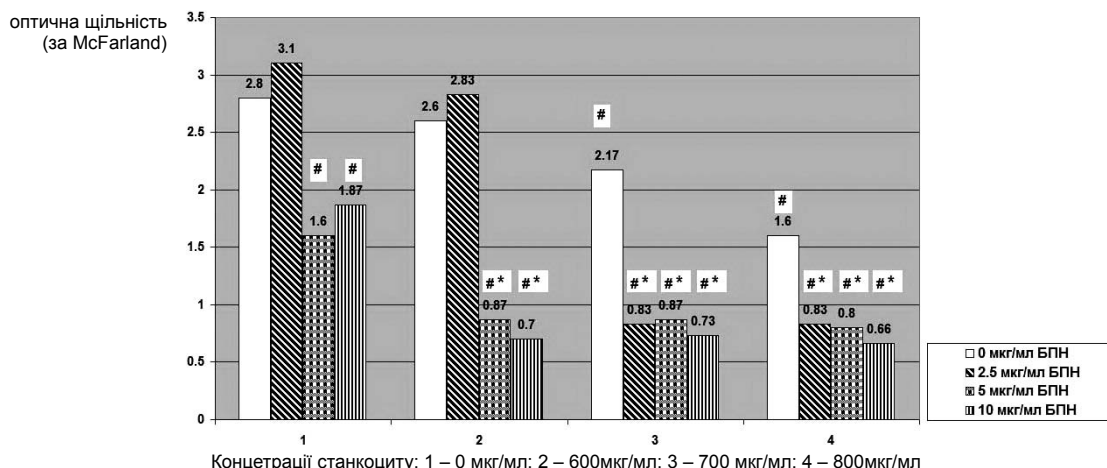


Рис. 3. Вплив окремого та поєднаного застосування станкоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* Кунда на рідкому середовищі.

Примітки: * – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – достовірність порівняно з контролем (p<0,5).

При застосуванні БПН у концентрації 0,01 та 0,005 мкг/мл встановили пригнічення росту на 0,63 і 0,4 ООЩ відповідно, а в концентрації 0,0025 мкг/мл ефекту не виявили. Поєднана дія речовин була на рівні впливу станкоциту (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив окремого та поєднаного застосування станкоциту з бензилпеніцилін-натрію на ріст культури *Staphylococcus aureus* 2781 на рідкому середовищі

Концентрація БПН (мкг/мл)	Концентрація станкоциту (мкг/мл)			Контроль БПН
	700	600	500	
0,01	0,9 [†]	1,93 [†]	2,4 ^{†*}	2,5
0,005	0,87 [†]	1,93 [†]	2,37 ^{**†}	2,87
0,0025	0,87 [†]	1,83 [†]	2,83 ^{*†}	3,37
Контроль станкоциту	0,93	1,27	3,37	3,37 [‡]

Примітки: дані наведені в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland; [†] – результати поєднаного застосування; [‡] – контроль культури; * – ефект потенціювання інгібуючої дії БАР і антибіотика; # – вірогідність у порівнянні з контролем (p<0,05).

Станкоцит дещо інакше впливав на ріст штаму *S. aureus* Кунда. Так, у кінцевій концентрації 800,0 та 700,0 мкг/мл БАР гальмувала ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда на 0,93 та 1,2 ООЩ відповідно, тобто на 33,21 та 42,86%, а в концентрації 600,0 мкг/мл не

впливала (рис. 3). Пригнічення росту цього штаму БПН у концентрації 10,0 мкг/мл, 5,0 мкг/мл та 2,5 мкг/мл встановили в діапазоні 1,2, 0,63 та 0,2 ООЩ відповідно, тобто на 42,86, 22,5 та 7,14% (рис. 3).

При поєднаному застосуванні станкоциту з БПН в усіх концентраціях, які вивчили, виявили ефект потенціювання дії. Так, наприклад, станкоцит у концентрації 800,0 мкг/мл та БПН 10,0 мкг/мл пригнічували ріст штаму на 76,43% (рис. 3).

Висновки

При поєднаному застосуванні координаційної сполуки германію з кобальтом і лимонною кислотою в комбінації з БПН спостерігали пригнічення росту штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Staphylococcus aureus* Кунда більше, ніж кожною сполукою окремо (потенціювання дії).

Поєднане застосування станкоциту в комбінації з БПН призводило до потенціювання дії щодо *Staphylococcus aureus* Кунда.

Заміна олова на германій призвела до зниження антистафілококової активності сполуки.

Перспективи подальших досліджень полягають у тому, що координаційні сполуки, які виявились перспективними антистафілоковими засобами, потребують вивчення для сумісного застосування з відомими антибіотиками для лікування інфекцій, що викликані резистентними формами збудників.

Список літератури

1. Актуальные проблемы диагностики и лечения БГМ / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, В.Б. Ченцов и др. // Лечащий врач. – 2008. – №9. – С. 31–36.
2. Лобзин Ю.В. Бактериальные менингиты и герпетическая инфекция / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, В.Е. Карев // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. – №4. – С. 5–9.
3. Coculescu V.I. Antimicrobial resistance induced by genetic changes / V.I. Coculescu // J Med Life. – 2009. – №2. – Р. 114–123.
4. Конли Дж. Резистентность к противомикробным препаратам: повторение «трагедии общего достояния» / Дж. Конли // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. – 2010. – Вып. 88. – №11. – С. 797–876.
5. Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance. Bulletin of the World Health Organization. WHO. WHO/CDS/CSR/DRS/2001. – Geneva, 2001. – 105 p.
6. Кириенко О.С. Исходы гнойных менингитов у детей / О.С. Кириенко, В.Г. Мосиянц, М.А. Погосова // Материалы VI конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – Москва, 2007. – С. 83.
7. Бис(цитрато)германаты двухвалентных 3d-металлов (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Кристаллическая и молекулярная структура [Fe(H₂O)₆][Ge(HCit)₂]·4H₂O / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, А.Г. Песарогло и др. // Журнал неорганической химии. – 2011. – Т. 56. – №8. – С. 1247–1253.
8. Условия образования гетерометаллических комплексов в

- системах GeCl_4 (SnCl_4) – лимонная кислота – $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ – H_2O . Кристаллическая и молекулярная структура $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$) и $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$) / Е.Э. Марцинко, Л.Х. Миначева, Е.А. Чебаненко и др. // Журнал неорганической химии. – 2013. – Т. 58. – №5. – С. 588–595.
9. Матюшкіна М.В. Антимікробні властивості координаційної сполуки германію з кобальтом та лимонною кислотою / М.В. Матюшкіна, Т.Л. Грідіна, К.Ф. Шемонаєва // VII Всеукраїнська науково-практична конференція с міжнародним участієм по клінічній фармакології «Клінічна фармакологія і фармакотерапія захворювань в світлі доказальної медицини» (25–26 листопада 2013 р.) : тези докл. – Вінниця, 2013. – С. 98–99.
10. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167/2007 // Новини медицини і фармації. – 2007. – №18(225).
- ### References
- Vengerov, Yu. Ya., Nagibina, M. V., Chencov, V. B., Smirnova, T. Yu., Molotilova, T. N., Kryuchkova, T. V., et al. (2008). Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya [Actual problems of diagnosis and treatment of pectoralis]. *Lechaschij vrach*, 9, 31–36. [in Russian].
 - Lobzin, Yu. V., Pilipenko, V. V., Karev, V. E (2010). Bakterial'nye meningity i gerpeticheskaya infekciya [Bacterial meningitis and herpes virus infection]. *Infekcionnye bolezni*, 8(4), 5–9. [in Russian].
 - Coculescu, B. I. (2009). Antimicrobial resistance induced by genetic changes. *J Med Life*, 2, 114–123.
 - Conly, J. (2010). Rezistentnost' k protivomikrobnym preparatam: povtorenie «tragedii obshchego dostoyaniya» [Antimicrobial resistance: the repetition of «the tragedy of the commons»]. *Byulleten' Vsemirnoj organizacii zdravookhraneniya*, 88(11), 797–876.
 - (2001) *Global Strategy for Containment of Antimicrobial resistance. Bulletin of the World Health Organization. WHO. WHO/CDS/CSR/DRS/2001*. Geneva.
 - Kirienko, O. S., Mosiyanc, V. G., & Pogosova, M. A. (2007) Iskhody gnojnykh meningitov u detej [Outcomes of purulent meningitis in children]. «Actual issues of infectious disease and vaccination», *Proceedings of the VI Congress of Russian children ifektsionistov*, (p. 83). Moskow. [in Russian].
 - Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Pesaroglo, A. G., Sejfullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2011). Bis(citrato)germanaty dvukhvalentnykh 3d-metallov (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ [Bis (citrate) 3d-germanates divalent metals (Fe, Co, Ni, Cu, Zn). The crystal and molecular structure of $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{NCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 56(8), 1247–1253. [in Russian].
 - Marcinko, E. E., Minacheva, L. H., Chebanenko, E. A., Sejfullina, I. I., Churakov, A. V., & Sergienko, V. S. (2013). Usloviya obrazovaniya geterometallicheskih kompleksov v sistemakh GeCl_4 (SnCl_4) – limonnaya kislota – $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ – H_2O . Kristallicheskaya i molekulyarnaya struktura $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$) i $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$) [Conditions for the formation of heterometallic complexes in systems GeCl_4 (SnCl_4) - citric acid - $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ - H_2O . Crystal and molecular structure of $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Ge}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Mn}, \text{Co}, \text{Cu}, \text{Zn}$) and $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{Sn}(\text{HCit})_2] \times 4\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M} = \text{Mg}, \text{Co}, \text{Ni}$)]. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 58(5), 588–595. [in Russian].
 - Matiushkina, M. V., Hridina, T. L., Shemonayeva, K. F. (2013). Antymikrobnі vlastyivostі koordynatsijnoy spolyuky hermaniiu z kobaltom ta lymonnoiu kyslotoiu [Antimicrobial properties of coordination compounds of cobalt and germanium and citric acid]. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya zabollevanij v svete dokazatel'noj mediciny* Abstracts of Papers of the 7th Scientific and Praktical Conference with international participation, (p. 98–99). Vinnitsa. [in Ukrainian].
 - (2007) Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Pro zatverdzhennia metodychnykh vказivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» : vid 5 April 2007 roku. № 167/2007 [The approved guidelines on «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics»]. *Novosti mediciny i farmacii*, 18(225). [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Матюшкіна М.В., аспірант каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, E-mail: shemonayeva_56@mail.ru.

Годован В.В., д. мед. н., професор каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.

Грідіна Т.Л., к. біол. н., провідний науковий співробітник лабораторії імунобіологічних та хіміотерапевтичних препаратів, ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова» МОЗ України.

Сейфулліна І.Й., д. хім. н., професор, зав. каф. загальної хімії та полімерів, Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова.

Шемонаєва К.Ф., к. мед. н., доцент каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет.

Надійшла в редакцію 01.07.2014 р.



А. А. Котвіцька, О. А. Пастухова

Аналіз споживання препаратів групи S01E – протиглаукомні препарати та міотичні засоби

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: споживання,
лікарські засоби, глаукома.

У сучасних умовах глобального демографічного старіння населення питання щодо збереження та зміцнення здоров'я людей похилого та старечого віку постає дуже гостро. З метою визначення особливостей і тенденцій споживання населенням України протиглаукомних препаратів і міотичних засобів здійснили аналіз показників їх продажів (2009–2012 рр.) у натуральному і грошовому вимірах. Дослідили споживання вітчизняних та іноземних препаратів цих груп, а також динаміку споживання кожної групи. Виявили, що за період 2009–2012 рр. обсяг продажів протиглаукомних препаратів і міотичних засобів у натуральних показниках збільшився на 11,08%, а у грошових – на 45,07%. Лідером за обсягом продажів у грошових одиницях є група S₀₁EE – «Аналоги простагландинів», а в натуральних – група S₀₁ED – «Блокатори β-адренорецепторів».

Анализ потребления препаратов группы S01E – противоглаукомные препараты и миотические средства

А. А. Котвицкая, А. А. Пастухова

В современных условиях глобального демографического старения населения вопросы сохранения и укрепления здоровья лиц пожилого и старческого возраста стоит очень остро. С целью установления особенностей и тенденций потребления населением Украины противоглаукомных препаратов и миотических средств выполнили анализ показателей их продаж (2009–2012 гг.) в натуральном и денежном измерениях. Изучили потребление отечественных и зарубежных препаратов этих групп, а также динамику потребления каждой группы. Установили, что за период 2009–2012 гг. объем продаж противоглаукомных препаратов и миотических средств в натуральных показателях увеличился на 11,08%, а в денежных – на 45,07%. Лидером по объему продаж у денежных единицах является группа S₀₁EE – «Аналоги простагландинов», а в натуральных – группа S₀₁ED – «Блокаторы β-адренорецепторов».

Ключевые слова: потребление, лекарственные средства, глаукома.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 97–101

Analysis of consumption of S01E group of drugs – antiglaucoma drugs and miotics

А. А. Kotvitska, О. А. Pastukhova

Aim. The question of health protection and promotion for elderly population is very acute in modern conditions of global demographic population aging. Paying attention to the significant increase in glaucoma morbidity among this population contingent, the results of research consumption of drugs used to treat glaucoma in the period 2009–2012 are presented in the article.

Methods and results. Sales volumes of antiglaucoma preparations and miotics have been established in monetary and physical terms. These drugs groups' consumption of domestic and foreign production has been analyzed. The dynamics of each group's consumption of products of specified segment has been investigated.

Key words: Consumption, Drugs, Glaucoma.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 97–101

У сучасних умовах глобального демографічного старіння населення пріоритетним завданням кожної країни є збереження та зміцнення здоров'я людей похилого та старечого віку шляхом організації якісної та доступної медичної допомоги з орієнтацією на запобігання захворювань і зниження поширеності хвороб. Враховуючи суттєве збільшення захворюваності на глаукому серед літнього населення України, визначення лідерів продажів і порівняння споживання протиглаукомних препаратів і міотичних засобів (ППМЗ) дають можливість оцінити витрати на фармакотерапію та раціональність застосування того чи іншого лікарського засобу (ЛЗ) при терапії цього захворювання [1,4,5].

Мета роботи

Визначення особливостей і тенденцій споживання населенням України протиглаукомних препаратів і міотичних засобів.

Матеріали і методи дослідження

Виконали аналіз показників продажів протиглаукомних препаратів і міотичних засобів у натуральному і

грошовому вимірах. Дослідження здійснили за даними Державного реєстру лікарських засобів України та аналітичної системи фармацевтичного ринку «Фарм-стандарт» компанії «Моріон» за 2009–2012 рр. Об'єкт дослідження – інформація щодо обсягів продажу ППМЗ у натуральному та грошовому вимірах. Протягом дослідження використали ретроспективний, системний і графічний методи.

Результати та їх обговорення

Результати аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку для лікування глаукоми свідчать про наявність п'яти підгруп ППМЗ:

- S₀₁EA – симпатоміметики для лікування глаукоми;
- S₀₁EB – парасимпатоміметики;
- S₀₁EC – інгібітори карбоангідази;
- S₀₁ED – блокатори β-адренорецепторів;
- S₀₁EE – аналоги простагландинів [2,3].

Ретроспективний аналіз споживання ППМЗ встановив, що в період 2009–2012 рр. обсяг аптечних продажів ЛЗ,

які вивчили, з кожним роком збільшувався. Так, за підсумками 2012 р. цей показник перевищив 135 млн грн. за 3 726 387 упаковок із темпами приросту на 45,07% у грошовому і на 11,08% у натуральному вимірі в порівнянні з 2009 р.

Результати аналізу за походженням ЛЗ цього сегмента засвідчили, що у грошовому вимірі темпи приросту за 2009–2012 рр. препаратів як вітчизняного, так і іноземного виробництва збільшилися на 69,4% та на 40,3% відповідно. Для ППМЗ іноземного виробництва обсяг продажу в натуральних показниках збільшився від 1 370 003 шт. у 2009 р. до 1 770 266 шт. у 2012 р. (22,61%). Встановили негативні зміни динаміки продажів

вітчизняних ППМЗ у натуральному вимірі. Так, кількість упаковок вітчизняних ЛЗ, що продали у 2012 р., зменшилась на 9,31% у порівнянні з 2009 р.

Щодо споживання фармакотерапевтичних груп встановили, що найбільше препаратів спожито у групах симпатоміметиків та аналогів простагландинів. За період 2009–2012 рр. продажі препаратів цих груп зросли більше ніж на 50% як у натуральних, так і в грошових одиницях. Група парасимпатоміметиків демонструє негативну тенденцію до зменшення продажів.

Показники продажів ППМЗ та приросту продажів за період, який досліджували, наведені в таблиці 1, 2.

Таблиця 1

Динаміка продажів ППМЗ у натуральних показниках за 2009–2012 рр.

	Обсяг продажів в упаковках, шт.				Приріст продажів, %
	2009 р.	2010 р.	2011 р.	2012 р.	
S₀₁EA Симпатоміметики для лікування глаукоми					
Вітчизняні ЛЗ	-	-	-	-	-
Імпортні ЛЗ	8 100	14 549	21 315	38 522	79,0%
Разом	8 100	14 549	21 315	38 522	79,0%
S₀₁EB Парасимпатоміметики					
Вітчизняні ЛЗ	448 280	372 657	302 950	256 824	-42,7%
Імпортні ЛЗ	95 862	110 943	109 466	112 265	14,6%
Разом	544 142	483 600	412 416	369 089	-32,1%
S₀₁EC Інгібітори карбоангідрази					
Вітчизняні ЛЗ	529	15 026	15 147	9 038	94,1%
Імпортні ЛЗ	262 779	257 887	243 940	267 975	1,9%
Разом	263 308	272 913	259 087	277 013	4,9%
S₀₁ED Блокатори β-адренорецепторів					
Вітчизняні ЛЗ	585 548	602 975	525 049	531 169	-9,3%
Імпортні ЛЗ	853 945	860 854	922 678	1 020 606	16,3%
Разом	1 439 493	1 463 829	1 447 727	1 551 775	7,2%
S₀₁EE Аналоги простагландинів					
Вітчизняні ЛЗ	19 865	96 146	139 117	159 090	87,5%
Імпортні ЛЗ	149 347	180 967	245 956	330 898	54,8%
Разом	169 212	277 113	385 073	489 988	65,5%

Таблиця 2

Динаміка продажів ППМЗ у грошових показниках за 2009–2012 рр.

	Обсяг продажів в тис. грн.				Приріст продажів, %
	2009 р.	2010 р.	2011 р.	2012 р.	
S₀₁EA Симпатоміметики для лікування глаукоми					
Вітчизняні ЛЗ	-	-	-	-	-
Імпортні ЛЗ	1 120	1 921	2 669	4 592	75,6%
Разом	1 120	1 921	2 669	4 592	75,6%
S₀₁EB Парасимпатоміметики					
Вітчизняні ЛЗ	2 451	2 410	2 210	1 942	-20,7%
Імпортні ЛЗ	4 640	4 796	4 520	4 405	-5,1%
Разом	7 090	7 206	6 730	6 347	-10,5%
S₀₁EC Інгібітори карбоангідрази					
Вітчизняні ЛЗ	13	367	378	244	94,7%
Імпортні ЛЗ	16 841	17 619	18 389	21 007	19,8%
Разом	16 854	17 986	18 767	21 251	20,7%
S₀₁ED Блокатори β-адренорецепторів					
Вітчизняні ЛЗ	2 694	3 363	3 484	3 953	31,8%
Імпортні ЛЗ	20 194	20 536	27 949	39 564	48,9%
Разом	22 888	23 899	31 433	43 517	47,4%
S₀₁EE Аналоги простагландинів					
Вітчизняні ЛЗ	1 659	9 070	13 831	16 139	89,7%
Імпортні ЛЗ	24 570	26 549	34 291	43 221	43,2%
Разом	26 229	35 619	48 122	59 360	55,8%

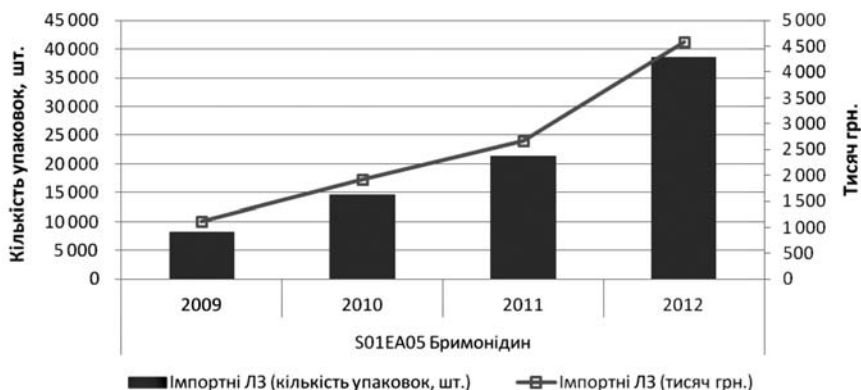


Рис. 1. Динаміка продажів фармакотерапевтичної групи S₀₁EA в натуральних і грошових показниках у 2009–2012 рр.

Наступний етап дослідження – детальніший аналіз споживання препаратів кожної фармакотерапевтичної групи ППМЗ.

Сегмент групи S₀₁EA – «Симпатоміметики для лікування глаукоми» представлений лише бримонідином – міжнародна непатентована назва (МНН). За даними, що наведені на рис. 1, з кожним роком обсяг продажів препаратів цієї групи зростає майже вдвічі. У результаті аналізу встановили, що кількість упаковок, які продали у 2012 р., становила 38 522 шт., а це майже на 80% більше, ніж у 2009 р. У грошовому вимірі споживання препаратів групи бримонідину збільшилось від 1 120 тис. грн. у 2009 р. до 4 592 тис. грн. у 2012 р. (75,6%).

Слід відзначити, що в номенклатурі цієї групи на ринку України представлені препарати лише іноземного виробництва, а це впливає на доступність цих ЛЗ саме для осіб похилого та старечого віку, враховуючи доволі високу вартість. Тому, на нашу думку, з метою збільшення доступності ЛЗ групи бримонідину пріоритетним напрямом для вітчизняних виробників є випуск очних крапель на основі бримонідину.

Найбільш регресивною групою цього сегмента щодо обсягів продажів є група S₀₁EB «Парасимпатоміметики», результати аналізу якої свідчать про зменшення продажів як у грошових, так і в натуральних одиницях – на 10,5% та 32,1% відповідно.

Препарати на основі пілокарпіну представлені лише

вітчизняними виробниками, а комбіновані засоби на основі пілокарпіну виробляють переважно за кордоном (рис. 2).

Асортимент групи S₀₁EC «Інгібітори карбоангідази», як свідчать результати аналізу, на українському фармацевтичному ринку представлений 3 МНН – ацетазоламід, дорзоламід, бринзоламід.

Обсяг продажів препаратів на основі ацетазоламідів вітчизняного виробництва як у грошовому, так і в натуральному вимірі демонструє зростання майже на 95%. Аналіз препаратів іноземного виробництва свідчить про негативну тенденцію до зменшення обсягів продажів у грошових показниках – від 5 801 тис. грн. у 2009 р. до 5 676 тис. грн. у 2012 р. (2,2%), у натуральних показниках – від 159 440 у 2009 р. до 110 430 у 2012 р. (30,7%).

Встановили, що група дорзоламідів є новою в цьому сегменті, і представлена тільки одним препаратом румунського виробництва, який зареєстрований на фармацевтичному ринку України в першій половині 2012 р.

Препарати групи бринзоламідів надходять на наш фармацевтичний ринок із-за кордону та мають стабільні темпи приросту в натуральних (33,9%) і грошових (27,4%) показниках (рис. 3).

Виявили, що попит на ППМЗ фармакотерапевтичної групи S₀₁ED, до якої належать 3 МНН, за період 2009–2012 рр. значно збільшився на комбіновані засоби на основі тимололу в натуральних показниках (майже на

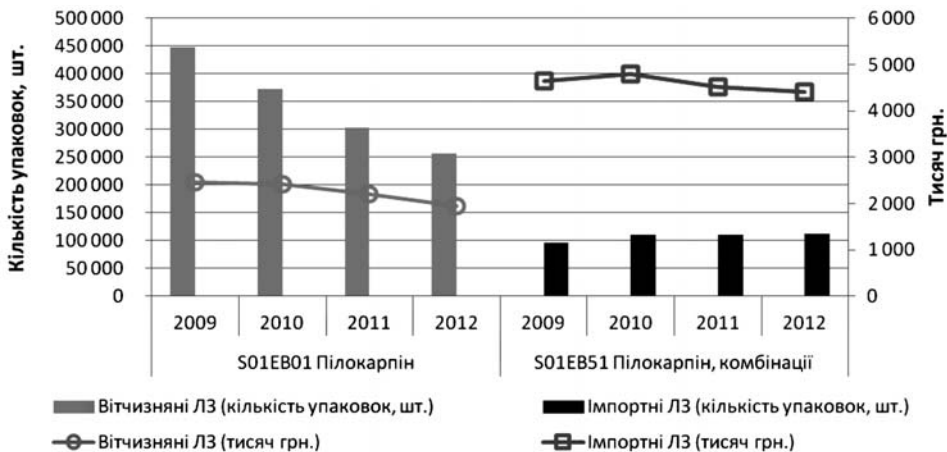


Рис. 2. Динаміка продажів фармакотерапевтичної групи S₀₁EB у натуральних і грошових показниках у 2009–2012 рр.

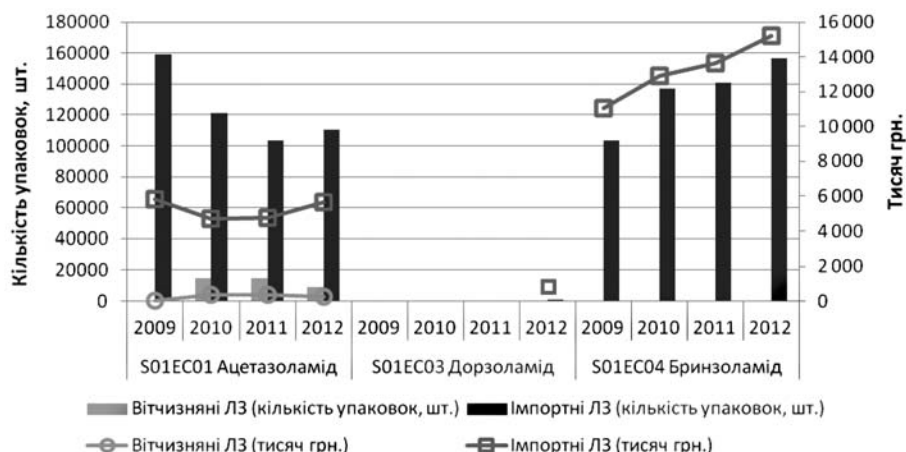


Рис. 3. Динаміка продажів фармакотерапевтичної групи S_{01EC} у натуральних і грошових показниках у 2009–2012 рр.

95%). Утім встановили негативну тенденцію зменшення продажів препаратів тимололу на 6,7%.

Аналогічну динаміку продажів протиглаукомних препаратів і міогічних засобів спостерігали у грошових показниках. Так, споживання комбінованих засобів на основі тимололу збільшилось від 1 929 тис. грн. у 2009 р. до 21 458 тис. грн. у 2012 р. (91%), а препаратів тимололу зменшилось від 16 914 тис. грн. у 2009 р. до 161 468 тис. грн. у 2012 р. (2,8%).

Для сегмента препаратів бетаксолу за період 2009–2012 рр. спостерігали позитивну динаміку продажів як

у натуральних, так і в грошових одиницях – 27,8% та 27,6% відповідно (рис. 4).

Динаміка продажів ППМЗ групи S_{01EE} у натуральних і грошових показниках є позитивною для всіх підгруп сегмента. Найвищі обсяги продажів кожного року за період 2009–2012 рр. демонструють препарати тафлупросту, споживання яких у 2012 р. збільшилось на 94,9% у натуральних і на 94,4% у грошових показниках у порівнянні з 2009 р. Необхідно відзначити, що підгрупа латанопросту є єдиною підгрупою цього сегмента, котра представлена препаратами як іноземного,

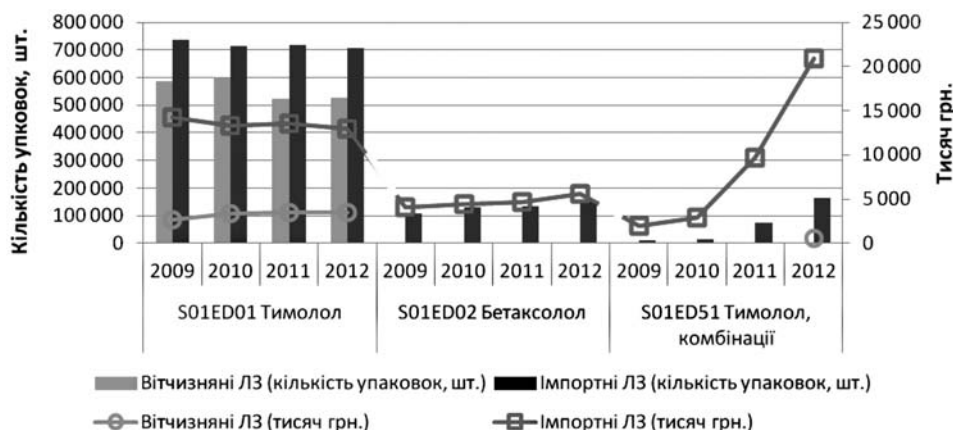


Рис. 4. Динаміка продажів фармакотерапевтичної групи S_{01ED} у натуральних і грошових показниках у 2009–2012 рр.

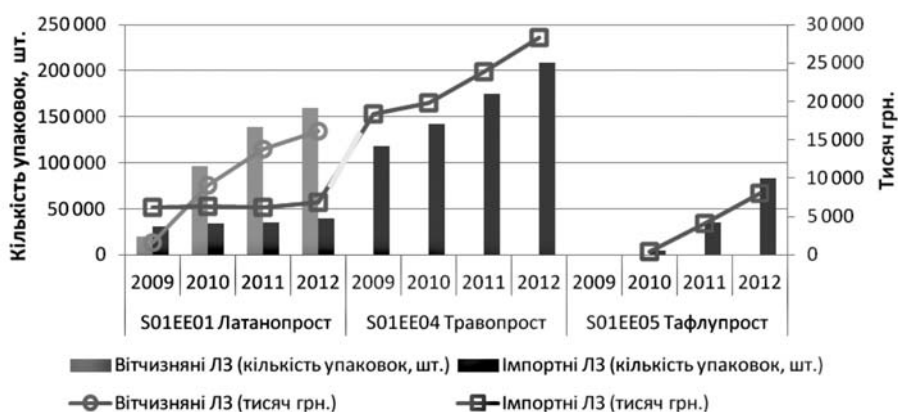


Рис. 5. Динаміка продажів фармакотерапевтичної групи S_{01EE} у натуральних і грошових показниках у 2009–2012 рр.

так і вітчизняного виробництва. Обсяги продажів цієї підгрупи за період 2009–2012 рр. демонструють позитивну тенденцію до збільшення. Так, темпи зростання продажів вітчизняних препаратів латанопросту в натуральних одиницях становили 87,5%, іноземних – 20,6%. У грошовому вимірі обсяг споживання вітчизняних ЛЗ у 2012 р. суттєво збільшився (89,7%) і становив 16 139 тис. грн., обсяг споживання іноземних ЛЗ збільшився лише на 8,8% (рис. 5).

Висновки

У результаті аналізу споживання ППМЗ встановили, що за період 2009–2012 рр. обсяг продажів протиглаукомних препаратів і міотичних засобів у натуральних

показниках збільшився на 11,08%, а в грошових – на 45,07% із тенденцією до наступного підвищення.

Встановили, що лідером за обсягами продажів у грошових одиницях за підсумками 2012 р. є група S₀₁EE – «Аналоги простагландинів», споживання препаратів якої за період 2009–2012 рр. збільшилось більше ніж удвічі та становить 59 360 тис. грн. Лідером за обсягами продажів у натуральних одиницях є група S₀₁ED – «Блокатори β-адренорецепторів». У 2012 р. продали 1 551 775 упаковок препаратів цієї групи, питома вага їх реалізації від загальної ємності ринку відзначеного сегмента становить 57 %.

Список літератури

1. Жахалова С. Фармацевтический рынок Украины: методология исследования / С. Жахалова // Маркетинговые исследования в Украине. – 2006. – №5(18). – С. 57–65.
2. Інформаційно-пошукова система «Державного реєстру лікарських засобів України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
3. Копендиум 2009 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К. : МОРИОН, 2009. – 2270 с.
4. Котвицкая А.А. Проблема старения населения в Украине и России / А.А. Котвицкая, А.А. Пастухова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2013. – №11(154). – Вып. 22/2. – С 5–9.
5. Нестеров А.П. Глаукома: основные проблемы, новые возможности / А.П. Нестеров // Вестник офтальмологии. – 2008. – №1. – С. 3–5.

References

1. Zhakhalova, S. (2006). Farmaceuticheskij rynek Ukrainy: metodologiya issledovaniya. *Marketingovyie issledovaniya v Ukraine*, 5(18), 57–65. [in Ukrainian].
2. Informatsiino-poshukova systema «Derzhavnoho reiestru likarskykh zasobiv Ukrainy» Retrieved from <http://www.drlz.kiev.ua>.
3. Kovalenko, V. N., & Viktorov, A. P. (Eds.) (2009) *Kompendium 2009 – lekarstvennye preparaty [Compendium 2009 – drugs]*. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
4. Kotvickaya, A. A., Pastukhova A. A. (2013). Problema stareniya naseleniya v Ukraine i Rossii. [The aging of the population in Ukraine and Russia]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*, 11(154), 22/2, 5–9. [in Russian].
5. Nesterov, A. P. (2008). Glaukoma: osnovnye problemy, novye vozmozhnosti [Glaucoma: the main challenges and new opportunities]. *Vestnik oftalmologii*. 1, 3–5. [in Russian].

Відомості про авторів:

Котвицька А.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет,
E-mail: socpharm@ukr.net.

Пастухова О.А., аспірант із відривом від виробництва каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет.

Надійшла в редакцію 10.09.2014 р.



Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів для місцевого застосування при хронічній венозній недостатності

Національний фармацевтичний університет,
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків

Ключові слова: хронічна венозна недостатність, лікарські засоби для місцевого застосування, фармацевтичний ринок.

Забезпечення населення України лікарськими засобами для лікування небезпечних хвороб, зокрема хронічної венозної недостатності, є актуальним. З метою оцінювання вітчизняного фармацевтичного ринку ангіопротекторів для місцевої терапії цієї патології здійснили його аналіз за такими показниками, як країна-виробник, вид лікарської форми, діюча речовина. Виявили, що місцеві ангіопротектори на 58,3% представлені ліками закордонного виробництва, українські препарати становлять 41,7%. Найпоширеніша форма випуску ліків цієї групи – гелі (84%), на креми й мазі припадає по 8%. Понад 36% топічних лікарських засобів випускаються на основі гепарину, чверть – есцину, 22% – троксерутину, майже 17% – інших активних фармацевтичних інгредієнтів. Асортимент місцевих ангіопротекторів, що зареєстровані в Україні, надає широку можливість вибору лікарських засобів для ефективної локальної терапії хронічної венозної недостатності.

Исследование отечественного рынка лекарственных средств для местного применения при хронической венозной недостаточности

О. В. Лукиенко, А. И. Квитчатая, Д. В. Оклей, С. В. Плис

Обеспечение населения Украины лекарственными средствами для лечения опасных заболеваний, в частности хронической венозной недостаточности, является актуальным. С целью оценки отечественного фармацевтического рынка ангиопротекторов для местной терапии этой патологии проведен его анализ по таким показателям, как страна-производитель, вид лекарственной формы, действующее вещество. Местные ангиопротекторы на 58,3% представлены лекарствами зарубежного производства, украинские препараты составляют 41,7%. Самая распространенная форма выпуска лекарств этой группы – гели (84%), на кремы и мази приходится по 8%. Более 36% топических лекарственных средств выпускается на основе гепарина, четверть – эсцина, 22% – троксерутина, около 17% – других активных фармацевтических ингредиентов. Ассортимент зарегистрированных в Украине местных ангиопротекторов предоставляет широкую возможность выбора лекарственных средств для эффективной локальной терапии хронической венозной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, лекарственные средства для местного применения, фармацевтический рынок.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 102–105

The research of domestic market of drugs for local application in chronic venous insufficiency

О. В. Lukienko, H. I. Kvitchata, D. V. Okley, S. V. Plis

Aim. Providing Ukrainian market with drugs for the treatment of dangerous diseases, in particular chronic venous insufficiency is an actual issue. In order to assess the domestic pharmaceutical market of angioprotectors for local treatment of CVI the following parameters have been conducted: the country of the manufacturer, type of dosage form, the active ingredient.

Methods and results. Domestic pharmaceutical market of drugs for local application in therapy of chronic venous insufficiency consists of 58,3% of drugs of foreign production, Ukrainian drugs consist of 41,7%. The most widespread form of drugs in this group are gels (84%), the share of creams and ointments is about 8%. More than 36% local medicinal agents are produced on the basis of heparinum, a quarter of escinum, 22% is troxerutinum, and about 17% of other active pharmaceutical ingredients.

Conclusion. Assortment of local angioprotectors, which are registered in Ukraine, provides a choice of drugs for effective local therapy.

Key words: Chronic Venous Insufficiency, Topical Drug Administration, Marketing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 102–105

Серед низки соціальних функцій держави особливої суваги заслуговує турбота про здоров'я людей. На жаль, складнощі, що пов'язані з діагностикою та профілактикою певних хвороб, а також лікуванням хворих, призводять до величезних втрат і стають украй важливою соціально-економічною проблемою суспільства. Одним із таких небезпечних захворювань є хронічна венозна недостатність (ХВН), що виникає внаслідок ускладнення відтоку крові з вен нижніх кінцівок, пов'язаного зазвичай із варикозною хворобою, або є

наслідком тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок [5]. ХВН є надзвичайно поширеною патологією, на яку в розвинених країнах страждає 22–45% населення віком старше за 30 років, постійно відзначають появу нових випадків [1,4,8]. В Україні це захворювання виявляють приблизно у 17% населення [3]. Крім того, що ХВН є небезпечною хворобою, наявність її в людини суттєво погіршує якість життя [8]. Отже, вкрай важливим є вивчення наявності на вітчизняному фармацевтичному ринку ангіопротекторних лікарських засобів місцевої

дії різних виробників із різною ціноювою характеристикою, які мають певні біофармацевтичні відмінності та специфічні умови застосування, а також визначення доцільності їх використання за певних умов, що має забезпечити підвищення ефективності профілактики і лікування ХВН [7,9].

Мета роботи

Оцінювання вітчизняного ринку лікарських засобів для місцевої терапії хронічної венозної недостатності.

Матеріали і методи дослідження

Протягом роботи використали метод маркетингового аналізу ринку, а також логічний, математико-статистичний і системно-аналітичний методи досліджень. Об'єкт вивчення – офіційні повідомлення інформаційно-пошукової системи Державного реєстру лікарських засобів України про зареєстровані у країні лікарські засоби (ЛЗ) та інструкції для їх медичного застосування.

Аналіз ринку ЛЗ здійснювали за різними параметрами, зокрема за країною фірми-виробника, лікарською формою, а також вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів топічних ліків для профілактики і лікування ХВН.

Статистично дані опрацьовували за допомогою табличного процесора Microsoft Office Excel 2007 і програми прикладного статистичного аналізу Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення

Сучасна флебологія характеризується тим, що консервативне лікування ХВН полягає, насамперед, в усуненні несприятливих факторів, котрі призводять до її розвитку, використанні фізичних методів (компресійний трикотаж) і призначенні флеботропних препаратів як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими засобами і методами. Вибір тактики комплексного лікування ХВН залежить від її стадії, форми перебігу та багатьох інших чинників і передбачає вплив на різноманітні ланки патогенезу з метою забезпечення оптимальної фармакотерапії у кожному конкретному випадку [1,9]. Основоположними принципами лікування ХВН вважають комбіноване застосування лікарських препаратів із різним механізмом дії, лікування обов'язковим курсом, поєднання з іншими видами корекції, індивідуальний підбір терапії та наявність комплаєнса в пацієнта. Призначають дезагреганти, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, антиоксиданти, антибіотики (за показаннями) та флебопротектори й флеботоніки [3]. Флеботропні лікарські засоби – це група лікарських препаратів, основною фармакологічною дією яких є здатність стимулювати відтік крові з вен нижніх кінцівок, впливаючи на різні патогенетичні ланки венозної недостатності [5,6].

Згідно з АТС-класифікацією ці ЛЗ входять до групи ангіопротекторів (код АТС С05), які демонструють широкий спектр фармакологічної активності та застосовуються в терапії різних захворювань. Це зумовлено наявністю комплексу ефектів: оптимізація просвіту судин, нормалізація їхньої проникності, зменшення набряклості тканин, активація метаболічних процесів

стілки кровоносних судин, стабілізація реологічних властивостей крові та покращення мікроциркуляції [6]. Сьогодні зареєстровані в Україні ангіопротекторні лікарські засоби для місцевого застосування представлені лікарськими препаратами у формі гелів, мазей, кремів (рис. 1), які призначають на будь-якому етапі лікування ХВН залежно від клінічних проявів (станом на 01.09.2014 р.) [2].

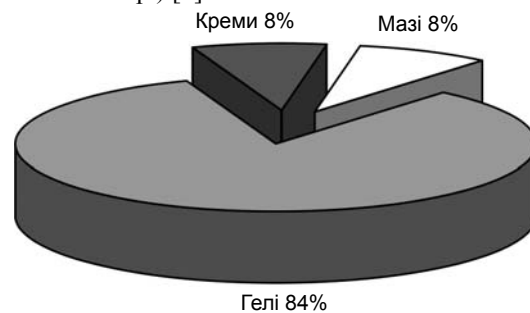


Рис. 1. Дольовий розподіл ангіопротекторних лікарських засобів місцевого застосування, що зареєстровані в Україні, залежно від лікарської форми.

Серед 36 найменувань місцевих ангіопротекторів 30 ЛЗ (84%) випускаються у формі гелів, а решта – 6 препаратів – в однаковій кількості представлені кремами і мазями (по 8%).

На підставі аналізу зареєстрованих в Україні лікарських засобів ангіопротекторної дії за країною-виробником (рис. 2) встановили, що 52,8% (19 найменувань) – ліки закордонного, 41,7% (15) – вітчизняного виробництва, а 5,5% (2) топічних ліків – виробництва Російської Федерації та Республіки Білорусь.

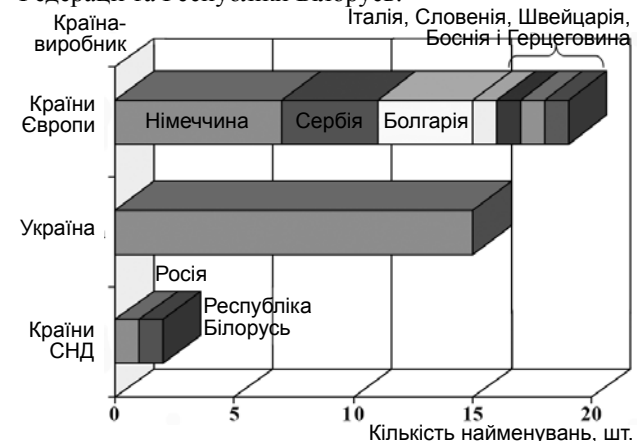


Рис. 2. Кількісний розподіл ЛЗ для місцевого застосування за країною-виробником.

Ангіопротекторні ЛЗ для місцевого застосування найширше представлені у формі гелів, що є доволі поширеною лікарською формою локальної дії та має певні ознаки й особливості застосування [7]. Серед 30 гелів, що зареєстровані в Україні, 16 найменувань – закордонного виробництва, 13 ЛЗ – продукція вітчизняного виробника, 1 гель виготовляється в Республіці Білорусь.

Суттєвою перевагою ангіопротекторів у формі гелів є їхня здатність проникати крізь глибокі шари шкіри у

венозну стінку, де відбувається швидке й повне вивільнення діючих речовин. Особливістю застосування таких засобів є нанесення їх на неушкоджену шкіру і те, що при флебітах їх заборонено втирати; протипоказаннями до застосування є кровотечі та схильність до них.

Якщо ХВН обтяжена запальними захворюваннями шкіри, які супроводжуються надмірною сухістю та подразненням ураженої ділянки, на котру слід наносити топічний засіб, альтернативою в терапії можуть стати лікарські препарати для місцевого застосування у формі крему та мазі. Завдяки тому, що вони містять допоміжні речовини, креми та мазі здатні запобігати надмірній утраті з поверхні рогового шару епідермісу шкіри [7]. Однак існують відмінності між цими лікарськими формами. Зокрема, креми, як і гелі, забороняється наносити на uszkodжену шкіру, але перевагою є можливість застосування їх при флебіті, наносячи (але не втираючи) тонким шаром із наступним обмотуванням еластичною пов'язкою. Їх також можна втирати у шкіру навколо трофічної виразки та накладати марлевий компрес із кремом на фурункул чи карбункул. Утім кількість ангіопротекторних засобів у формі крему на вітчизняному ринку обмежена – 3 найменування закордонного виробництва.

Використання ЛЗ у формі мазі є доцільним, коли шкіра при ХВН стає загубілою. Серед переваг мазей також виділяють можливість їх застосування для покращення рубцювання після травм чи операцій, а також для лікування свіжих гіпертрофічних і келоїдних рубців. Такими засобами український ринок забезпечують вітчизняні виробники та Російська Федерація (3 найменування).

Отже, для забезпечення ефективної та безпечної фармакотерапії ХВН фахівці мають звертати увагу на вибір лікарської форми ангіопротекторного засобу для місцевого застосування, який залежить не лише від стадії захворювання ХВН, але й від стану шкіри, на ділянку якої наноситимуть препарат.

Ще одним критерієм оцінювання вітчизняного ринку топічних ангіопротекторів є діючі речовини цих ліків. Активні фармацевтичні інгредієнти таких лікарських засобів поділяються на кілька груп, зокрема гепарин, есцин, троксерутин та їх комбінації тощо (рис. 3).



Рис. 3. Оцінювання вітчизняного ринку місцевих ангіопротекторів (C05) за складом діючих речовин.

Доволі часто при місцевому лікуванні ХВН застосовують ЛЗ, що містять гепарин. Забезпечуючи блокування біосинтезу тромбіну, він запобігає утворенню фібрину з його попередника фібриногену, демонструючи тим самим антитромботичний ефект. При місцевому застосуванні гепарину досягається антиексудативний і помірний протизапальний ефект, що проявляється у зменшенні набряку, зниженні проявів запального процесу та поліпшенні реологічних властивостей крові. Крім того, ефективність топічних лікарських засобів із гепарином підтверджується здатністю швидко пригнічувати основні клінічні прояви ХВН, зокрема зменшення відчуття печіння шкірних покривів ураженої кінцівки, тяжкості литкових м'язів та стомлюваності, а також сприяння резорбції поверхневих гематом.

За даними інформаційно-пошукової системи Державного реєстру лікарських засобів, група місцевих ліків на основі гепарину нараховує 13 найменувань, серед них 6 (46,1%) закордонних, 5 (38,5%) вітчизняних ЛЗ, 2 (15,4%) препарати виробників із Російської Федерації та Республіки Білорусь.

Перелік ЛЗ, що призначені для профілактики та лікування ХВН, також містить ліки на основі есцину. При місцевому застосуванні лікарських препаратів на основі есцину їхні фармакодинамічні аспекти визначаються так: стимуляція синтезу судинозвужувальних ендогенних речовин у стінках вен і підвищення тонуусу венозної стінки, зменшення проникності стінки капілярів і зниження їхньої ламкості, поліпшення мікроциркуляції у шкірі та стимуляція відновних процесів у ній, а також прояв ангіопротекторної, протизапальної та венотонізуючої дії. Цей перелік містить 9 найменувань лікарських препаратів: 7 (77,8%) – виробництва європейських країн, 2 (22,2%) – українського.

Серед представників активних фармацевтичних інгредієнтів ЛЗ групи C05 гідне місце посідає троксерутин, місцеве застосування якого при ХВН (до речі, лише у формі гелів) ґрунтується на здатності регенерувати uszkodжені тканини шляхом стимуляції білкового синтезу. Лікарські засоби на основі троксерутину мають фармакологічні ефекти: венотонізуючий, ангіопротекторний (нормалізація проникності стінок капілярів, процесів мікроциркуляції, підвищення тонуусу капілярів), протизапальний і протинабряковий. Крім того, троксерутин сприяє регресії трофічних порушень, зменшує або знищує парестезії та судоми, що зумовлює його призначення в патогенетичному лікуванні ХВН. Група ліків на основі троксерутину, що зареєстровані в Україні, включає 8 найменувань (по 4 вітчизняного і закордонного виробництва).

Інші ангіопротекторні ЛЗ на основі венорутинолу (4 найменування), пентозану полісульфату натрієвої солі (1) та емоксипіну (1) переважно представлені вітчизняним виробником (67%).

Нині лікарі відзначають, що використання в терапії ХВН лікарських препаратів для зовнішнього застосу-

вання дає можливість забезпечувати ефективну патогенетичну і симптоматичну фармакотерапію як самої хвороби, так і її можливих ускладнень, а також підвищує якість життя хворих на ХВН, а це є важливим показником лікувального та прогностичного аспектів цього захворювання. Однак пошук і впровадження до схем лікування ХВН ефективних флеботонічних препаратів місцевої дії, враховуючи весь спектр ЛЗ групи С05, що зареєстровані в Україні, є доволі актуальним і сьогодні.

Висновки

На підставі аналізу ЛЗ для місцевого застосування групи «С05. Ангіопротектори», що зареєстровані в Україні, встановили: вітчизняний фармацевтичний ринок на 58,3% складається з ліків закордонного виробництва (у т.ч. 5,5% Російської Федерації та Республіки Білорусь),

41,7% – вітчизняні препарати. Найчастіше ЛЗ цієї групи випускаються у формі гелів (84%), рідше – у формі кремів і мазей (по 8%). Оцінювання препаратів групи С05 за складом діючих речовин показало, що понад 36% ЛЗ виготовлені на основі гепарину та його комбінацій, чверть становлять ліки на основі есцину, 22% містять троксерутин, майже 17% належить місцевим ЛЗ на основі інших активних фармацевтичних інгредієнтів. Залежно від стадії захворювання та стану шкіри, на ділянку якої планується наносити лікарський препарат, важливого значення набувають не лише властивості діючої речовини лікарського засобу, але й лікарська форма. Лікар має враховувати це, призначаючи ЛЗ, крім того, оптимальний вибір лікарської форми може сприяти підвищенню ефективності терапії ХВН.

Список літератури

1. Вахратьян П.Е. Результаты комплексного лечения больных варикозной болезнью нижних конечностей / П.Е. Вахратьян, А.В. Гавриленко, Е.А. Ким // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14. – №4. – С. 93–96.
2. Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://drlz.kiev.ua>.
3. Квитчатая А.И. Особенности местного лечения хронической венозной недостаточности / А.И. Квитчатая, Д.В. Оклей, О.В. Лукиенко // *Аптека*. – 2014. – №11(932). – С. 10–11.
4. Перрин М. Варикозные вены и телеангиоэктазии / М. Перрин, Ф. Керн, А.-А. Рамеле. – М.: МЕДпресс-инфо, 2008. – С. 287.
5. Хірургічні аспекти в лікуванні хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок венозного генезу / М.В. Сиройд, Р.В. Гурський, І.М. Войтановський, В.А. Тутюк, В.І. Сливка // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. – 2012. – Вип. 2(44). – С. 130–132.
6. КОМПЕНДИУМ 2012 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2012. – 2320 с.
7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навчальний посібник / за ред. І.М. Перцева. – вид. 2-ге, перероб. і допов. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
8. Якубонис В.А. Пути улучшения хирургического лечения пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / В.А. Якубонис. – Новосибирск, 2010. – 81 с.
9. Gloviczki P. Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum / P. Gloviczki // *Hodder Arnold, UK*. – 2009. – P. 345.

References

1. Vakhratyan, P. E., Gavrilenko, A. V., & Kim, Ye. A. (2008). Rezul'taty kompleksnogo lecheniya bol'nykh varikoznoj bolezn'yu nizhnih konechnostej [Combined therapy of lower

- limb variceal disease]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*, 14(4), 93–96. [in Russian].
2. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. Retrieved from <http://drlz.kiev.ua>.
3. Kvitchataya, A. I., Okley, D. V., & Lukienko, O. V. (2014). Osobennosti mestnogo le4eniya hroni4eskoj venoznoj nedostato4nosti [Features of local treatment chronic venous insufficiency]. *Apteka*, 11(932), 10–11. [in Russian].
4. Perrin, M., Kern, P., & Ramele, A. A. (2008). *Varikoznyye veny i teleangioe ktazii [Varicose veins and teleangiectasias]*. Moscow: Medpress-info. [in Russian].
5. Syroid, M. V., Hurskyi, R. V., Voitanovskiy, I. V., Tutiuk, V. A., & Slivka, V. I. (2012). Khirurgichni aspekty v likuvanni khvorykh z trofichnyimi vyrazkami nyzhnikh kintsivok venoznoho genezu [Surgical aspects in the treatment of patients with trophic ulcers of the lower limbs venous genesis]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriia Medytsyna*, 2(44), 130–132. [in Ukrainian].
6. Kovalenko, V. N. (Ed.) (2012) *Kompendium 2012 – lekarstvennyye preparaty [Compendium 2012 - drugs]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
7. Pertsev, I. M. (Ed.). (2007). *Farmatsevychni ta medyko-biologichni aspekty likiv [Pharmaceutical and medical-biological aspects of drugs]*. Vinnitsa: Nova kniga. [in Ukrainian].
8. Yakubonis, V. A. (2010). *Puti uluchsheniya khirurgicheskogo lecheniya pacientov s varikoznoj bolezn'yu nizhnikh konechnostej (Avtoref. dis...kand. med. nauk)*. [Ways to improve the surgical treatment of patients with varicose disease of the lower extremities]. (Extended abstract of candidate's thesis). Novosibirsk [in Russian].
9. Gloviczki, P. (2009). *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. *Hodder Arnold, UK*.

Відомості про авторів:

Лукиєнко О.В., к. фарм. н., доцент каф. загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, E-mail: olga-lukienko@rambler.ru.

Квітчатая Г.І., к. мед. н., доцент каф. загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Оклей Д.В., к. мед. н., доцент каф. загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Плис С.В., к. фарм. н., ст. викладач каф. загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Надійшла в редакцію 12.09.2014 р.



Маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів, що призначені для застосування при різних формах алопеції

¹Івано-Франківський національний медичний університет,

²Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ключові слова: маркетингові дослідження, андрогенна алопеція, космецевтики.

Асортимент лікарських засобів для лікування алопеції на фармацевтичному ринку України представлений переважно препаратами закордонного виробництва, які зазвичай мають високу вартість. З метою вивчення номенклатури лікарських засобів і космецевтиків для терапії різних видів облісіння, що зареєстровані в Україні, встановлення співвідношення кількості вітчизняних і закордонних препаратів, порівняльного аналізу за вартістю, формою випуску, вмістом діючих речовин здійснили маркетинговий аналіз за Державним реєстром лікарських засобів та іншими офіційними джерелами фахової інформації. Виявили, що найбільшу частку становлять лікарські засоби у формі шампунів і розчинів для місцевого застосування. Номенклатура закордонних препаратів значно ширша, ніж вітчизняних. Асортимент ліків при андрогенній алопеції представлений лише синтетичними засобами з міноксидилом і фінастеридом. Це свідчить про доцільність розробки нових препаратів на основі рослинних субстанцій (екстракту плодів пальми сабаль і настойки софори японської) для лікування цієї форми облісіння.

Маркетинговые исследования рынка лекарственных средств, предназначенных для применения при различных формах алопеции

И. А. Ярема, М. И. Федоровская, Л. В. Соколова

Ассортимент лекарственных средств для лечения алопеции на фармацевтическом рынке Украины представлен преимущественно препаратами зарубежного производителя, которые зачастую имеют высокую стоимость. С целью изучения номенклатуры зарегистрированных в Украине лекарственных средств и космецевтиков для терапии различных видов облысения, установления соотношения количества отечественных и зарубежных препаратов, сравнительного анализа по стоимости, форме выпуска, содержанию действующих веществ выполнили маркетинговый анализ по данным Государственного реестра лекарственных средств и других официальных источников специализированной информации. Установлено, что наибольшую долю составляют лекарственные средства в форме шампуней и растворов для местного применения. Номенклатура иностранных препаратов значительно шире, чем отечественных. Ассортимент препаратов при андрогенной алопеции представлен только синтетическими средствами с миноксидилом и финастеридом. Это свидетельствует о целесообразности разработки новых препаратов на основе растительных субстанций (экстракта плодов пальмы сабаль и настойки софоры японской) для лечения данной формы облысения.

Ключевые слова: маркетинговые исследования, андрогенная алопеция, космецевтики.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 106–110

Marketing researches of medicinal and cosmetic remedies intended for applying in various forms of alopecia

I. O. Yarema, M. I. Fedorovska, L. V. Sokolova

Aim. The range of medicines for the alopecia treatment on the Ukrainian pharmaceutical market is represented mainly with drugs of foreign origin of high price. The purpose of our study was to investigate registered in Ukraine drugs and cosmeceuticals, which are used for the treatment of various types of alopecia, to set the ratio between domestic and foreign drugs, to make a comparative analysis of the cost, dosage forms, content of active ingredients.

Methods and results. It has been established that the greatest proportion is represented by drugs in the form of shampoos and topical solutions; nomenclature of foreign medicines is much wider than national.

Conclusion. The range of drugs for androgenic alopecia is characterized only by synthetic minoxidil and finasteride. This fact indicates the advisability of new drugs developing for this form of hair loss on the basis of plant substances (dry extract of Saw palmetto and the tincture of Japanese Sophora).

Key words: Marketing, Androgenetic Alopecia, Cosmetics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 106–110

Патологічне випадіння волосся (алопеція) є актуальною проблемою, що посідає у структурі шкірної патології одне із провідних місць. Існують різні види облісіння, серед них найбільш поширеними формами є андрогенна та телогенова (симптоматична) алопеції [8]. Андрогенна алопеція (АА) – прогресуюче облісіння, що викликане дією андрогенів на волоссяний фолікул у чоловіків і жінок зі спадковою схильністю, часто про-

являється не лише надмірним випадінням волосся, але і появою лупи [4]. Згідно з дослідженнями, ознаки АА мають 30% чоловіків віком 25–30 років, 40% чоловіків віком 40 років і 50% чоловіків віком 50–60 років. Ще майже у 95% чоловіків після пубертатного періоду спостерігають віддалення лінії росту волосся, а у 50% з них відзначають також випадіння волосся на чолі й маківці [9]. Зважаючи на значну поширеність серед осіб моло-

дого віку, а також рекламу в засобах масової інформації, збільшилось безконтрольне застосування косметичних засобів для боротьби з облісінням. Однак значний попит на використання космецевтиків у боротьбі з АА не завжди виправданий, оскільки більшість із них не враховують особливості перебігу та змін у волоссяних фолікулах. Найбільшій ефективності в лікуванні АА досягають шляхом комплексного застосування препаратів системної та місцевої дії, до складу яких входять

стимулятори росту волосся синтетичного та природного походження [5]. Тому створення таких засобів для лікування АА, котрі зареєстровані як лікарські препарати, є важливим завданням для сучасної фармації. Препарати, що впливають на етіопатогенетичну ланку захворювання, сприятимуть ефективній і контрольованій корекції АА і забезпечать фармацевтичний ринок України економічно доступними засобами.

Таблиця 1

Аналіз ринку ЛП для корекції різних форм алопеції за складом активно діючих речовин

Торгова назва, виробник, лікарська форма	Склад	Властивості
Пілфуд Босналек, лосьйон (Босналекд.д., Боснія і Герцеговина).	1 мл містить міноксидилу 20 або 50 мг.	Посилює циркуляцію крові у шкірі голови, стимулює поділ кератиноцитів, відновлює ріст волосся.
Показання для застосування: андрогенетична, гніздова, телогенова алопеція.		
Аллотон™, розчин для зовнішнього застосування (ВАТ «Лубнифарм», Україна).	Настойка 1 : 5 із суміші ЛРС: лопуха справжнього коренів, софори японської плодів, лепехи кореневища, кропиви листя, хмелю шишок.	Загально зміцнювальна, дермотонізуюча, капіляррозміцнювальна, антисептична, фунгістатична дія.
Показання для застосування: різні форми алопеції, себореїний дерматит, лупа тощо.		
Капсіол, розчин для зовнішнього застосування (ВАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., Україна).	1 мл препарату містить кислоту саліцилову, олію рицинову, настойку перцю стручкового.	Настойка перцю виявляє місцеву подразнювальну дію і стимулює кровообіг; олія рицинова – пом'якшувальну; кислота саліцилова – антисептичну та кератолітичну.
Показання для застосування: профілактика і лікування випадіння волосся, видалення та запобігання появі лупи.		
Сілокаст, розчин на шкірний (ВАТ «Завод Хімреактивкомплект», м. Стара Купавна, РФ).	100 г розчину містить 1-хлорметилсилатрану 3 г, димексиду 65 г.	1-хлорметилсилатран (кремнійорганічна сполука) стимулює ріст волосся; диметилсульфоксид – активатор усмоктування.
Показання для застосування: гніздова алопеція.		
Перфектил, капсули (Вітабіотікс Лтд, Великобританія).	1 капсула містить: вітаміни, мікроелементи, амінокислоти, параамінобензойна кислота (ПАБК), екстракти ехінацеї та лопуха.	Збалансований комплекс вітамінів, мікроелементів, рослинних екстрактів стимулює репаративні процеси та ріст волосся.
Показання для застосування: дерматити, в тому числі екзематозні, псоріаз, алопеція; для відновлення обмінних процесів при сухості, ушкодженнях шкіри (опіках, порізах, подряпинах), підвищеній ламкості нігтів, зміні структури волосся, для уповільнення процесів старіння шкіри.		
Ревалід, капсули (АТ «Фармацевтичний завод ТЕВА», Угорщина).	1 капсула містить вітаміни, мікроелементи, амінокислоти, вітаміни групи В, ПАБК, сухі екстракти проса та паростків пшениці, дріжджі медичні.	Препарат забезпечує волосся, шкіру та нігті вітамінами, мікро- та макроелементами, що необхідні для їх розвитку та відновлення.
Показання для застосування: порушення росту та структури волосся при симптоматичній алопеції; порушення росту і структури нігтів.		
Пантогар, капсули (Мерц Фарма ГмБХ і Ко. КГаА, Німеччина).	1 капсула містить дріжджі медичні, кальцію D-пантотенат, тіаміну нітрат, L-цистин, кератин, ПАБК.	Комбінований вітамінний препарат для відновлення та покращення структури волосся і нігтів.
Показання для застосування: дифузне випадіння волосся (з невідомих причин); дегенеративні зміни структури волосся (тонке, жорстке, ламке, неживе, тьмяне, безбарвне); ушкоджене сонячними променями або УФ-випромінюванням волосся; профілактика сивини; порушення росту нігтів (ламкість, розшарування, негнучкість).		
Медобіотин, таблетки (Medopharm Arzneimittel GmbH&Co. KG, Німеччина)	1 таблетка містить біотину 2,5 мг	Біотин є життєво важливим для розвитку та росту клітин. Як кофермент є активатором багатьох біохімічних процесів в організмі та, зокрема у шкірі та волоссяних фолікулах.
Волвіт, таблетки (Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД., Індія).	1 таблетка містить біотину 5 або 10 мг.	
Показання для застосування: захворювання волосся (підвищена тонкість і ламкість, випадіння, підвищена жирність або сухість, сивина); захворювання шкіри (дерматит, жирна себорея, сухість та лущення шкіри); захворювання нігтів (ламкість, розшарування, порушення росту або структури).		
Фінпеція, таблетки (Chemical, Industrial&Pharmaceutical Laboratories, Індія).	1 таблетка містить фінастериду 1 мг.	Фінастерид є інгібітором ферменту 5 α -редуктази, що сприяє перетворенню тестостерону в дигідротестостерон. Останній зв'язується з тригерними зонами волоссяних фолікулів і зумовлює появу АА.
Показання для застосування: лікування андрогенної алопеції тільки у чоловіків.		

Мета роботи

Вивчення номенклатури зареєстрованих в Україні лікарських засобів (ЛЗ) і космецевтиків для усунення лупи, а також терапії АА та інших видів облісіння; встановлення співвідношення кількості вітчизняних і закордонних препаратів, порівняльний аналіз за вартістю, формами випуску, вмістом діючих речовин і доцільністю створення вітчизняних лікарських засобів для місцевого лікування АА.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили маркетингові дослідження ринку лікарських і косметичних засобів, які застосовують при різних видах алопеції, включаючи лупу. Як основний матеріал дослідження використовували дані Державного реєстру лікарських засобів, публікації в науково-практичних виданнях, інформацію з офіційних web-сайтів виробників продукції й асортимент косметичних магазинів і аптек міста Івано-Франківська.

Результати та їх обговорення

Сучасний фармацевтичний ринок України пропонує широкий вибір ЛЗ для застосування при облісінні й для усунення лупи. Асортимент лікарських форм пред-

ставлений шампунями, розчинами для зовнішнього застосування, спреями, лосьйонами, таблетками та капсулами (рис. 1). Найпоширенішими формами випуску серед препаратів цієї групи є шампуні, котрі становлять 34% від усього асортименту продукції, та засоби у формі розчину для втирань – 22%; пероральні препарати представлені капсулами і таблетками – по 13%; останнє місце посідають лосьйони і спреї, у формі яких випускають по 9% ЛЗ [7] (рис. 1).

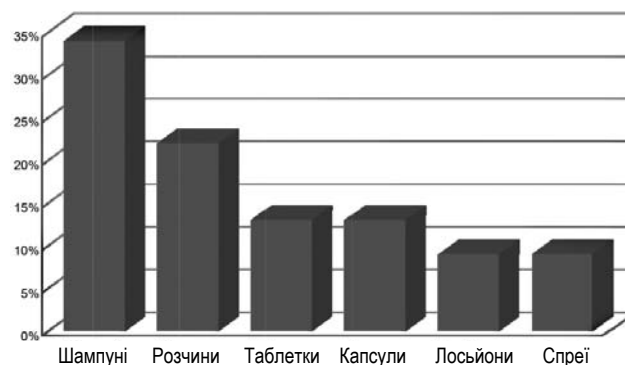


Рис. 1. Поділ лікарських препаратів за формами випуску.

Таблиця 2

Аналіз ЛЗ для лікування лупи за вмістом активно діючих речовин

Торгова назва, виробник, лікарська форма	Склад	Властивості
Альгопкс, рідина для зовнішнього застосування (Медіка АТ, Болгарія).	100 мл рідини містять дьогтю ялівцевого, екстракту зелених мікроводоростей спиртового, іслоти саліцилової.	Водорості сприяють епітелізації ушкоджених тканин, дьоготь виявляє протизапальний і протисвербіжний ефекти, саліцилова кислота в малих дозах має кератозопластичну дію, а також протизапальні властивості.
Скін-кап, шампунь, аерозоль (Хемінова Інтернаціональ С.А., Іспанія).	Цинку піритіон.	Препарати виявляють антипроліферативну дію на клітини епідермісу, усувають надмірне лущення при різних захворюваннях шкіри. При зовнішньому застосуванні виявляють антибактеріальну та протигрибкову дії.
Псорідерм, спрей (АТ «Стома», м. Харків, Україна).		
Кетозорал®-Дарниця, шампунь (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна).	Кетоконазол.	Кетоконазол характеризується широким спектром протигрибкової дії. Препарат має високу протигрибкову активність щодо штамів <i>Malassezia ovale</i> . Дія ЛЗ базується на порушенні синтезу ліпідів і ергостеролу, що входять до складу клітинної мембрани грибків, котрі призводить до порушення розмноження мікроорганізмів та їхньої загибелі. Кетоконазол також знижує синтез андрогенів, які відповідають за посилення активності сальних залоз.
Нізорал, шампунь (Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгія).		
Кеназол, шампунь (Фарма Інтернешенал, Йорданія).		
Еберсепт, шампунь (Фармацевтична лабораторія «БРОС ЛТД», Греція).		
Дермазол, шампунь (Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД., Індія).		
Ламікон®, спрей (ВАТ «Фармак», м. Київ).	Тербінафін.	Має широкий спектр протигрибкової дії. Специфічно пригнічує ранній етап біосинтезу стеринів у клітинній мембрані грибів.
Кето плюс, шампунь (Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД., Індія).	100 мл шампуню містить кетоконазолу 2 г, цинку піритіону 1 г (у вигляді 48% суспензії).	Лікування і профілактика грибкових захворювань шкіри волосистої частини голови, що супроводжуються лущенням і свербіжем шкіри: лупа, себорейний дерматит, локальний висівкоподібний лишай волосистої частини голови.
Дермазол® плюс, шампунь (КусумХелтхкер ПВТ. ЛТД., Індія).		
Дипросалік, лосьйон (Шерінг-Плау, Франція).	1 г лосьйону містить 0,5 мг бетаметазону (у формі дипропінату) та 20 мг саліцилової кислоти.	Для зменшення запальних проявів псоріазу, себорейного дерматиту волосистої частини голови тощо.
Белосалік лосьйон, розчин нашкірний (Белупо, ліки та косметика д.д., Хорватія).		

Основними групами діючих речовин у складі ЛЗ для топічного застосування є стимулятори росту, місцево-підразнювальні, капіляропротекторні, антисептичні та репаративні речовини. Лікарські препарати системної дії містять переважно комплекси вітамінів, мікроелементів та амінокислот для збалансованого живлення волоссяних фолікулів (табл. 1).

Для лікування АА базовими препаратами є Пілфуд Босналек (Босналек д.д., Боснія і Герцеговина) на основі міноксидилу – синтетичного периферичного судинорозширювального засобу у формі лосьйону місцевої дії та таблетки фінастериду для внутрішнього застосування (інгібітор 5 α -редуктази) [10,11]. Ці синтетичні препарати мають низку недоліків і побічних ефектів. Міноксидил ефективний лише при початкових формах АА; у місцях повного облісіння відновлення росту майже не відбувається; після припинення вживання засобу знову може посилитися випадіння волосся. Недоліками фінастериду є тривале (до 2 років) застосування, сильна ембріотоксична дія, через що він протипоказаний жінкам, у чоловіків при тривалому вживанні може розвинути імпотенція, зниження лібідо, порушення еякуляції тощо [3,10].

До складу засобів для лікування лупи вводять переважно кератолітики (саліцилова кислота, сірка), регулятори кератинізації (цинку піритіон, іхтіол, дьоготь березовий), топічні кортикостероїди та антигрибкові препарати (кетоконазол, тербінафін) (табл. 2) [6].

Нині асортимент вітчизняних ЛЗ для лікування alopecії та лупи дуже обмежений і становить лише 23%. Виробниками таких ЛЗ в Україні є ВАТ «Лубнифарм» (Аллотон™, розчин для зовнішнього застосування по 100 мл) і донецька фірма ВАТ «Фітофарм» (Капсіол, розчин для зовнішнього застосування, спиртовий по 100 мл) (табл. 1). ЛП для лікування лупи випускають АТ «Стома», м. Харків (Псорідерм, спрей для зовнішнього застосування, 2 мг/г по 25 г у балонах), ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ (Кетозорал®-Дарниця, шампунь, 20 мг/г по 60 г або по 100 г) і ВАТ «Фармак», м. Київ (Ламікон®, спрей нашкірний 1% по 25 г у флаконах) (табл. 2). Провідні позиції в імпорті ЛЗ цієї групи посідають Індія, Німеччина та Франція, а частка закордонних препаратів становить 77% від загальної (рис. 2).

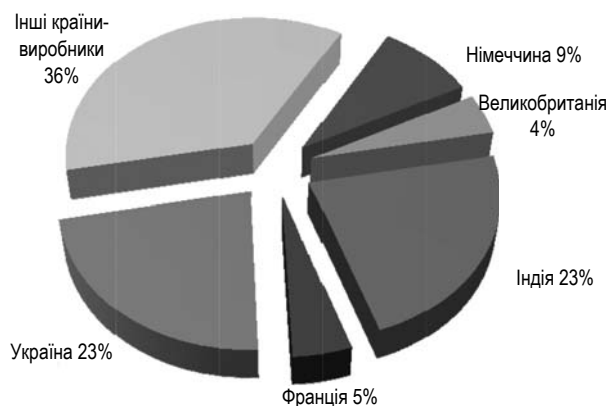


Рис. 2. Поділ країн-виробників лікарських препаратів для терапії alopecії.

Щороку вітчизняний ринок поповнюється величезною кількістю космецевтиків переважно закордонного виробництва. Косметичні засоби від випадіння волосся представлені значно більшим у порівнянні з ЛП арсеналом форм випуску: шампуні, маски, лосьйони, олії, бальзами, розчини для втирання в шкіру голови, капсули для внутрішнього вживання тощо. Основними активно діючими компонентами космецевтиків є рослинні екстракти [1].

Порівнюючи співвідношення косметичних засобів із зареєстрованими ЛЗ від alopecії, слід відзначити, що кількість останніх за період із 2012 до 2014 р. знизилась приблизно на 36%, а препаратів для лікування лупи – на 17%. Причиною цьому є труднощі з проведенням переєстрації, зокрема підвищення вартості процедури.

Здійснивши порівняльний аналіз цін на лікарські та косметичні препарати, встановили, що їхня вартість коливається від 15 до 400 гривень. Високовартісну нішу (200–400 гривень) становлять переважно космецевтики закордонного виробництва, а найдорожчі імпортовані ЛЗ цієї групи коштують у межах 200 гривень. Вартість вітчизняних засобів від випадіння волосся коливається від 15 до 100 гривень [2] (рис. 3).

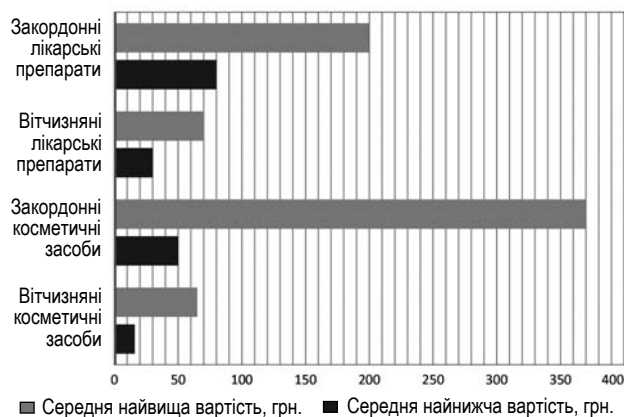


Рис. 3. Порівняльне оцінювання вартості вітчизняних лікарських і косметичних засобів для лікування різних форм alopecії та лупи.

Порівняльне оцінювання вартості препаратів є умовним, оскільки вони відрізняються за формою випуску, об'ємом чи масою одного упакування, а також кількістю, яка необхідна на курс лікування. Ціна препарату також не завжди еквівалентна його ефективності.

Здійснили аналіз косметичних засобів для корекції alopecії з асортименту аптечних закладів, торговельних і дистрибуторських мереж Івано-Франківська. У результаті встановили, що найбільшою популярністю користуються космецевтики таких вітчизняних фірм, як НВО «Ельфа» (м. Київ), ТОВ «Медичне НВО «Біокон» (м. Донецьк), ТОВ «Аромат» (м. Харків), ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА». Серед закордонних виробників перевагу віддають косметичні засоби для догляду за волоссям ТМ Doliva (Pharmatheiss Cosmetics) і ТМ «Плацент Формула» (WT Methode) з Німеччини, засобом Фітовал словенської фірми KRKA та французьким препаратом, що представлені фірмами Pierre Fabre, Avene і Vichy. Середньостатистична сума, яку готові заплатити жителі Івано-Франківська за курс лікування цими засобами, коливається в межах від 50 до 250 гривень.

Висновки

1. Асортимент ЛЗ від випадіння волосся на вітчизняному ринку представлений переважно препаратами закордонного виробництва, що суттєво підвищує їхню вартість. ЛЗ для корекції alopecii й усунення лупи представлені різноманітними формами випуску, серед них переважають шампуні та розчини для зовнішнього застосування.

2. Препарати для застосування при симптоматичній alopecii містять переважно рослинні екстракти, активатори росту, місцевопозражнявальні речовини, вітаміни та мікроелементи.

3. Асортимент ліків при АА представлений лише двома синтетичними засобами на основі міноксидилу та фінастериду. Тому актуальною є розробка вітчизняних ефективних і безпечних ліків рослинного походження, що показані при цьому захворюванні.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи, що на фармацевтичному ринку переважають закордонні високоартісні ЛП від облісіння й асортимент ліків саме при АА обмежений, плануємо розробити ефективні та безпечні ЛЗ рослинного походження у формі емульсії, лосьйону, крем-маски, які впливали б на патогенетичні механізми цього захворювання.

Список літератури

1. Вивчення асортименту фітокосметики аптечних мереж Запоріжжя / Н.М. Червоненко, Н.О. Ткаченко, Б.В. Галицький та ін. // Запоріжський медичний журнал. – 2011. – №3(13). – С. 142–144.
2. Демчук М.Б. Дослідження вітчизняного ринку лікарських препаратів і засобів лікувальної косметики, що використовуються при зовнішній корекції alopecii / М.Б. Демчук, Ю.І. Івашків, Т.А. Грошовий // Запоріжський медичний журнал. – 2012. – №3(72). – С. 23–25.
3. Елкина О.В. Оценка эффективности локального терапевтического воздействия на кожу волосистой части головы при диффузной alopecii / О.В. Елкина, В.В. Мордовцева // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – №4. – С. 55–58.
4. Калюжная Л.Д. Андрогенетическая alopecia / Л.Д. Калюжная // Эстетична медицина. – 2009. – №3. – С. 54–56.
5. Кардашова Д.З. Комплексный подход – основа эффективного лечения alopecii / Д.З. Кардашова, И.А. Василенко, Е.А. Карасев // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология – 2012. – №1. – С. 58–63.
6. Половко Н.П. Антимикробные аспекты действия противоперхотных шампуней / Н.П. Половко // Провизор – 2010. – №10. – С. 24–27.
7. Проценко Т.В. Использование лечебных шампуней в практике врача-дерматолога / Т.В. Проценко, Е.В. Брагуца // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – №3. – С. 66–67.
8. Святенко Т.В. Alopecia: классификации, этиопатогенез, клинические проявления, современные возможности терапии / Т.В. Святенко, Л.А. Андриуца // Medix. Anti-Aging. – 2011. – №1(19). – С. 65–69.
9. Krüger N. Einfluss verschiedener Alopeziformen und möglicher aggravierender Faktoren auf die Lebensqualität – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie des Fachbereichs Chemie der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der University Hamburg / N. Krüger. – Hamburg, 2011. – 158 S.
10. Messenger A.G. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth / A.G. Messenger, J. Rundegren // British Journal of Dermatology. – 2004. – №8(150). – С. 186–194.
11. Trüeb R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia / R.M. Trüeb // Experimental Gerontology. – 2002. – Vol. 37. – P. 981–990.
1. Chervonenko, N. M., Tkachenko, N. O., & Halytskyi, B. V., et al. (2011) Vyvchennia asortymentu fitokosmetyky aptechnykh merezh Zaporizhzhia [Exploring the range Phytocosmetics pharmacy chains]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 3(13), 142–144. [in Ukrainian].
2. Demchuk, M. B., Ivashkiv, Yu. I., & Hroshoviy, T. A. (2012) Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh preparativ i zasobiv likuvalnoi kosmetyky, shcho vykorystovuiutsia pry zovnishnii korektsii alopetsii [Research of the domestic market drugs and medical cosmetics tools used in the external adjustment alopecia]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 3(72), 23–25. [in Ukrainian].
3. Elkina, O. V., & Mordovtseva, V. V. (2010) Ocenka e'ffektivnosti lokal'nogo terapevticheskogo vozdejstviya na kozhu volosistoj chasti golovy pri diffuznoj alopecii [Assessment of the efficiency of local therapeutic treatment of the scalp skin in patients presenting with diffuse alopecia]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 4, 55–58. [in Russian].
4. Kalyuzhnaya, L. D. (2009) Андрогенетическая alopecia [Androgenetic alopecia]. *Estetychna medytsyna*, 3, 54–56. [in Ukrainian].
5. Kardashova, Z. Z., Vasilenko, I. A., & Karasev, E. A. (2012) Kompleksnyj podkhod – osnova e'ffektivnogo lecheniya alopecii [Comprehensive approach is the basis for effective treatment of alopecia]. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*, 1, 58–63. [in Russian].
6. Polovko, N. P. (2010) Antimikrobnye aspekty dejstviya protivoperkhotnyh shampuney [Antimicrobial action antidandruff shampoos aspects]. *Provisor*, 10, 24–27. [in Ukrainian].
7. Procenko, T. V., & Braguca, E. V. (2006) Ispol'zovanie lechebnykh shampuney v praktike vracha-dermatologa [Using of medicated shampoos in practice Dermatologist]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 3, 66–67. [in Ukrainian].
8. Svyatenko, T. V., & Andriuca, L. A. (2011) Alopecia: klassifikacii, e'tiopatogenez, klinicheskie proyavleniya, sovremennye vozmozhnosti terapii [Alopecia: classification, etiopathogenesis, clinical manifestations, modern treatment decisions]. *Medix. Anti-Aging*, 1(19), 65–69 [in Ukrainian].
9. Krüger, N. (2011) *Einfluss verschiedener Alopeziformen und möglicher aggravierender Faktoren auf die Lebensqualität* [Influence of different alopecia and possible aggravierender factors on quality of life]. Dissertation for the Doctoral Degree of Philosophy of the Faculty of Chemistry of the Faculty of Mathematics, computer science and natural sciences at the University of Hamburg. Hamburg.
10. Messenger, A. G., & Rundegren, J. (2004) Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *British Journal of Dermatology*, 8(150), 186–194.
11. Trüeb, R. M. (2002). Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Experimental Gerontology*, 37(8–9), 981–990.

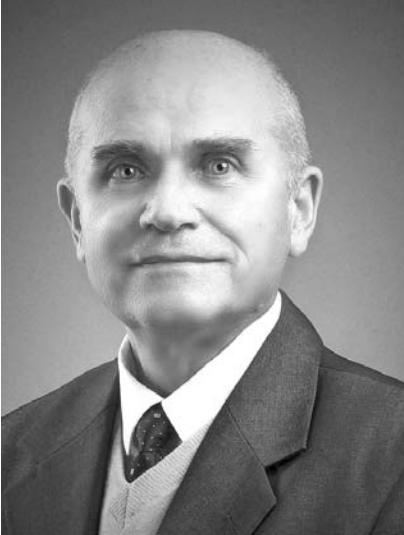
Відомості про авторів:

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

Соколова Л. В., д. фарм. н., професор каф. технології ліків, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Горбачевського.

Надійшла в редакцію 27.05.2014 р.

1 вересня 2014 року виповнилось 75 років
Юрію Івановичу Корнієвському,
 доценту кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки
 Запорізького державного медичного університету.



Під час навчання в Запорізькому медичному інституті на Ю.І. Корнієвського справили великий вплив відомий хімік, завідувач кафедри фармацевтичної хімії, доцент Надія Василівна Курінна та завідувач кафедри фармакогнозії, доцент Василь Михайлович Шелудько. Під їхнім керівництвом Юрій Іванович робив перші кроки в науково-дослідницькій роботі.

Після закінчення інституту молодого спеціаліста направили в Одеське аптечне управління, де він почав працювати завідувачем аптеки. У 1967 р. Ю.І. Корнієвський вступив до аспірантури на кафедру фармакогнозії з курсом ботаніки. З великою вдячністю і любов'ю Юрій Іванович згадує свого наукового керівника доцента Клавдію Євгенівну Корешук.

Науковий і творчий потенціал Ю.І. Корнієвського успішно реалізувався захистом дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. Під час роботи в Запорізькому державному медичному інституті (університеті) проявив себе досвідченим педагогом, умілим організатором навчального процесу і науково-дослідницької роботи. На лекціях і практичних заняттях щедро ділиться багатим науковим досвідом, у цікавій формі на сучасному рівні читає курс фармацевтичної ботаніки для студентів 2 курсу.

Протягом багатьох років науково-педагогічної діяльності Ю.І. Корнієвський опублікував 280 статей із питань дослідження і використання лікарських рослин, створення і стандартизації лікарських засобів; розробив понад 100 методичних вказівок і навчальних посібників.

Протягом 45 років об'єктом його ретельної уваги є валеріана лікарська – *Valerana officinalis* L. Результати фармакогностичного дослідження викладені в монографіях «Валериана – корень життя» (Запоріжжя, 1996), «Валерианотерапія нервно-психических болезней» (Запоріжжя, 2000), «Фітотерапія инсомнии» (Запоріжжя, 2006), «Цілюща Хортиця» (ЗДМУ, 2009), «Зелена аптека» (ЗДМУ, 2012), «Ліки Хортиці» (ЗДМУ, 2013), «Фітотерапія в урології» (ЗДМУ, 2014), «Фітотерапія в акушерстві та гінекології» (ЗДМУ, 2014); у монографії «Валеріана лікарська» (ЗДМУ, 2014) узагальнений експериментальний матеріал. Результатом багаторічних досліджень став захист під керівництвом Ю.І. Корнієвського кандидатської дисертації С.В. Панченко з дослідження ендеміка Криму валеріани Гросгейма. Наукові доповіді доцента Ю.І. Корнієвського були представлені на з'їздах фармацевтів, симпозиумах, конференціях, конгресах України, Польщі, Чехії, Болгарії та Росії.

Юрій Іванович Корнієвський – висококваліфікований спеціаліст у галузі лікарських рослин. Йому властиві ерудиція в теорії і практиці фармакогнозії та ботаніки, постійне бажання зміцнювати зв'язки з клінікою (кафедри акушерства та гінекології, урології; читання тематичних циклів із фітокосметології для лікарів-дерматологів).

На всіх ділянках роботи Юрій Іванович є прикладом людини високої виконавчої дисципліни. Це засвідчили 25 років самовідданої праці на посаді заступника декана фармацевтичного факультету.

Ю.І. Корнієвський – вимогливий, але справедливий викладач. Дипломні роботи студентів, виконані під його керівництвом, відрізняються глибоким змістом і новизною.

Юрій Іванович бере активну участь у громадському житті кафедри й університету, опікується проблемами озеленення території вишу. За час праці зарекомендував себе творчим, відповідальним, чуйним, доброзичливим працівником, користується повагою серед співробітників і студентів, є прикладом для наслідування молодими викладачами.

У всіх, Юрію Івановичу, хто Вас знає, викликає захоплення Ваша енергійність, цілеспрямованість у досягненні поставленої мети, благородство у стосунках з людьми: співчуття, розуміння, відчуття чужого болю як свого та бажання творити добро.

Вітаємо Юрія Івановича Корнієвського з ювілеєм, бажаємо здоров'я, творчих успіхів, обдарованих студентів. Нехай кожна прожита хвилинка приносить Вам відчуття великої радості від здобутих перемог та успіхів у праці.

*Ректорат Запорізького державного медичного університету,
 співробітники деканату фармацевтичного факультету
 та кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки,
 профспілкова організація*

Вітаємо з 75-річчям
 професора кафедри органічної та біоорганічної хімії
Прийменка Бориса Олександровича,
 життєвий шлях якого пов'язаний зі становленням і розбудовою
 Запорізького державного медичного університету
 як наукового та педагогічного закладу нашого краю.



Народився Борис Олександрович 9 вересня 1939 р. у м. Синельникове. У 1963 р. закінчив Запорізький фармацевтичний інститут. Трудову діяльність розпочав із посади завідувача аптеки в Запоріжжі. Його життєвий шлях тісно пов'язаний із Запорізьким державним медичним інститутом (університетом): 1965 р. – асистент кафедри органічної хімії, 1974 р. – старший викладач, згодом – доцент, а з 1975 р. – завідувач кафедри органічної хімії. У 1971 р. Б.О. Прийменко захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за темою «Синтези та перетворення у ряді похідних 2-аміноімідазолу» за фахом 02.00.03, а в 1983 р. – дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук за темою «Анелювані імідазольні системи, їхня реакційна здатність і біологічна активність» за фахом 15.00.02. У 1985 р. Б.О. Прийменку присвоєно звання професора на кафедрі органічної хімії. Близько сорока років, обіймаючи посади завідувача і професора кафедри органічної та біоорганічної хімії, він щедро віддає життєвий досвід і професійні знання справі підготовки висококваліфікованих фахівців для наукової та практичної фармації і медицини.

Основні наукові роботи присвячені створенню біологічно активних сполук у ряді імідазолу та його конденсованих систем. Розробив засоби синтезу ряду циклічних імідазольних систем і вивчив їхні фізико-хімічні властивості. Б.О. Прийменко вивчив ряд залежностей біологічної активності від структури синтезованих сполук і їхніх фізико-хімічних властивостей.

Борис Олександрович Прийменко є співавтором двох препаратів, автором понад 500 друкованих робіт, у тому числі 150 авторських свідоцтв і патентів на засоби отримання біологічної активності вперше синтезованих сполук. Підготував 3 докторів і 16 кандидатів наук.

Б.О. Прийменко – член спеціалізованої ради Українського державного хіміко-технологічного університету (Д 08.078.03) із захисту кандидатських і докторських дисертацій за спеціальностями: 02.00.03 – органічна хімія, 02.00.06 – хімія високомолекулярних сполук (хімічні сполуки); 05.17.06 – технологія полімерних та композиційних матеріалів (технічні науки); член спеціалізованої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій при Запорізькому державному медичному університеті.

Борис Олександрович Прийменко – активний громадський діяч, учений, педагог, організатор, звитязна праця якого неодноразово вшановувалась університетом та державою. Нагороджений знаками «Відмінник охорони здоров'я СРСР», «Винахідник СРСР», «За відмінні успіхи у праці в галузі вищої освіти СРСР», грамотами Міністерства охорони здоров'я України. У 1996 р. обраний дійсним членом Нью-Йоркської академії наук.

Ректорат Запорізького державного медичного університету, науково-педагогічна громадськість, колектив і студенти, друзі та учні щиро вітають ученого, талановитого педагога, знаного організатора, патріота фармації, порядного сім'янина, життя якого є яскравим прикладом відданого служіння інтересам освіти, науки, здоров'я людей, інтересам держави. Хочемо побажати Вам, шановний Борисе Олександровичу, міцного здоров'я, творчої наснаги і подякувати за багаторічну працю та вагомий внесок у розвиток фармації та медицини нашої країни. Нехай кожен день Вашого життя наповнюється щастям і любов'ю, а праця на благо людей приносить тільки радість і задоволення.

*Ректорат Запорізького державного медичного університету,
 деканат, профспілкova організація,
 колектив кафедри органічної та біоорганічної хімії*