

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

2015, №1 (17)



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

№1

(17) 2015

(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 Frankenger (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. ПАНАСЕНКО – 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 №7 від 17.02.2015 р.

Підписано до друку 25.02.2015 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 № 2/15

© Запорізький державний медичний університет, 2014

Синтез біологічно активних сполук*Біздан О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г.*

Синтез, фізико-хімічні властивості 3-арил-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)-проп-2-ен-1-олів

Одинцова В. М., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Властивості нових солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот у тесті толерантності до глюкози

Абу Шарк А. І., Безуглий П. О., Бур'ян Г. О.

Теоретичне обґрунтування базових структур для цілеспрямованого синтезу потенційних спазмолітиків

Вельчинська О. В.

Протипухлинна активність молекулярних комплексів заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів і бактерійного лектину

*Барсук Д. О., Коваленко С. Н.*Синтез двох ізомерів 3-аміно-7 α -12 α -дигідрокси-5 β -холанової кислоти**Аналіз та стандартизація****біологічно активних сполук та лікарських форм***Смалюх О. Г.*

Розробка методики ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій м'яти і куркуми в багатокомпонентному лікарському засобі рослинного походження

Миронова О. Ю., Васюк С. О.

Спектрофотометричне визначення аторвастатину кальцію в таблетках

Донченко А. О., Васюк С. О., Портна К. П.

Використання 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону для спектрофотометричного визначення ацетилцистеїну в лікарських препаратах

Технологія виробництва ліків*Онишків О. І.*

Оптимізація складу та технології таблеток екстракту кори осики

Мельникова Н. В., Гладышев В. В., Бурлака Б. С.

Термогравиметрические исследования вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца

Бурлака Б. С.

Перспективи створення нового інтраназального лікарського засобу на основі природної сировини для комплексної терапії алергічних ринітів

Фармакогнозія та хімія природних сполук*Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Шарпова Т. А., Александрова К. В., Kamiшній О. М., Поліщук Н. М.*

Синтез і протимікробні властивості 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів

Лукіна І. А., Мазулін О. В., Смойловська Г. П., Мазулін Г. В., Шевченко І. М.

Амінокислотний склад трави Polygonum hydropiper L. та Polygonum persicaria L. флори України

Александрова К. В., Левіч С. В., Шкода О. С., Юрченко Д. М.

Синтез і фізико-хімічні властивості водорозчинних похідних 3-бензилксантину

*Карпенко Ю. В., Бражко О. А., Омелянчик Л. О.*Комп'ютерний прогноз біологічної активності похідних 2-метил(феніл)-6,9-епоксибензо[*g*]хіноліну-4,5,10-тріону та 5-метил-(1,2,4-тріазоло[4,3-*a*]хіноліну)**Synthesis of the biologically active compounds**4 *Bigdan O. A., Panasenکو O. I., Knysh Ye. H.*

Synthesis and physical-chemical properties 3-aryl-2-((3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazoles-5-yl)thio) prop-2-en-1-oles

9 *Odyntsova V. M., Pruhlo Ye. S., Panasenکو O. I., Knysh Ye. H.*

Properties of new salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazoles-3-ylthio)acetic acids in the glucose tolerance test

12 *Abu Shark A. I., Bezugly P. O., Burian G. O.*

Theoretical justification of basic structures for purposeful synthesis of potential antispasmodics

17 *Welchinska E. V.*

Antitumour activity of molecular complexes 1,1-bis-(pyrimidine-2,4-diono-1-yl)-2-bromo-2-chloroethylenes substituted and bacterial lectin

22 *Barsuk D. O., Kovalenko S. M.*Synthesis of two isomers of 3-amino-7 α -12 α -dihydroxy-5 β -cholanolic acid**Analysis and standardization****of biologically active substances and dosage forms**27 *Smalyuh O. G.*

The development of method for mint and turmeric essential oils identification and quantitative analysis in complex drug

32 *Myronova O. Yu., Vasjuk S. O.*

Spectrophotometric determination of atorvastatin calcium

36 *Donchenko A. O., Vasyuk S. O., Portna K. P.*

Spectrophotometric determination of acetylcysteine in pharmaceutical formulations using 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone

Pharmaceutical manufacturing40 *Onyshkiv O. I.*

Optimization of composition and technology for tablets containing aspen bark extract

44 *Melnikova N. V., Gladishev V. V., Burlaka B. S.*

Thermogravimetric investigations of vaginal suppository with thyme oil

48 *Burlaka B. S.*

The creation of new intranasal drug based on raw materials of natural origin for allergic rhinitis combined therapy

Pharmacognosy and chemistry of natural compounds51 *Ivanchenko D. G., Romanenko M. I., Sharapova T. A., Aleksandrova K. V., Kamiшній A. M., Polishchuk N. M.*

Synthesis and antimicrobial properties of 8-benzylidenhydrazino-1-n-propyltheobromines

56 *Lukina I. A., Mazulin O. V., Smoilovska H. P., Mazulin H. V., Shevchenko I. N.*

The amino acid composition of Polygonum hydropiper L. and Polygonum persicaria L. herbs of Ukrainian flora

60 *Aleksandrova K. V., Levich S. V., Shkoda O. S., Yurchenko D. M.*

Synthesis and physical-chemical properties of water-soluble 3-benzylxanthine derivatives

66 *Karpenko Yu. V., Brazhko O. A., Omelyanchik L. O.*Computer prediction of biological activity of 2-methyl(phenyl)-6,9-epoxybenzo [*g*]quinoline-4,5,10-trion and 5-methyl-(1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoline)

Експериментальна та клінічна фармакологія

Experimental and clinical pharmacology

Колесник М. Ю.
Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію

71 **Kolesnyk M. Yu.**
The effect of combined antihypertensive therapy on left ventricular diastolic function in resting and postexercise patients with arterial hypertension

Ганчева О. В.
Особенности динамики показателей окислительной модификации белков и активность каталазы в плазме крови у потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом в зависимости от пола, возраста и уровня базальной гликемии

77 **Gancheva O. V.**
Peculiarities of oxidative modification of proteins indices in blood plasma of the female rats' offspring with experimental gestational diabetes depending on sex, age and basal glycemia level

Перцева Н. О.
Оцінка взаємозв'язку ендотеліальної функції та судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією цукрового діабету 2 типу та артеріальною гіпертензією

82 **Pertseva N. O.**
Evaluation of relationship between endothelial function and vascular-platelet hemostasis in patients with good compensation of type 2 diabetes mellitus and hypertension

Білай І. М., Александрова К. В., Левіч С. В., Шкода О. С., Михайлюк Є. О., Юрченко Д. М., Данільченко Д. М.
Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину

89 **Bilay I. M., Aleksandrova K. V., Levich S. V., Shkoda O. S., Michayluk E. O., Yurchenko D. M., Danilchenko D. M.**
The study of hypoglycemic activity of 3-benzyl-8-methylxanthine derivatives

Оригінальні дослідження

Original research

Шишкін М. А.
Патогістологічні та імуногістохімічні особливості прогресії хронічного вірусного гепатиту В

93 **Shishkin M. A.**
Pathohistological and immunohistochemical features of chronic viral hepatitis B

Алексеева І. М.
Правова освіта та правове виховання провізорів у контексті демократизації суспільства та європейських стандартів освіти в Україні

96 **Aliksieieva I. M.**
Legal education of pharmacists in a context of society democratization and the European standards of education in Ukraine

Огляди

Review

Каплаушенко А. Г.
Хімічні властивості аміно- і тіозаміщених 1,2,4-тріазолів

101 **Kaplaushenko A. G.**
Chemical properties of amino- and thio-derivatives of 1,2,4-triazoles

Михалік О. І.
Про рідкі лікарські форми антисептичної дії

107 **Mykhalyk O. I.**
Liquid dosage forms with antibacterial activity

До 75-річчя видатного науковця

115 The 75th anniversary of the famous scientist

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (CША)

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

Index Copernicus: <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

BASE (Bielefeld Academic Search Engine): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcrenen&newsearch=1>

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=>



О. А. Бігдан, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Синтез, фізико-хімічні властивості 3-арил-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)-проп-2-ен-1-олів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: відновлення 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазол-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)-онів, фізико-хімічні процеси, хроматографічні та мас-спектрометричні методи аналізу.

Пошук нових біологічно активних молекул у ряду фторфенілохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки. З метою розширення арсеналу потенційних фармакологічно активних структур провели реакції відновлення ряду 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазол-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів. За допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу встановили будову синтезованих молекул, індивідуальність підтверджено хроматографічно. За результатами комплексного аналізу вперше довели, що відновлення відповідних 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазол-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів відбувається з руйнуванням біциклічної структури та утворенням ненасичених спиртів. Остаточню будову молекул підтверджено рентгеноструктурним аналізом.

Синтез, физико-химические свойства 3-арил-2-((3-(3-фторфенил)-1,2,4-триазолы-5-ил)тио)-проп-2-ен-1-олов

А. А. Бигдан, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Поиск новых биологически активных молекул ряда фторфенилпроизводных 1,2,4-триазол-3-тиолов – актуальная задача современной фармацевтической науки. С целью расширения арсенала потенциальных фармакологически активных структур изучены реакции восстановления ряда 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів. Комплексом современных физико-химических методов анализа доказано строение синтезированных молекул, индивидуальность подтверждена хроматографически. Комплексным анализом впервые доказано, что восстановление соответствующих 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів происходит с разрушением бициклической структуры и образованием ненасыщенных спиртов. Окончательно строение молекул подтверждено рентгеноструктурным анализом.

Ключевые слова: восстановление 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів, физико-химические процессы, хроматографические и масс-спектрометрические методы анализа.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 4–8

Synthesis and physical-chemical properties 3-aryl-2-((3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazoles-5-yl)thio) prop-2-en-1-oles

О. А. Бигдан, О. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Aim. The research of biologically active molecules among the number of fluorophenyl derivatives of 1,2,4-triazoles-3-thioles is an important task for modern pharmaceutical science. The reactions of the 5-benziliden-2-(3-fluorophenyl)triazoles-[3,2-v]-1,2,4-triazoles-6-(5H)-ones recovery has been carried out with the aim to expand the arsenal of potential pharmacologically active structures.

Methods and results. Structure of the synthesized molecules has been revealed using complex of physical-chemical methods of analysis, identity has been confirmed by chromatography.

Conclusion. For the first time according to the results of complex analysis it was proved that recovery of the relevant 5-benziliden-2-(3-fluorophenyl)triazoles-[3,2-v]-1,2,4-triazoles-6-(5H)-ones appears with bicyclic structure destruction and formation of unsaturated spirits. Finally the structure of molecules has been confirmed with X-ray diffraction analyzes.

Key words: Recovery of 5-benziliden-2-(3-fluorophenyl)triazoles-[3,2-v]-1,2,4-triazoles-6-(5H)-ones, Physico-chemical Processes, Gas Chromatography and Mass Spectrometry Methods of Analysis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 4–8

1,2,4-тріазолі протягом багатьох років є об'єктами підвищеної зацікавленості хіміків-синтетиків і провізорів. Це передусім зумовлено широким спектром біологічної активності, яку виявляють представники цього класу сполук [1,3,5,6]. Особливе місце серед них належить похідним, що у структурі містять аліфатичні, ароматичні та гетероциклічні фрагменти, оскільки вони характеризуються сильними фармакофорними властивостями завдяки імітації просторових та електронних характеристик активних центрів природних сполук [7,10].

В останні десятиліття фторорганічна хімія характеризується значним розвитком, що є наслідком збільшення потреби у фторованих сполуках, які себе зарекомендували як препарати для фармакологічного, сільськогосподарського застосування, а також для створення нових

матеріалів [6]. Серед сірковмісних сполук, що включали фторовані замісники, останніми роками інтенсивно досліджують поліфторовані сульфіді, сульфоксиди та сульфони. Деякі з цих сполук характеризуються високою біологічною активністю, зокрема є активними інгібіторами цілого ряду ферментів і можуть бути використані як пестициди [8,10]. Поєднання ядра 1,2,4-тріазолу та деяких структурних фрагментів фторфенільних замісників може призвести до появи молекул, які характеризуються високою біологічною дією, а іноді формують нові, раніше невідомі види фармакологічної активності [8,9].

Отже, пошук потенційних фізіологічно активних сполук потребує постійної видозміни структури похідних 1,2,4-тріазолу та, відповідно, уніфікації методології їх отримання, а проблема розробки нових біологічно ак-

тивних речовин у ряду фторфенілпохідних 1,2,4-тріазолу є актуальною, має теоретичне та практичне значення.

Дослідженням реакції перетворення S-заміщених 1,2,4-тріазолу та синтезу на їхній основі нових потенційних біологічно активних речовин присвячено ряд публікацій вітчизняних учених [2,4]. Особливу увагу дослідники приділяють синтезу 5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)-онів, оскільки ці похідні є перспективними сполуками. Автори [10] довели, що реакція циклізації відбувається саме з утворенням (3,2-в)-похідних 1,2,4-тріазолу.

Мета роботи

Провести реакцію відновлення фторфенілпохідних 5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-онів, які одержані й описані раніше, та дослідити фізико-хімічні властивості продуктів відновлення сучасними методами аналізу.

Матеріали і методи дослідження

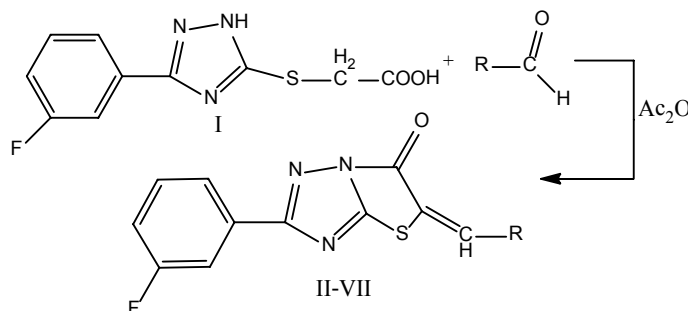
Як вихідні сполуки використовували ряд відповідних 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)онів (I–VI), які отримані за методиками, що описані у роботі [10] (схема 1).

Відомості фахової літератури свідчать, що введення до структури похідних 1,2,4-тріазолу гідроксильної групи різко підвищує біологічну активність [1,4,7]. Наступні перетворення структур (схема 2) передбачали взаємодію сполук II–VII із потрійним надлишком нагрій боргидриду в середовищі ізопропанолу (схема 2). Сполуки (таблиця 1), які отримали у такий спосіб, – це білі (VIII, X, XI), жовті (IX, XII, XIII) кристалічні речовини, розчинні у воді і складнорозчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані із суміші пропанол: вода (1:1).

Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube. УФ-спектри вимірювали за допомогою приладу SPECORD 200-222U214 в кварцових кюветах із робочим шаром завтовшки 1 см. У всіх випадках використовували розчинники, що мали аналітичну кваліфікацію «хімічно чисті». ІЧ-спектри записували у таблетках калій броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Spesord M-80 в області 4000–500 cm^{-1} . ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D_6 ,

Схема 1

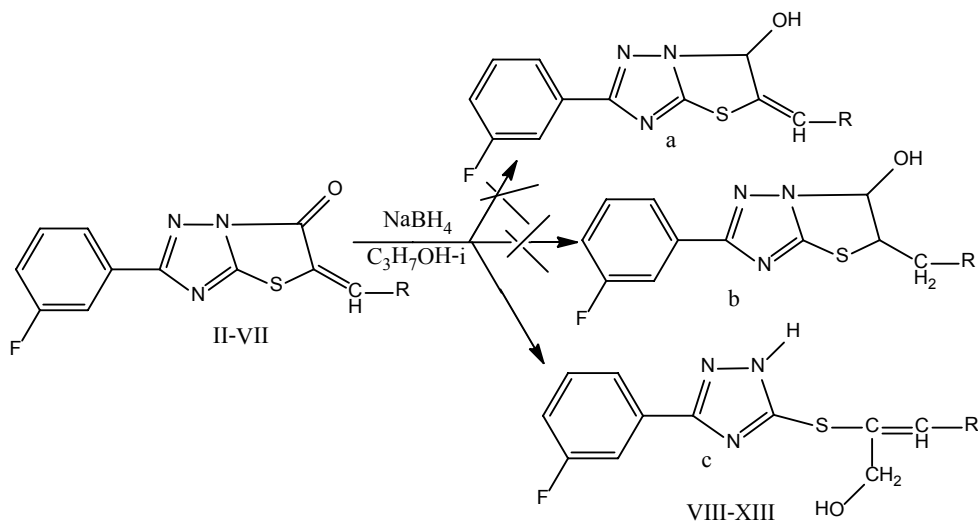
Синтез 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)онів (I–VI)



R=2,4-діетоксифеніл (II), 4-гідроксифеніл (III), 4-хлорфеніл (IV), 3,4-дифторфеніл (V), 2-хлор-6-фторфеніл (VI), фуран-5-іл-3-(4-карбоксіфеніл) (VII).

Схема 2

Відновлення 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)онів



R=2,4-діетоксифеніл, 4-гідроксифеніл, 4-хлорфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, фуран-5-іл-3-(4-карбоксіфеніл).

внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Електронні структури молекул розраховували напівемпіричним методом AM₁ (MOPAC 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей із використанням програми Hyper Chem® 6.0. Хромато-мас-спектри реєстрували на спектрометрі Agilent 6890N/5973N/FID виробництва Agilent Technologies із мікропотоківим перемикачем Діна. Мас-спектральні дослідження синтезованих сполук виконували на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела – 200°C; нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю 30°C/хв. Хроматографію в тонкому шарі сорбенту здійснювали на пластинках силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 або силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254

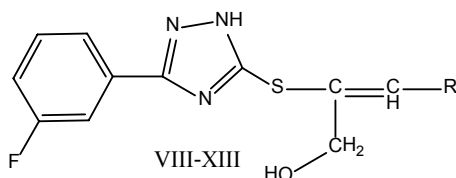
(Махерей-Нагель). Будова сполук при рентгеноструктурних дослідженнях розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL.

Результати та їх обговорення

Виконуючи порівняльний аналіз результатів фізико-хімічних досліджень, слід припустити, що теоретично відновлення 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)-онів (схема 2) відбувається неоднозначно. У зв'язку з тим, що реакцію проводили за наявності потрібного надлишку натрій боргідриду, продуктами перетворення можуть бути різні молекули (a, b, c, схема 2) або їх суміш. Теоретично можна припустити, що відновлення відбувається вибірково, утворюючи не лише структуру a, але і структури b та c (схема 2). Результати аналізу ІЧ- та ПМР-спектрів свідчать, що відновлення кето-групи відбувається повністю (табл. 2, 3).

Таблиця 1

3-Арил-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)-проп-2-ен-1-оли (VII–XII)



№ сполуки	R	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %
VIII	4-хлорфеніл	109-110	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₃ OS	54
IX	4-гідроксифеніл	55-57	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S	61
X	3,4-дифторфеніл	60-62	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₃ OS	48
XI	2-хлор-6-фторфеніл	116-117	C ₁₇ H ₁₂ ClFN ₃ OS	75
XII	2,4-діетоксифеніл	170 _{з розпл.}	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₃ O ₄ S	63
XIII	фуран-5-іл-3-(4-карбоксифеніл)	200-203	C ₂₂ H ₁₆ FNO ₄ S	51

Таблиця 2

¹H-NMR-спектри синтезованих сполук

№ сполуки	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ δ ppm)
XI	1,36 (t, 6H, 2CH ₃), 3,69 (s, 1H, OH), 4,23 (m, 6H, -CH ₂ -), 6,58 (m, 2H, Ar-H, 1H, -CH-), 7,22 (m, 1H, Ar-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 8,05 (d, 1H, Ar-H), 13,80 (s, 1H, NH)
VIII	3,65 (s, 1H, OH), 4,20 (s, 2H, -CH ₂ -), 5,35 (s, 1H, OH), 6,32 (s, 1H, -CH-), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 7,20 (m, 1H, Ar-H), 7,54 (m, 2H, Ar-H), 8,09 (d, 1H, Ar-H), 13,42 (s, 1H, NH)
VII	3,60 (s, 1H, OH), 4,24 (s, 2H, -CH ₂ -), 6,38 (s, 1H, -CH-), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 7,17 (m, 1H, Ar-H), 7,51 (m, 4H, Ar-H), 7,68 (d, 2H, Ar-H), 8,03 (d, 1H, Ar-H), 13,51 (s, 1H, NH)
IX	3,62 (s, 1H, OH), 4,21 (s, 2H, -CH ₂ -), 6,31 (s, 1H, -CH-), 6,94 (m, 1H, Ar-H), 7,12 (m, 2H, Ar-H), 7,49 (m, 3H, Ar-H), 7,68 (d, 2H, Ar-H), 8,01 (d, 1H, Ar-H), 13,46 (s, 1H, NH)
XII	3,64 (s, 1H, OH), 4,25 (s, 1H, -CH ₂ -), 6,32 (s, 1H, -CH-), 6,69 (s, 1H, Fur-H), 7,34 (m, 3H, Ar-H), 7,65 (s, 1H, Fur-H), 7,89 (d, 2H, Ar-H), 8,18 (m, 3H, Ar-H), 13,47 (s, 1H, NH)
X	3,68 (s, 1H, OH), 4,27 (s, 2H, -CH ₂ -), 6,51 (s, 1H, -CH-), 7,14 (m, 4H, Ar-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 8,01 (d, 1H, Ar-H), 13,59 (s, 1H, NH)

Таблиця 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	ν _{C=CH}	ν _{C-S}	ν _{OH}	ν _{Ar}
XI	3040	702	1070	1559
VIII	3033	700	1066	1521
VII	3039	695	1034	1536
IX	3010	689	1051	1590
XII	3022	697	1047	1584
X	3014	699	1054	1564

Так, у ^1H ЯМР-спектрі сполуки (VII) наявні сигнали протонів гідроксогрупи, які фіксуються у вигляді синглету, метиленової групи та метинової групи, що реєструються у вигляді синглетів при 4,21 (2H) та 6,38 (1H) відповідно, ароматичних протонів, котрі фіксуються у вигляді дублетів при 6,68 м.ч. (2H), 7,68 м.ч. (2H), 8,03 м.ч. (1H), та мультиплетів при 7,17 м.ч. (1H), 7,51 м.ч. (2H) та $-\text{NH}$ групи при 13,51 м.ч. (1H).

В ІЧ спектрі сполуки VII виявили смуги поглинання $\text{C}=\text{N}$ -груп (3039 см^{-1}), $-\text{C}-\text{S}$ - групи (695 см^{-1}) та смуга поглинання вільної $-\text{OH}$ групи зі значенням 1034 см^{-1} . Ця сполука додатково характеризується смугою поглинання ковалентно зв'язаного атома Хлору при фенільному замісникові зі значенням 723 см^{-1} .

Остаточна будова продуктів відновлення підтверджена результатами рентгеноструктурного аналізу. Метафторфенільний замісник (рис. 1) упорядкований за двома положеннями (A і B) із заселеністю A:B 80:20% унаслідок обертання навколо зв'язку $\text{C}(1)-\text{C}(12)$ і практично компланарний площині тріазолового циклу (торсійний кут $\text{N}(1)-\text{C}(1)-\text{C}(12)-\text{C}(13)$ $7.2(5)^\circ$).

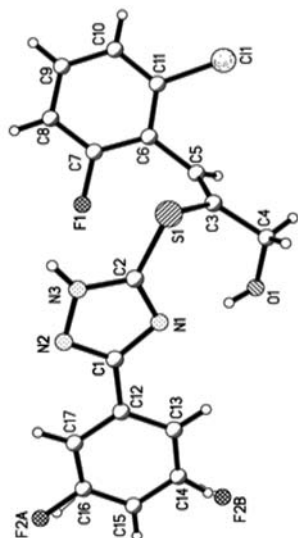


Рис. 1. Молекулярна будова 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)проп-2-ен-1-олу (X).

Можна припустити, що положення замісника додатково стабілізовано атрактивними взаємодіями $\text{H}(17) \dots \text{N}(2)$ 2.62 \AA і $\text{H}(13) \dots \text{N}(1)$ 2.63 \AA (сума вандерваальсових радіусів 2.67 \AA), які некоректно розглядати як внутрішньомолекулярні водневі зв'язки внаслідок занадто малого значення кута $\text{C}-\text{H} \dots \text{N}$ (98° і 100° відповідно). Замісник при атомі Сульфуру знаходиться в $+\text{sc}$ -конформації стосовно ендоциклічного подвійного зв'язку $\text{N}(1)-\text{C}(2)$ (торсійний кут $\text{C}(3)-\text{S}(1)-\text{C}(2)-\text{N}(1)$ $41.1(3)^\circ$) і розгорнутий так, що подвійний зв'язок $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ знаходиться в ортогональному положенні щодо зв'язку $\text{C}(2)-\text{S}(1)$ (торсійний кут $\text{C}(2)-\text{S}(1)-\text{C}(3)-\text{C}(5)$ $97.7(4)^\circ$). Імовірно, такому стану замісника сприяє утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між гідроксильною групою, що розташована ортогонально подвійного зв'язку $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ (торсійний кут $\text{C}(5)-\text{C}(3)-\text{C}(4)-\text{O}(1)$ $-87.2(5)^\circ$) із тріазоловим циклом ($\text{O}(1)-\text{H} \dots \text{N}(1)$ $\text{H} \dots \text{N}$ 1.75 \AA $\text{OH} \dots \text{N}$ 162°). Фтор-хлор-

фенільний замісник при подвійному зв'язку $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ помітно розгорнутий щодо неї (торсійний кут $\text{C}(3)-\text{C}(5)-\text{C}(6)-\text{C}(7)$ $-61.8(7)^\circ$). При цьому між ароматичним циклом і рештою атомів замісника при $\text{C}(2)$ виникає значне стеричне відштовхування, про що свідчать укорочені внутрішньомолекулярні контакти $\text{F}(1) \dots \text{C}(2)$ 2.97 \AA (сума вандерваальсових радіусів 3.11 \AA), $\text{F}(1) \dots \text{S}(1)$ 3.15 \AA (3.24 \AA), $\text{S}(1) \dots \text{C}(7)$ 3.45 \AA (3.55 \AA), $\text{H}(5) \dots \text{Cl}(1)$ 2.95 \AA (3.06 \AA). Можна припустити, що це відштовхування компенсується подовженням зв'язку $\text{S}(1)-\text{C}(3)$ до $1.800(4)\text{ \AA}$ в порівнянні з її середнім значенням 1.751 \AA , скрученістю подвійного зв'язку $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ (торсійний кут $\text{S}(1)-\text{C}(3)-\text{C}(5)-\text{C}(6)$ $10.2(7)^\circ$ і збільшенням валентного кута $\text{C}(3)-\text{C}(5)-\text{C}(6)$ до $129.9(4)^\circ$. У кристалі сполуки X молекули утворюють нескінченні ланцюжки (рис. 2) уздовж кристалографічного напрямку за рахунок утворення міжмолекулярного водневого зв'язку $\text{N}(3)-\text{H} \dots \text{O}(1)$ ($x-1, y, z$) $\text{H} \dots \text{O}$ 1.78 \AA $\text{NH} \dots \text{O}$ 167° . Також у кристалі виявили міжмолекулярний водневий зв'язок $\text{C}(4)-\text{H}(4b) \dots \text{F}(2a)$ ($1+x, y, 1+z$) $\text{H} \dots \text{F}$ 2.44 \AA $\text{CH} \dots \text{F}$ 142° .

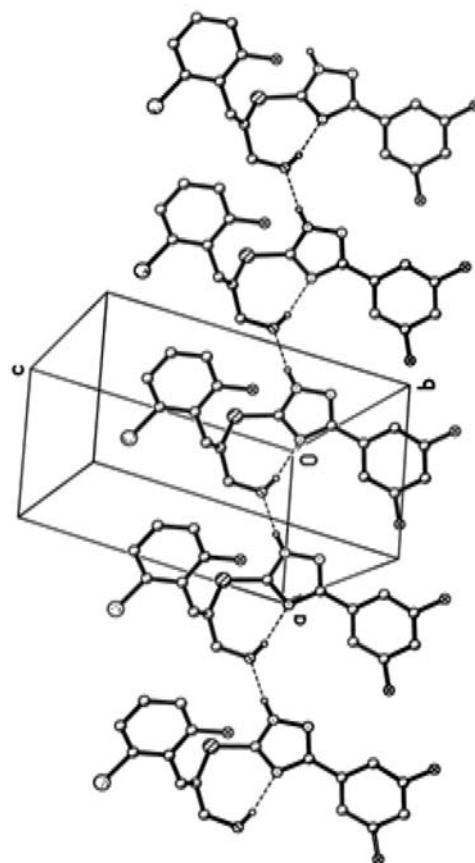


Рис. 2. Упаковка молекул у кристалі 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)проп-2-ен-1-олу (X).

Висновки

Уперше дослідили реакції відновлення 5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)-онів натрій боргідридом. Виявили, що реакція відбувається з руйнуванням фрагмента ядра тіазолу-1,2,4-тріазолу та утворенням відповідних ненасичених спиртів. Будову й індивідуальність молекул, що одержали, довели сучасними фізико-хімічними методами аналізу. Остаточну будову продуктів відновлення підтвердили рентгеноструктурним аналізом.

Список літератури

1. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №1(10). – С. 61–65.
2. Використання похідних 1,2,4-тріазолу з метою вакцинопрофілактики парвовірусної інфекції та чуми у собак / О.В. Іліна, Л.І. Пархоменко, В.В. Парченко та ін. // Сучасні проблеми та шляхи їх вирішення в науці, транспорті, виробництві і навчанні. – Одеса, 2010. – С. 85–92.
3. Вивчення впливу на функції нирок S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Б.П. Зоря // Запорозький медичний журнал. – 2007. – №6. – С. 117–119.
4. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу / І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітко та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2013. – №1(11). – С. 15–17.
5. Нейропротекторна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина, В.В. Парченко, С.В. Павлов та ін. // Запорозький медичний журнал. – 2011. – №13(1). – С. 94–97.
6. Николин Я.В. 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфони в синтезах фторовмісних гетероциклічних сполук : Дис... канд. хім. наук: 02.00.03 / Николин Ярема Володимирович ; НАН України, Інститут органічної хімії. – К., 2002. – 139 арк.
7. Парченко В.В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 42–48.
8. Патент UA 75996, 2012. Похідні 1,2,4-тріазолів, що проявляють анальгетичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.
9. Патент UA 77604, 2013. Похідні 1,2,4-тріазолів, що проявляють актопротекторну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.
10. Пошук біологічно активних сполук серед S-заміщених 5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіону / С.М. Куліш, В.В. Парченко, О.А. Кремзер та ін. // Сьогодні та майбутнє фармації. – Х., 2008. – С. 56.

References

1. Pruhlo, E. S., Bilai, I. M., Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., Hotsulia, A. S., & Hotsulia, T. S. (2010). Antyoksydantna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu pry eksperymentalni hiperlipidemii [Antioxidant activity of some 1,2,4-triazoles derivatives in experimental hyperlipidemia]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 1(10), 61–65. [in Ukrainian].
2. Pina, O. V., Parkhomenko, L. I., Parchenko, V. V., Kaplaushenko, A. H., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2010). Vykorystannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu z metoiu

- vaktsynoprofilaktyky parvovirusnoi infektsii ta chumy u sobak [The use of 1,2,4-triazoles derivatives on dog with the purpose of immunoprophylaxis of parovirus infection and plague]. *Suchasni problemy ta shliakhy yikh vyrishennia v nautsi, transporti, vyrobnytstvi i navchanni*. Odessa. [in Ukrainian].
3. Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., Zoria B. P. (2007). Vyvchennia vplyvu na funktsiiu nyrok S-pokhidnykh 5-(furan-2-il)-4-R1-1,2,4-triazol-3-tioniv [The study of 5-(furfurane-2-il)-4-R1-1,2,4-triazoles-3-thion S-derivates influence on the buds function]. *Zaporozhskij medycinskij zhurnal*, 6, 117–119. [in Ukrainian].
4. Bilai, I. M., Halushko, A. Yu., Hnitko, I. V., Pruhlo, E. S., Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., et al. (2013). Hipolipidemichna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu [The hpolipidemic study of 5-(furfurane-2-il)-4-R1-1,2,4-triazoles-3-thion S-derivates influence on the buds function]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medycnoi nauky i praktyky*, 1(11), 15–17. [in Ukrainian].
5. Shcherbina, R. O., Parchenko, V. V., Pavlov, S. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., & Belienichev, I. F. (2011). Neuroprotektivna aktyvnist S-pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Gypolipidemic activity of some 1,2,4-triazoles derivatives]. *Zaporozhskij medycinskij zhurnal*, 13(1), 94–97. [in Ukrainian].
6. Nikolin E. V. (2002). 1,1-Dyhidropolifloralkilsylfony v syntezyakh fluorvmisnykh heterotsyklichnykh spolk [1,1-Dihydropolyfluoroalkylsulfones in the syntheses of fluorocontaining heterocyclic compounds]. Candidate's thesis. Kyiv. [in Ukrainian].
7. Parchenko, V. V. (2012). Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryhinalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby [New 1,2,4-triazoles S-derivates, as potential original domestic veterinary medications]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 42–48. [in Ukrainian].
8. Knysh, E. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, E. S., Safonov, A. A., Shcherbina, R. O., Odyntsova, V. M., et al. (2012). *Pokhidni 1,2,4-triazoliv, shcho proiavliaiu analhetychnu aktyvnist* [1,2,4-triazoles derivatives, that show analgetic activity]. Patent UA 75996, 2012. [in Ukrainian].
9. Knysh, E. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, E. S., Safonov, A. A., Shcherbina, R. O., Odyntsova, V. M., et al. (2013). *Pokhidna 1,2,4-triazolu, yaka proiavliaie aktoprotektornu aktyvnist* [1,2,4-triazoles derivate, which show actoprotective activity]. Patent UA 77604, 2013. [in Ukrainian].
10. Kulish, S. M., Parchenko, V. V., Kremzer, O. A., Kaplaushenko, A. H., Hotsulia, A. S., Bihdan, O. A., & Kaplaushenko, T. M. (2008). Poshuk biolohichno aktyvnykh spolk sered S-zamishchenykh 5-R-4-R1-1,2,4-triazol-3-tionu [The search of biologically active compounds among 5-R-4-R1-1,2,4-triazol-3-thions S-derivates]. *Sohodennia ta maibutnie farmatsii*. Kharkiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Бігдан О.А., аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: abigdan@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 і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Бигдан А.А., аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорозький государственный медицинский университет, E-mail: abigdan@mail.ru.

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

Кныш Е.Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорозький государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bigdan O.A., Postgraduate of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: abigdan@mail.ru.

Panasenko O.I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh E.G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 21.10.2014 р.



Властивості нових солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот у тесті толерантності до глюкози

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, тест толерантності до глюкози, гіперглікемія.

Нині кожна сьома людина старша за 40 років схильна до порушення толерантності до глюкози. З метою встановлення толерантності до глюкози вперше синтезованих солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот здійснили фармакологічний скринінг впливу на рівень глюкози цих солей у тесті толерантності до глюкози. Встановили деякі закономірності хімічної структури отриманих сполук та їх фармакологічної активності. Зокрема, всі аналізовані солі підвищували рівень глюкози у крові дослідних тварин, найвиразніше – в умовах застосування діетиламонієвої та диетаноламонієвої солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, наявність при N_4 атомі нітрогену метильного замісника призводить до найменш виразного підвищення. Це свідчить про перспективність наступних досліджень одержаних сполук.

Свойства новых солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот в тесте толерантности к глюкозе

В. Н. Одинцова, Е. С. Пругло, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

В наше время каждый седьмой человек старше 40 лет склонен к нарушениям толерантности к глюкозе. С целью установления толерантности к глюкозе впервые синтезированных солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот проведен фармакологический скрининг влияния на уровень глюкозы данных солей в тесте толерантности к глюкозе. Установлены некоторые закономерности химической структуры полученных соединений и их фармакологической активности. Так, все анализируемые соли повышали уровень глюкозы в крови опытных животных, в наибольшей степени – при использовании диетиламониевой и диетаноламониевой солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот, наличие при N_4 атоме азота метильного заместителя обуславливает наименее выраженное повышение. Это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований полученных соединений.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, тест толерантности к глюкозе, гипергликемия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 9–11

Properties of new salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazoles-3-ylthio)acetic acids in the glucose tolerance test

V. M. Odyntsova, Ye. S. Pruhlo, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

Aim. Nowadays, every seventh person over forty years tends to glucose tolerance disturbance. In order to determine glucose tolerance of newly synthesized salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazoles-3-ylthio)acetic acids, pharmacological screening of the influence of corresponding salts on a glucose level in the glucose tolerance test has been carried out.

Methods and results. It was found, that there are some regularities between the chemical structure of the obtained compounds and their pharmacological activity.

Conclusion. This indicates the prospects of further researches of the received compounds.

Key words: Derivatives of 1,2,4-triazole, Glucose Tolerance Test, Hyperglycemia.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 9–11

Одним з інтегральних показників внутрішнього середовища, що показує обмін в організмі вуглеводів, білків і жирів, є концентрація у крові глюкози. Глюкоза є найважливішим компонентом процесів метаболізму людини, а також як джерело енергії для життєдіяльності клітин (зокрема клітин мозку) виконує в організмі пластичні функції. Нормальне функціонування клітин нервової системи, поперечносмугастих і гладких м'язів, для яких глюкоза є найважливішим енергосубстратом, можливе за умови, що приплив до них глюкози відповідатиме енергетичним потребам [1].

Нині кожна сьома людина старша за 40 років схильна до порушення толерантності до глюкози [2,3]. Рівень цукру (глюкози) у крові, або глікемія – одна з найважливіших керованих констант організму, що визначає гомеостаз і показує стан обміну вуглеводів [4,5].

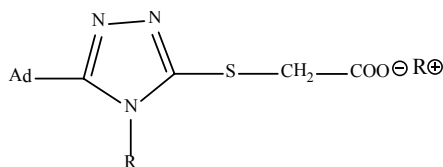
Низький цукор у крові, або гіпоглікемія – небезпечний стан, коли рівень глюкози критично малий. Він знижується в результаті катаболізму, особливо при підвищенні температури, фізичному навантаженні, стресі. Гіпоглікемія не менш небезпечна, ніж високий цукор у крові.

Мета роботи

Фармакологічний скринінг впливу на рівень глюкози у крові дослідних тварин вперше синтезованих солей 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Матеріали і методи дослідження

У таблиці 1 наведені сполуки, що синтезовані на кафедрі токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – професор О.І. Панасенко).



Таблиця 1

№	Шифр	R	R ⁺	Брутто-формула
1.	ОПК-10	C ₆ H ₅	K ⁺	C ₂₀ H ₂₂ KN ₃ O ₂ S
2.	ОПК-11	C ₆ H ₅	NH ₄ ⁺	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
3.	ОПК-19	CH ₃	піперидиній	C ₂₀ H ₃₂ N ₄ O ₂ S
4.	ОПК-16	C ₆ H ₅	диетиламоній	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₂ S
5.	ОПК-15	C ₆ H ₅	диетаноламоній	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₄ S
6.	ОПК-13	C ₆ H ₅	піперидиній	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₃ S
7.	ОПК-12	C ₆ H ₅	морфоліній	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₃ S
8.	ОПК-14	C ₆ H ₅	моноетаноламоній	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ S

Вплив синтезованих солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот на рівень глюкози у крові щурів оцінювали протягом внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) [6], який відтворювали шляхом навантаження тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура. У дослідях використали білих нелінійних щурів масою 160–230 г, котрих поділили на 13 груп по 7 тварин у кожній: 1 – інтактна; 2 – контроль із глікемією (без лікування); 3 – отримувала глібенкламід у дозі 1 мг/кг; тварини 4–13 групи одержували похідні 1,2,4-тріазолу.

Сполуки 1–8 розчиняли у воді, очищеній із розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини, та вводили щурам внутрішньочеревно.

Через 30 хвилин із моменту навантаження визначали вміст глюкози у крові за глюкозооксидазним методом із використанням глюкометра «Accu Chek Active».

Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів установили за допомогою t-критерію Стьюдента. Використали 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$, $p < 0,01$ та $p < 0,001$ [7,8].

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили: сполуки, які вивчили (табл. 1), та препарат порівняння по-різному змінювали рівень глюкози у крові щурів (табл. 2).

Список літератури

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство) / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремниная. – М.: Медицина, 2002. – С. 751.
2. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests / J. Wallach. – Lippincott: Williams & Wilkins, 2000. – P. 1026.

Таблиця 2
Вміст глюкози у крові щурів при ВЧТТГ під впливом похідних 1,2,4-тріазолу (n=7)

№	Сполука/ Група	Доза сполуки, мг/кг	Вміст глюкози у крові, мг/дл	P	Активність відносно контролю, %
	Контроль	-	156,29±9,64*	-	-
	Глібенкламід	1	70,43±3,34	<0,001	-54,94
1.	ОПК-12	305	294,57±7,48*	<0,001	88,48
2.	ОПК-13	291	240,57±3,97*	<0,001	53,93
3.	ОПК-19	242	206,86±2,81*	<0,001	32,36
4.	ОПК-15	263	487,71±5,16*	<0,001	212,07
5.	ОПК-16	308	455,29±6,69*	<0,001	191,32
	Контроль	-	197,14±5,61*		
6.	ОПК-10	209	293,14±7,35*	<0,001	48,70
	Контроль	-	152,29±3,09*		
7.	ОПК-11	312	247,43±2,64*	<0,001	62,48
	Контроль	-	138,57±4,81*		
8.	ОПК-14	320	220,71±11,64*	<0,001	59,28

Примітка: * – результати вірогідні щодо глібенкламїду $p < 0,01$.

Серед досліджуваних солей 2-(5-адамтан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 1–8) не виявили сполук, які б знижували рівень глюкози у крові тварин.

Найвиразніше рівень глюкози підвищувала диетаноламонієва сіль 2-(5-адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 4) – на 212,07% ($p < 0,001$). Підвищення рівня глюкози на 191,32% ($p < 0,001$) спостерігали в диетиламонієвої солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 5). Наявність при N₄ атомі нітрогену метильного замісника призводить до найменш вираженої гіперглікемії у щурів.

Так, найменше рівень глюкози знижувала піперидинієва сіль 2-(5-адамтан-1-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 3) – на 32,36% ($p < 0,001$).

У результаті досліджень встановили певні закономірності хімічної структури та фармакологічної активності.

Висновки

В умовах проведення тесту толерантності до глюкози всі солі, які вивчили, підвищували рівень глюкози у крові дослідних тварин.

Найвиразніше рівень глюкози підвищувався, коли застосовували диетиламонієву та диетаноламонієву солі 2-(5-адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 5, 4).

Наявність при N₄ атомі нітрогену метильного замісника призводить до найменш виразного підвищення рівня глюкози у крові дослідних тварин.

3. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinoma / A.M. Dizon, S. Kowalyk, B.J. Hoogwerf // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106(3). – P. 307–310.
4. Калинин А.П. Инсулинома / А.П. Калинин // Медицинская газета. – 2007. – №45. – С. 8–9.
5. Кравец Е.Б. Неотложная эндокринология / Е.Б. Кравец. – Томск, 2005. – С. 195.

6. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – К. : Морион, 2001. – 408 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
1. Balabolkin, M. I., Klebanova, E. M., & Kreminskaya, V. M. (2002) *Differencialnaya diagnostika i lechenie endokrinnykh zabollevanij (rukovodstvo)*. [Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases]. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Wallach, J. (2000) *Interpretation of diagnostic tests*. Lippincott: Williams & Wilkins.
3. Dizon, A. M., Kowalyk, S., & Hoogwerf, B. J. (1999). Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinoma. *Am. J. Med.*, 106(3), 307–10. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00021-2.
4. Kalinin, A. P. (2007). Insulinoma [Insulinoma]. *Medicinskaya gazeta*, 45, 8–9.
5. Kravec, E. V. (2005) *Ekstrennaya endokrinologiya [Emergency endocrinology]*. Tomsk. [in Russian].
6. Stefanova, A. V. (Ed). (2001) *Metodychni vказivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
7. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in medic-biological researches, using Excel]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
8. Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA [Statistical analysis of medical information. Using packet of the applied programs]*. Moskva: Media Sfera. [in Russian].

Відомості про авторів:

Одинцова В.М., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармакології і ботаніки, Запорізький державний медичний університет, E-mail: odinvera@yandex.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 і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Кныш С.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Одинцова В.Н., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Пругло Е.С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, 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, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Odintsova V.M., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: odinvera@yandex.ru.

Pruglo E.S., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Panasenko O.I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh E.G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 06.10.2014 р.



А. І. Абу Шарк, П. О. Безуглий, Г. О. Бур'ян

Теоретичне обґрунтування базових структур для цілеспрямованого синтезу потенційних спазмолітиків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: парасимпатолітики, хімічний синтез, дослідження, хімічна структура.

Формування базових структур для віртуальних бібліотек є важливим етапом докінгових досліджень, які нині здійснюють для пошуку нових субстанцій. З метою застосування логіко-структурного підходу на стадії планування досліджень проаналізували сучасний асортимент та механізми дії препаратів спазмолітиків відповідно до хімічної будови. Встановили, що найбільш вірогідним механізмом дії амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці, за наявності подібних структурних фрагментів передбачається такий, в основі якого є інгібування фосфодіестерази.

Теоретическое обоснование базовых структур для целенаправленного синтеза потенциальных спазмолитиков

А. И. Абу Шарк, П. А. Безуглый, А. А. Бурьян

Формирование базовых структур для виртуальных библиотек – важный этап докинговых исследований, которые в настоящее время используются при поиске новых веществ. С целью применения логико-структурного подхода на стадии планирования исследований проанализировали современный ассортимент и механизмы действия спазмолитиков в соответствии с химической структурой. Установлено, что наиболее вероятным механизмом действия амидированных производных 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2α]пиримидин-3-карбоновой кислоты, замещенных в пиридиновом кольце, при наличии подобных структурных фрагментов предвидится такой, в основе которого лежит ингибирование фосфодиэстеразы.

Ключевые слова: парасимпатолитики, химический синтез, исследование, химическая структура.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 12–16

Theoretical justification of basic structures for purposeful synthesis of potential antispasmodics

A. I. Abu Shark, P. O. Bezugly, G. O. Burian

Aim. Formation of the basic structures for virtual libraries is an important step during the docking studies, which are currently used in the search of new substances. For the purpose of the logical framework approach use in the planning stages of research we have analyzed the current assortment and mechanisms of action for drugs with spasmolytic action according to their chemical structure.

Results. It has been established that the most probable mechanism of action for amidated derivatives of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2α]pyrimidine-3-carboxylic acid, which are substituted in the pyridine ring, in the presence of similar structural fragments is the base inhibition of PDE.

Key words: Parasympatholytics, Chemical Synthesis, Research, Chemical structure.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 12–16

Нині пошук нових субстанцій для лікування різних захворювань є плановим, що дає можливість заощадити чималі кошти на синтез і первинний скринінг. Широко використовують розрахункові методи, але першим етапом таких досліджень є логіко-структурний аналіз, що базується на вивченні лікарських засобів, які застосовуються в медичній практиці, і створення віртуальних бібліотек із наступним скринінгом *in silico* та вибором найбільш перспективних об'єктів [5,10,12].

Мета роботи

Проаналізувати сучасний асортимент і механізми дії препаратів спазмолітичної дії відповідно до хімічної будови. За результатами дослідження зробити висновки щодо можливого механізму дії для амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці, які є потенційними спазмолітиками.

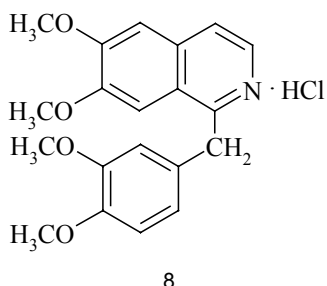
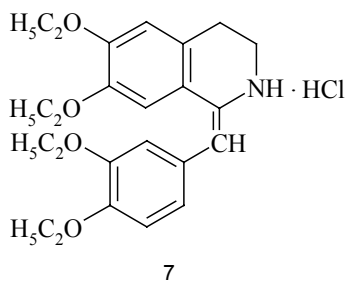
Матеріали і методи дослідження

Спазм є дуже поширеним симптомом, що супроводжує багато патологічних станів. Тому лікарські засоби, що

мають спазмолітичну активність, належать до препаратів, котрі мають широкий попит, їх призначають лікарі різних спеціалізацій [3,4].

Для вибору напряму докінгових досліджень і формування базових структур для віртуальних бібліотек проаналізували сучасний асортимент і механізми дії спазмолітиків. Враховуючи сучасні підходи до класифікації лікарських засобів, залежно від механізмів дії спазмолітичні препарати можна поділити на два основних класи:

- нейротропні спазмолітики. В основі механізму дії препаратів цього класу – порушення нервових імпульсів у вегетативних гангліях або закінченнях вегетативних нервів, що стимулюють гладку мускулатуру;
- міотропні спазмолітики. Дія препаратів, що належать до цього класу, спрямована на біохімічні процеси, які перебігають всередині клітин гладких м'язів. Серед нейротропних спазмолітиків залежно від виду дії розрізняють центральні (із впливом на ЦНС) і периферичні (без впливу на ЦНС).

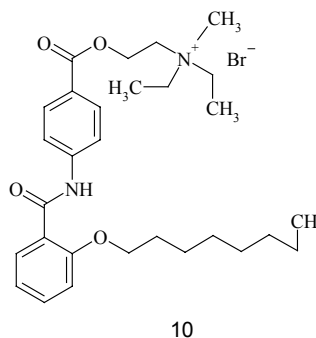
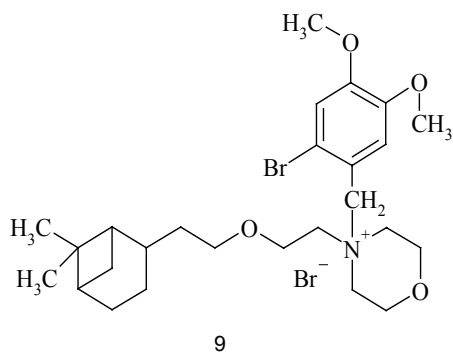


Природно, що першим представником цієї групи був рослинний алкалоїд папаверин.

Вони змінюють внутрішньоклітинну концентрацію циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ), що, у свою чергу, регулюють внутрішньоклітинну концентрацію іонів кальцію. Але ці препарати розрізняються за селективністю і вибірковою дією, в основі чого лежить існування численних ізоферментів ФДЕ в різних видах тканин. Наприклад, оскільки ФДЕ IV представлена у гладком'язових клітинах по всій довжині кишечника, жовчо- та сечовивідних шляхів, то її блокування дротаверином (но-шпа) чинить універсальну спазмолітичну дію, незалежно від ступеня контракції м'яза та причини, що її викликала. Відсутність антихолінергічної активності позитивно позначається на безпеці дротаверину, поширюючи коло осіб, яким препарат може бути призначений, зокрема в педіатричній і геріатричній практиці [3].

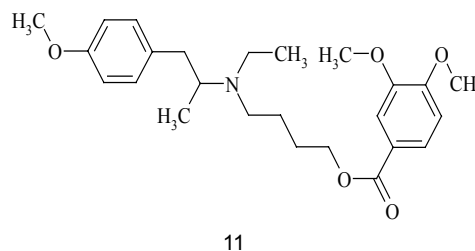
Аналіз хімічної будови дає можливість зробити висновок про доцільність досліджень серед похідних пурину, а також речовин, що містять ізохіноліновий гетероцикл або його структурні аналоги.

Блокатори кальцієвих каналів, що є селективними до ШКТ (пінаверію бромід 9 та отилонію бромід 10), впливають на проходження кальцію в клітину через кальцієві канали.



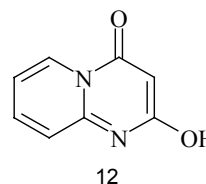
Ці препарати мають вибіркочу дію на ШКТ у результаті низької системної біодоступності (менше ніж 10%), що майже не викликає системних побічних ефектів, характерних для селективних антагоністів кальцію. Усі мають спазмолітичний ефект не тільки у верхніх відділах ШКТ (шлунок, пілоричний сфінктер), біліарній системі (сфінктер Одді), але й ефективно пригнічують перистальтику і спазми товстої кишки. При лікуванні біліарних болів препарати цієї групи не мають значних переваг перед іншими спазмолітиками [3,6,8,9,11,13]. Відзначимо, що ці речовини за хімічною будовою також є солями четвертинних азотистих основ.

Інгібітор натрієвих каналів – мебеверин 11 – впливає на проходження натрію в клітину.



Знижуючи проникність гладком'язових клітин для іонів Na^+ по натрієвих каналах, він сприяє обмеженню входження Na^+ та запобігає наступному за цим м'язовому спазму, що і зумовлює антиспастичний ефект. Мебеверин також блокує наповнення депо позаклітинним Ca^{2+} , чим виявляє властивості антагоніста кальцію й доповнює антиспастичний ефект. Препарат має найбільш вибіркочу дію на ШКТ, тому використовується здебільшого при функціональних захворюваннях ШКТ (невиразкова диспепсія), а також при вторинних спазмах, що зумовлені органічним захворюванням кишечника і жовчовивідних шляхів [3].

При плануванні базових структур враховували структурні особливості найбільш відомих спазмолітиків. Зважаючи на це, як базову обрали структуру піридо[1,2 α]піримідину 12.



Результати та їх обговорення

Функціоналізація віртуальних структур передбачена одержанням амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці [1]. На нашу думку, механізм дії цих сполук як потенційних спазмолітиків відповідно до структури має бути подібним до папаверину (дротаверину). Тому протягом докінгових досліджень розглядатимемо саме цей механізм для порівняння скорингових функцій запланованих речовин і референс-препаратів. Тобто, можна припустити, що за наявності подібних структурних фрагментів найбільш вірогідним механізмом дії є такий, в основі якого є інгібування ФДЕ [2].

Висновки

Проаналізували механізми дії спазмолітичних препаратів відповідно до класифікації та хімічної будови.

Встановили, що за наявності подібних структурних фрагментів найбільш вірогідним механізмом дії амідованих похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти, заміщених у піридиновому кільці, передбачається такий, в основі якого є інгібування ФДЕ.

Перспективи подальших досліджень полягають у застосуванні результатів для формування віртуальних бібліотек протягом докінгових досліджень для порівняння скорингових функцій запланованих речовин і референс-препаратів.

Список літератури

- 4-Гидроксихинолоны-2. 144*. Алкил-, арилалкил- и ариламидамы 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2 α]пиримидин-3-карбоновой кислоты и их диуретические свойства / И.В. Украинец, И.А. Тугабей, Н.Л. Березнякова, В.Н. Кравченко и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – №5. – С. 718–729.
- Абу Шарк А.І. Використання попереднього планування в процесі оптимізації цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин в ряду похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти / А.І. Абу Шарк // Зб. наук. праць співробітн. НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2013. – №22(4). – С. 342–347.
- Пчелинцев М.В. Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии / М.В. Пчелинцев // Лечащий врач. – 2008. – №7. – С. 74–77.
- Chou R. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review / R. Chou, K. Peterson, M. Helfand // Journal of Pain Symptom Management. – 2004. – №28(2). – P. 140–175.
- Discovery of new inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA enzyme using virtual screening and a 3D-pharmacophore-based approach / I. Pauli, R.N. dos Santos, D.C. Rostirolla, L.K. Martinelli et al // J. Chem. Inf. Model. – 2013. – №53(9). – P. 2390–401.
- Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis / M.A. Martínez-Vázquez, G. Vázquez-Elizondo, J.A. González-González, R. Gutiérrez-Udave et al // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2012. – №77(2). – P. 82–90.
- Efficacy and tolerability of two oral hyoscine butylbromide formulations in Chinese patients with recurrent episodes of self-reported gastric or intestinal spasm-like pain / Z. Ge, Y. Yuan, S. Zhang, X. Hou et al. // International journal of clinical pharmacology and therapeutics. – 2011. – №49(3). – P. 198–205.
- Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics) / I.L. Khalif, E.M. Quigley, P.A. Makarchuk, O.V. Golovenko et al. // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2009. – №18(1). – P. 17–22.
- Irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide / G. Boeckstaens, P. Clavé, E.S. Corazziari, J. Tack // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – №8(2). – P. 131–7.
- Kinetics and molecular docking studies of an anti-diabetic complication inhibitor fucosterol from edible brown algae *Eisenia bicyclis* and *Ecklonia stolonifera* / H.A. Jung, M.N. Islam, C.M. Lee, S.H. Oh et al. // Chem. Biol. Interact. – 2013. – №206(1). – P. 55–62.
- L. Nedelcu Efficiency of antispasmodic drugs in the irritable bowel syndrome / L. Nedelcu, A. Balescu // Clujul medical. – 2010. – №83. – P. 21–22.
- Sivashanmugam M. Virtual screening studies reveal linarin as a potential natural inhibitor targeting CDK4 in retinoblastoma / M. Sivashanmugam, C. Raghunath, U. Vetrivel // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2013. – №4(4). – P. 256–64.
- The use of anti-spasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide / E. Forte, M. Pizzoferrato, L. Lopetuso, F. Scadaferri // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2012. – №16(1). – P. 25–37.

References

- Украинец, И. В., Тугабей, И. А., Березнякова, Н. Л., & Кравченко, В. Н., et al. (2008). 4-Gidroksihinolony-2. 144*. Alkil-, arilalkil- i arilamidy 2-gidroksi-4-okso-4N-pirido[1,2 α]pirimidin-3-karbonovoj kisloty i ih diureticheskie svojstva [4-Hydroxyquinolones-2. 144*. Alkyl-, arylalkyl- and arylamides of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2 α]pyrimidine-3-carboxylic acid and their diuretic properties]. *Khimiya geterociklicheskich soedinenij.*, 5, 718–729. [in Latvian].
- Абу Шарк, А. І. (2013). Використання попереднього планування в процесі оптимізації цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин в ряду похідних 2-гідрокси-4-оксо-4Н-піридо[1,2 α]піримідин-3-карбонової кислоти [Using of preliminary planning in the process of optimization for the directed synthesis of biologically active substances in a range of 2-hydroxy-4-oxo-4H-pyrido [1,2 α]pyrimidine-3-carboxylic acid derivatives]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka*, 22(4), 342–347. [in Ukrainian].
- Пчелинцев, М. В. (2008). Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии [Spasmolytics: from clinic pharmacology to pharmacotherapy]. *Lechashchij vrach*, 7, 74–77. [in Russian].
- Chou, R., Peterson, K., & Helfand, M. (2004) Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of Pain Symptom Management*, 28(2), 140–175. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002.
- Pauli, I., dos Santos, R. N., Rostirolla, D. C., Martinelli, L. K., Ducati, R. G., Timmers, L. F. S. M. et al. (2013). Discovery of new inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA enzyme using virtual screening and a 3D-pharmacophore-based approach. *J. Chem. Inf. Model.*, 53(9), 2390–401. doi: 10.1021/ci400202t.
- Martínez-Vázquez, M. A., Vázquez-Elizondo, G., González-González, J. A., & Gutiérrez-Udave, R. (2012). Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review

- and meta-analysis. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 77(2), 82–90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002.
7. Ge, Z., Yuan, Y., Zhang, S., Hou, X., Wang, J., Cai, J., et al. (2011). Efficacy and tolerability of two oral hyoscine butylbromide formulations in Chinese patients with recurrent episodes of self-reported gastric or intestinal spasm-like pain. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 49(3), 198–205. doi: 10.5414/CP201485.
 8. Khalif, I. L., Quigley, E. M., Makarchuk, P. A., Golovenko, O. V., Podmarenkova, L. F., & Dzhanyayev, Y. A. (2009). Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 18(1), 17–22.
 9. Voeckxstaens, G., Clavé, P., Corazziari, E. S., & Tack, J. (2014). Irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 8(2), 131–7. doi: 10.1586/17474124.2014.869477.
 10. Jung H.A., Islam M.N., Lee C.M., Oh S.H., Leec, S., Junge, J. H., Choib, J. S. (2013). Kinetics and molecular docking studies of an anti-diabetic complication inhibitor fucosterol from edible brown algae *Eisenia bicyclis* and *Ecklonia stolonifera*. *Chem. Biol. Interact.*, 206(1), 55–62. doi: 10.1016/j.cbi.2013.08.013.
 11. Nedelcu, L., & Balescu, A. (2010). Efficiency of antispasmodic drugs in the irritable bowel syndrome. *Clujul medical*, 83, 21–22.
 12. Sivashanmugam, M., Raghunath, C., & Vetrivel, U. (2013). Virtual screening studies reveal linarin as a potential natural inhibitor targeting CDK4 in retinoblastoma. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 4(4), 256–64. doi: 10.4103/0976-500X.119711.
 13. Forte, E., Pizzoferrato, M., Lopetuso, L., & Scaldaferrri, F. (2012). The use of anti-spasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: focus on otilonium bromide, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 16(1), 25–37.

Відомості про авторів:

Абу Шарк А.І., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет.
Безуглий П.О., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет.
Бур'ян Г.О., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет,
E-mail: anna_chem@bk.ru.

Сведения об авторах:

Абу Шарк А.И., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет,
Безуглый П.А., д. фарм. н., профессор каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет.
Бурьян А.А., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет,
E-mail: anna_chem@bk.ru.

Information about authors:

Abu Shark A.I., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy.
Bezugly P.O., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy.
Burian G.O., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: anna_chem@bk.ru.

Надійшла в редакцію 07.07.2014 р.



О. В. Вельчинська

Противухлинна активність молекулярних комплексів заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів і бактерійного лектину

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

Ключові слова: піримідин,
противухлинні речовини, лектини.

Один з актуальних напрямів пошуку нових противухлинних засобів – дослідження антиметаболітів піримідинового та пуринового обміну, які є преформованими сполуками в низці біосинтетичних процесів (ДНК, РНК, специфічні білки), гальмуючи пухлинний ріст. З метою одержання нових потенційних противухлинних засобів створили молекулярні комплекси на основі заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів і бактерійного лектину *Bacillus polymyxa*. Встановили, що молекулярні комплекси біс-похідних піримідинів і бактерійного лектину є малотоксичними (ЛД₅₀ від 338 мг/кг до 335 мг/кг) і мають значний противухлинний ефект (до 62,8% на лімфосаркомі Пліса). Це свідчить, що нові молекулярні комплекси є перспективними для наступного вивчення як малотоксичні речовини з високою противухлинною активністю.

Противоопухолевая активность молекулярных комплексов замещенных 1,1-бис-(пириимидин-2,4-дион-1-ил)-2-бромо-2-хлорэтиленов и бактериального лектина

Е. В. Вельчинская

Одно из актуальных направлений поиска новых противоопухолевых средств – исследования антиметаболитов пириимидинового и пуринового обмена, которые являются преформированными соединениями в цепочке биосинтетических процессов (ДНК, РНК, специфические белки), тормозя рост опухоли. С целью получения новых потенциальных противоопухолевых средств созданы молекулярные комплексы на основе замещенных 1,1-бис-(пириимидин-2,4-дион-1-ил)-2-бромо-2-хлорэтиленов и бактериального лектина *Bacillus polymyxa*. Установлено, что молекулярные комплексы бис-производных пириимидинов и бактериального лектина малотоксичны (ЛД₅₀ от 338 мг/кг до 335 мг/кг) и проявляют значительный противоопухолевый эффект (до 62,8% на лимфосаркоме Плиса). Это свидетельствует, что новые молекулярные комплексы перспективны для дальнейшего изучения как малотоксичные вещества с высокой противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: пириимидин, противоопухолевые вещества, лектины.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 17–21

Antitumour activity of molecular complexes 1,1-bis-(pyrimidine-2,4-diono-1-il)-2-bromo-2-chloroethylenes substituted and bacterial lectin

Е. V. Welchinska

Aim. One of the actual direction of new antitumour preparations search is the antimetabolites of pyrimidin's and purin's change investigations which are preformed compounds at the link of biosynthetic processes (DNA, RNA, specific proteins) and brake tumour's growth. With a purpose of new potential antitumour preparation's obtaining molecular complexes on the base of 1,1-bis-(pyrimidine-2,4-diono-1-il)-2-bromo-2-chloroethylenes and bacterial lectin *Bacillus polymyxa* have been produced.

Methods and results. It has been discovered that molecular complexes of bis-derivatives of pyrimidines and bacterial lectin applies low toxic preparations (LD50: from 338 mg/kg to 335 mg/kg) and demonstrates considerable antitumour effect upon to 62,8% on Lymphosarcoma Plisa tumour.

Conclusions. It confirms that new molecular complexes are perspective for the future investigation as substances with low toxicity and high antitumour activity.

Key words: Pyrimidine, Antineoplastic Agents, Lectins.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 17–21

Пошук нових біологічно активних сполук нині здійснюють за двома напрямами: пошук неспецифічних фармакологічних агентів з широким спектром реалізації біологічного ефекту (із невстановленим механізмом дії чи з двома та більше метаболічними шляхами) – неспецифічна дія; пошук високоспецифічних, так званих «малих молекул» із чітко окресленим механізмом дії, впливом на конкретну біологічну мішень (інгібування/активація певного ферменту, рецептора, інтерналізація в конкретну послідовність нуклеотидів тощо) [1–4].

У попередніх дослідженнях показали, що бактерійні лектини цих штамів баціл виявляють виражений і вибір-

ковий противухлинний ефект щодо пухлин різного виду.

Противухлинна активність цих біологічно активних речовин (БАР) та їх вузька вуглеводна специфічність дають можливість використовувати бактерійні лектини як базисні речовини для конструювання медико-біологічних препаратів спрямованої дії [5]. Молекулярні комплекси з прогнозованою біологічною активністю, що утворюються на основі біологічних структур – бактерійних лектинів та гетероциклічної компоненти, – у фаховій літературі не описані. Тому певний інтерес становило створення та дослідження біологічної активності, зокрема противухлинної активності молекулярних

комплексів синтезованих гетероциклічних біс-похідних із бактерійним лектином 102.

Мета роботи

Створення та вивчення протипухлинної дії нових препаратів хіміко-біологічної будови з протипухлинною дією на основі біс-похідних заміщених піримідинів і бактерійного лектину *Vacillus polytuxa*, який характеризується протипухлинною активністю на колі штамів експериментальних пухлин.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – нові біс-похідні, синтезовані на основі заміщених піримідинів та фторотану. Температури плавлення (Т.пл.) отримали на приладі фірми «Buchi» модель В-520. Елементний аналіз (С, Н, N, S) здійснили на приладі Euro EA-3000 фірми EuroVector.

Аналітичну тонкошарову хроматографію (ТШХ) виконали на шарі силікагелю на алюмінієвих пластинах Silufol UV₂₅₄ (5 × 15 см) «Kavalier» (Чеська Республіка) у системі розчинників ацетонітрил – гексан 2:1. Газорідинну хроматографію здійснили на газорідинному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором («Perkin», ФРН); умови вимірювання: колонка із нержавіючої сталі розміром 250 × 4,6 мм із розміром часток 5 мкм; рухома фаза А: 0,1 % (об/об) розчин ортофосфорної кислоти; рухома фаза В: ацетонітрил; детектування за довжини хвилі 266 нм; температура колонки – 40°C; швидкість рухомої фази – 1 мл/хв. Під час хроматографування в названих умовах час утримування 5-флуороурацилу – майже 4,7 хв; натрієвої солі дифенілфосфорної кислоти – близько 7,5 хв (точність ±2 %).

ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрі UR-20 («Charles Ceise Hena», ФРН) у таблетках КВг. Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладах «Bruker WP-200 SY» («Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» («Varian», США) з робочою частотою 132–200 МГц у ДМСО-*d*₆, CDBr₃, CDCl₃, CF₃COOH, D₂O, внутрішній стандарт – ТМС або ГМДС.

Розчинники марки «ч» або «хч» одержували із комерційних джерел; для їх очищення виконували такі процедури: для ацетонітрилу – перегонка над P₂O₅; діетилового естеру – над металевим натрієм; ДМФА, ДМСО, бензолу, піридину, дихлоретану, хлороформу – перегонка в умовах пониженого тиску; інші очищені простою перегонкою.

Для створення молекулярних комплексів біс-похідних піримідинів із бактерійним лектином обрали найбільш активний продуцент позаклітинних лектинів – бактерійний лектин сапрофітного штаму *Vacillus polytuxa* 102 КГУ з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ (лектин 102). Сапрофітна культура *Vacillus polytuxa* 102 КГУ ізольована з ґрунту. Бактерійні клітини відділяли центрифугуванням при 6000 g протягом 20 хв. Лектин отримували зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання амоній сульфатом при насиченні 70% [5].

Основні серії експериментальних досліджень виконали на дорослих білих нелінійних мишах-самцях (маса тіла 17,0±2,0 г та 22,0±2,0 г) та щурах-самцях (маса тіла 160,0±20,0г), яких утримували у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

Утримання та досліди на тваринах здійснили відповідно до вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями». Результати дослідів обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичне опрацювання виконували за методом В.Б. Прозоровського тощо [6]. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук у фаховій літературі не описані, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил (5-ФУ).

Кров і пухлину піддослідного щура-пухлиноносія відбирали через 30 хв після введення сполук у терапевтичній дозі. З крові шляхом центрифугування одержано сироватку, а подрібнену пухлину екстрагували ізоаміловим спиртом та ізотонічним розчином (центрифугування суспензії протягом 40 хв при 8 000 об/хв).

Шлях введення розчинів – внутрішньочеревний. Загальноприйнятим критерієм значення для речовин із протипухлинною активністю є відсоток гальмування росту пухлини – понад 50% [6].

1,1-Біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бromo-2-хлороетилен (I).

Приготування розчину №1. У 20 мл сухого бензену при температурі 60°C перемішують 0,25 г (0,0044 моль) калій гідроксиду і 0,025 г ДБ-18-краун-6 (приблизно 15 хвилин) до утворення на стінках хімічного реактора білого нальоту. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури, краплями додають розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого етеру.

Приготування розчину №2. В окремому хімічному посуді в 40 мл сухого ДМФА при температурі 60°C розчиняють 1,0 г (0,0088 моль) урацилу. Гарячий розчин №2 краплями додають через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 60–80°C протягом однієї години (реакційна суміш каламутніє та під час нагрівання стає червоно-коричневою), фільтрують, охолоджують і відганяють розчинники. Залишок-осад промивають 30 мл суміші діетиловий етер – гексан (1:1), сушать у вакуумі водострунного насоса. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору.

1,1-Біс-(5-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бromo-2-хлороетилен (II) синтезують аналогічно із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу, перемішуючи реакційну суміш, при температурі 80–90°C протягом 6 годин. Синтезована сполука – кристалічний порошок жовтого кольору, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації гідролізує з утворенням вихідного урацилу.

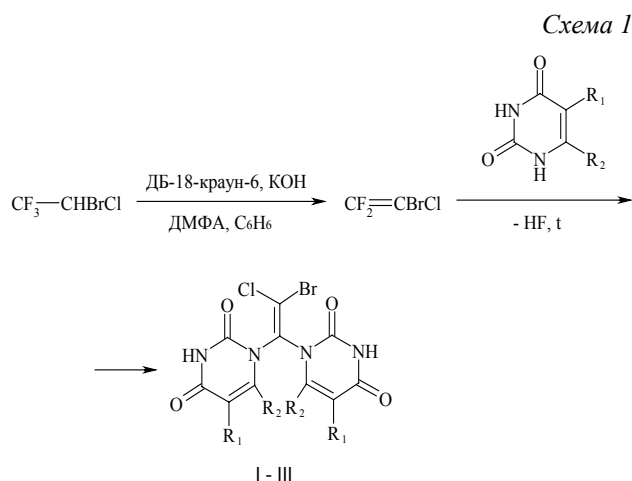
1,1-Біс-(6-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бromo-2-хлороетилен (III) синтезують аналогічно з 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 6-метилурацилу,

перемішуючи реакційну суміш, при температурі 80–90°C протягом 11,5 год. Синтезована сполука – кристалічний порошок кремового кольору, що кристалізується із суміші розчинників етиловий спирт – гексан (1:1).

Результати та їх обговорення

Ми розробили й успішно апробували препаративний метод синтезу нових біс-похідних піримідинів, урацилів із фармакофорною групою C=CBrCl, який полягає у взаємодії нітрогеновмісних гетероциклів з 2-бромо-1,1,1-трифлуоро-2-хлороетаном (фторотаном) у молярному співвідношенні реагентів 2:1, у системі розчинників (ДМФА – бензен) в умовах міжфазного каталізу ДБ-18-краун-6 у лужному середовищі.

У фаховій літературі описаний синтез галогенопохідних аліфатичних сполук із використанням міжфазового каталізу та коло хімічних перетворень молекул урацилу [7,8]. Однак метод синтезу нових галогенопохідних піримідинів, які синтезовані протягом міжфазного каталізу, у фаховій літературі не описано. З використанням наведеної методики синтезували низку заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетиленів I–III (схема 1).



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

Дані елементного аналізу на N синтезованих сполук I–III відповідають обчисленим значенням (табл. 1).

Таблиця 1
Дані елементного аналізу, Т.пл., брутто-формула, практичний вихід сполук I–III

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, N, %	Брутто-формула, М.м.	Вирах., N, %
I	37,5	282–285	15.48	$C_{10}H_6BrClN_4O_4$ 361.54	15.49
II	43	286–289	14.32	$C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ 389.59	14.38
III	36,8	265–268	14.36	$C_{12}H_{10}BrClN_4O_4$ 389.59	14.38

Віднесення сигналів в ІЧ- та 1H -ЯМР-спектрах сполук I–III наведені в таблиці 2.

Таблиця 2
Спектральні характеристики сполук I–III

Сполуки	Дані ІЧ-спектрів: КВг, cm^{-1}	Дані спектрів 1H -ЯМР: ДМСО- D_6 , ТМС, δ , м.ч., J, Гц
I	550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O)	5.42 (2H, д., $2C_{(5)}H$); 7.40 (2H, д., $2C_{(6)}H$); 8.54 (2H, с., $2N_{(3)}H$ in D_2O)
II	515, 550, 690, 850 (C–C1, C–Br); 960–970 (trans –C=C–); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH)	1.71 (6H, д., $J_{H,H}^2 = 5.0$ Гц, $2CH_3$); 7.23 (2H, д., $J_{H,H}^2 = 5.0$ Гц, $2C_{(6)}H$); 10.71 (2H, уш. с., $2N_{(3)}H$)
III	515, 550, 690, 850 (C–C1, C–Br); 960–970 (trans –C=C–); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH)	2.00 (6H, с., $2CH_3$); 5.31 (2H, с., $2C_{(6)}H$); 10.83 (2H, д., $J_{H,H}^4 = 9.6$ Гц, $2N_{(3)}H$)

Синтезовані біс-похідні I–III використали для створення молекулярних комплексів із бактерійним лектином 102 як найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів.

Молекулярні комплекси IV–VI: лектин – гетероциклічне біс-похідне I–III одержували простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1:1 у фізіологічному розчині. Утворення комплексу в такому разі базується на здатності біологічної компоненти – лектинів – адсорбувати на своїй поверхні хімічні речовини, зокрема гетероциклічні молекули (табл. 3).

Таблиця 3
Молекулярні комплекси IV–VI:
лектин 102 – гетероциклічне біс-похідне

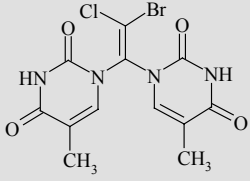
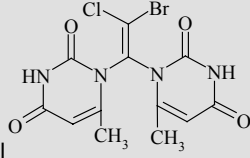
№ комплексу	Склад молекулярного комплексу
IV	лектин 102 – 1, 1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (I)
V	лектин 102 – 1, 1-біс-(5-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (II)
VI	лектин 102 – 1, 1-біс-(6-метилпіримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлороетилен (III)

Молекулярні комплекси гетероциклічних біс-похідних V, VI із бактерійним лектином є малотоксичними речовинами (LD_{50} – між 338 мг/кг та 335 мг/кг). Значення LD_{50} для лектину 102 дорівнює 248 мг/кг. Піддослідні тварини – білі нелінійні миші-самці, вага – $17,0 \pm 2,0$ г та $22,0 \pm 2,0$ г. Препарат порівняння – 5-ФУ (LD_{50} – 375 мг/кг).

Аналізуючи значення LD_{50} лектину 102 і його молекулярних комплексів, виявили закономірності:

- молекулярні комплекси з лектином 102 V, VI менш токсичні, ніж лектин 102;
- у комплексів із менш токсичними гетероциклічними компонентами значення LD_{50} збільшувались (у 1,46–1,5 раза), але їхня токсичність підвищувалась (табл. 4).

Параметри гострої токсичності сполук (II, III, V, VI), лектину 102

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Молекулярний комплекс	LD ₅₀ , мг/кг
 <p>II лектин 102</p>	515 248	V (II + лектин 102)	335
 <p>III лектин 102</p>	495 248	VI (III + лектин 102)	338

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності молекулярних комплексів гетероциклічних біс-похідних із бактерійними лектином 102.

Препаратом порівняння був 5-ФУ [9,10], який є найближчим аналогом за типом дії (прототип) сполук I–III, на їхній основі створено молекулярні комплекси IV–VI. Для порівняння протипухлинної дії молекулярних комплексів IV–VI та 5-ФУ встановили параметри протипухлинної дії останнього: гальмування росту лімфосаркоми Пліса – 55% [9].

Прийнятий критерій значущості для речовини з протипухлинною активністю – гальмування росту пухлини понад 50%. Кількість тварин у досліді – 6. Оцінювання протипухлинної активності отриманих молекулярних комплексів IV–VI виконали за такими показниками: % гальмування росту пухлини; % загибелі піддослідних тварин. Дослідження щодо специфічної протипухлинної активності молекулярних комплексів IV–VI здійснили на моделі експериментального пухлинного росту – лімфосаркома Пліса в дозах 20,0 мг/кг та 24,0 мг/кг. Однак не всі молекулярні комплекси виявили протипухлинну активність на рівні препарату порівняння 5-ФУ (табл. 5).

Виразений протипухлинний ефект із високим % гальмування росту пухлини зареєстрували на лімфосаркомі Пліса у сумішній лектин 102 – біс-похідне 5-метилурацилу V (% гальмування росту пухлини – 62,8%); лектин 102 – біс-похідне 6-метилурацилу VI (% гальмування росту пухлини – 62,5%). Достатньо високий протипухлинний ефект зареєстрували на лімфосаркомі Пліса у комплексі лектин 102 – біс-похідне урацилу IV (% гальмування росту пухлини – 48%), однак він не перевищував відповідне значення препарату-стандарту.

Індекс ефективності молекулярних комплексів IV–VI на лімфосаркомі Пліса – у межах 2,66–5,88.

Пошук протипухлинних засобів на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук із бактерійними лектинами слід вважати перспективним новим напрямом, розвиток якого передбачає можливість одержання нових ліків із вираженою протипухлинною дією.

Висновки

1. З метою отримання ефективних протипухлинних препаратів створили молекулярні комплекси на основі заміщених 1,1-біс-(піримідин-2,4-діон-1-іл)-2-бромо-2-хлоретиленив і найбільш активного на пухлинах продуцента позаклітинних лектинів – бактерійного лектину сапрофітного штаму *Bacillus polymyxa* 102 (лектин 102).

2. Встановили, що молекулярні комплекси біс-похідних піримідинів із бактерійним лектином є малотоксичними речовинами (LD₅₀ – між 338 мг/кг та 335 мг/кг).

3. Виявили, що молекулярні комплекси з лектином 102 менш токсичні, ніж сам лектин 102. Спостерігали також незначне збільшення токсичності комплексів, до складу яких входили менш токсичні гетероциклічні компоненти.

4. Виразений протипухлинний ефект із високим % гальмування росту пухлини зареєстрували на лімфосаркомі Пліса для комплексів лектин 102 – біс-похідне 5-метилурацилу (% гальмування росту пухлини – 62,8%); лектин 102 – біс-похідне 6-метилурацилу (% гальмування росту пухлини – 62,5%).

5. Можна прогнозувати перспективність наступного вивчення протипухлинних засобів на основі комбінацій ряду гетероциклічних сполук із бактерійними лектинами.

Таблиця 5

Протипухлинна активність лектину 102, молекулярних комплексів IV–VI

Молекулярний комплекс	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г		Гальмування росту пухлини, %
		контроль	дослід	
Лімфосаркома Пліса				
IV	24,0	13,9 ± 1,93	7,27 ± 0,09	48,0
V	24,0	13,9 ± 1,93	5,17 ± 0,09	62,8
VI	24,0	13,9 ± 1,93	5,21 ± 0,09	62,5
Лектин 102	20,0	42,0 ± 2,77	21,0 ± 0,18	50,0
5-ФУ (контроль)				55,0

Список літератури

1. Adjei A.A. Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A.A. Adjei // *Clinical Pharmacology*. – 1999. – Vol. 48. – P. 265–277.
2. Anderson N. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons / N. Anderson, J. Lokich // *Cancer*. – 1992. – Vol. 70. – P. 998–1002.
3. Anttila M.I. Pharmacokinetics of fluorouracil after intravenous and oral administration / M.I. Anttila, E.A. Sotaniemi, M.I. Kairaluoma, R.E. Mokka, H.T. Sundquist // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 1983. – Vol. 10. – P. 150–153.
4. Baba H. State of the treatment for gastrointestinal cancer / H. Baba, S. Kohnoe, K. Endo // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2000. – Vol. 27. – P. 1233–1246.
5. Коваленко Э.А. Внеклеточные лектины бактерий / Э.А. Коваленко // *Микробиологический журнал*. – 1990. – Т. 5. – №3. – С. 92–99.
6. 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.
7. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И. Герус, М.Т. Кольчева, Ю.Л. Ягупольский, В.П. Кухарь // *Журнал органической химии*. – 1989. – Т. 25. – С. 2020–2021.
8. Клецкий М.Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М.Е. Клецкий, Е.Б. Цупак, Д.А. Назаров // *Химия гетероциклических соединений*. – 2002. – №8. – С. 1106–1108.
9. Блохин Н.Н. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Н.Н. Блохин, Н.И. Переводчикова. – М. : Медицина, 1984. – С. 15–82.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2006. – 1200 с.

References

1. Adjei, A. A. (1999). Review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Pharmacology*, 48, 265–277. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00010.x.
2. Anderson, N., & Lokich, J. (1992). Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer*, 70, 998–1002.
3. Anttila, M. I., Sotaniemi, E. A., Kairaluoma, M. I., Mokka, R. E., & Sundquist, H. T. (1983). Pharmacokinetics of fluorouracil after intravenous and oral administration. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 10, 150–153.
4. Baba, H., Kohnoe, S., & Endo, K. (2000). State of the treatment for gastrointestinal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 27, 1233–1246.
5. Kovalenko, E. A. (1990). Vnekletochnye lektini bakterij [Extracellular bacterial lectins]. *Mikrobiologicheskij zhurnal*, 5(3), 92–99. [in Ukrainian].
6. Prozorovskij, V. B., Prozorovskij, V. P. & Demchenko, V. M. (1978). Ekspress-metod opredeleniya srednej e'ffektivnosti dozy i ego oshibka [Express-method of middle effective dose determination and its mistake]. *Farmakologiya i toksikologiya*, 41(4), 407–509. [in Russian].
7. Gerus, I. I., Yagupol'skij, Yu. L., & Kukhar', V. P. (1989). 1-Alkoksy(ariloksy)-1,1-diflor-2-chlor-2-brometany [1-Alkoxy(aryloxy)-1,1-difluoro-2-chloro-2-bromoethanes]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 25, 2020–2021. [in Russian].
8. Kleckij, M. E., Cupak, E. B. & Nazarov, D. A. (2002). Struktura i reakcionnaya sposobnost' proizvodnykh uracila [Structure and reactive ability of derivatives of uracile]. *Himiya geterociklicheskih soedinenij*, 8, 1106–1108. [in Latvia].
9. Blokhin, N. N., Perevodchikova, N. I. (1984). *Khimioterapiya opakholevykh zabolevanij* [Chemical therapy of cancer illness]. Moscow: Medicine. [in Russian].
10. Mashkovskij, M. D. (2006). *Lekarstvennye sredstva* [Medical preparations]. Moscow: Novaya volna. [in Russian].

Відомості про автора:

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

Сведения об авторе:

Вельчинская Е.В., д. фарм. н., профессор каф. биоорганической, биологической и фармацевтической химии, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, E-mail: Elena_wwu@ukr.net.

Information about author:

Velchinska E.V., Dr.hab., Professor of Department of Bioorganic, biological and Pharmaceutical Chemistry, Bohomolets National Medical University, E-mail: Elena_wwu@ukr.net.

Надійшла в редакцію 07.07.2014 р.



D. O. Barsuk, S. M. Kovalenko

Synthesis of two isomers of 3-amino-7 α -12 α -dihydroxy-5 β -cholic acid

National University of Pharmacy, Kharkiv

Key words: Cholic Acid, Stereoisomers, 3-amino-7 α -12 α -dihydroxy-5 β -cholic acid.

Aim. With the aim of differences investigation in physical-chemical properties optimized synthesis of the two stereoisomers of 3-amino-7-12-dihydroxycholic acid has been performed.

Methods and results. As the source compound natural cholic acid was used. 3 α -amino-7 α -12 α -dihydroxy-5 β -cholic acid was obtained in high yield and low number of by-products. The yield of 3 β -amino-7 α -12 α -dihydroxy-5 β -cholic acid was low because of steric interference and process needed additional treatment stages. Column chromatography was used for cleaning compounds. The structure was studied and confirmed by NMR method. Significant differences in signals of NMR spectra and physical-chemical properties 3 β -amino-7 α -12 α -dihydroxy-5 β -cholic acid and 3 α -amino-7 α -12 α -dihydroxy-5 β -cholic acid wasn't found or observed.

Синтез двох ізомерів 3-аміно-7 α -12 α -дигідрокси-5 β -холанової кислоти

Д. О. Барсук, С. М. Коваленко

З метою вивчення відмінностей у фізико-хімічних властивостях здійснили оптимізований синтез двох стереоізомерів 3-аміно-7-12-дигідроксихоланової кислоти. Як вихідну сполуку використали природну холеву кислоту. 3 α -аміно-7 α -12 α -дигідрокси-5 β -холанову кислоту отримали з високим виходом і малою кількістю побічних продуктів. Вихід 3 β -аміно-7 α -12 α -дигідрокси-5 β -холанової кислоти низький через стеричні перешкоди та потребував додаткових стадій очистки. Для очистки сполук використали колонкову хроматографію. Будову сполук вивчили методами ПМР. Встановили незначну різницю між сигналами ПМР спектрів і фізико-хімічними властивостями 3 β -аміно-7 α -12 α -дигідрокси-5 β -холанової кислоти та 3 α -аміно-7 α -12 α -дигідрокси-5 β -холанової кислоти.

Ключові слова: холева кислота, стереоізомери, 3-аміно-7 α -12 α -дигідрокси-5 β -холанова кислота.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 22–26

Синтез двух изомеров 3-амино-7 α -12 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты

Д. О. Барсук, С. Н. Коваленко

С целью изучения различий в физико-химических свойствах проведен оптимизированный синтез двух стереоизомеров 3-амино-7-12-дигидроксихолановой кислоты. В качестве исходного вещества использована природная холевая кислота. 3 α -амино-7 α -12 α -дигидрокси-5 β -холановая кислота получена с высоким выходом и низким количеством побочных продуктов. Выход 3 β -амино-7 α -12 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты был низким из-за стерических препятствий и требовал дополнительных стадий очистки. Для очистки соединений использована колоночная хроматография. Строение синтезированных соединений изучено методами ПМР. Установлена незначительная разница в сигналах ПМР спектров и физико-химических свойствах 3 β -амино-7 α -12 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты и 3 α -амино-7 α -12 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты.

Ключевые слова: холевая кислота, стереоизомеры, 3-амино-7 α -12 α -дигидрокси-5 β -холановая кислота.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 22–26

At present analyzing literature we saw strong tendency in revealing methods of synthesis of stereo-compounds. First time researchers noticed feature of bile acids in 1937 when milder reduction with Pt successively converts dehydrocholic acid to 3 α -hydroxy-7,12-diketo-, 3 α ,7 α -dihydroxy-12-keto- and finally to 3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholic acid. The acid obtained in this way is not identical with natural cholic acid, having twofold higher optical rotation and exhibiting different physiological activity [1]. It was first time when difference in physiology activity has been specified. Then searching for potential metabolites of bile acids, Chang et al. synthesized the 3 β - and 12 β -epimers of cholic acid as well as 3 β ,7 α ,12 β -trihydroxy-5 β -cholic acid [2,3]. The 12 β -hydroxy isomer has been obtained by reduction of the 12-keto derivative of cholic acid and its methyl ester with hydrogen in the presence of Raney-nickel.

Cholic acid and its deoxy analogues have been variously

exploited for the construction of synthetic receptors, novel amphiphiles, and scaffolds for the assembly of combinatorial libraries [4-6]. Amino groups can be derivatized rapidly and quantitatively, retain H-bond donor capabilities after acylation, and are highly hydrophilic when protonated. Herein Broderick et al. reported the first synthesis of 3 α ,7 α ,12 α -triamino-5 β -cholic acid, a tris-deoxa-tris-aza analogue of methyl cholate, and the preliminary characterisation of its solution properties at neutral and acidic pH [7]. In particular they highlighted its potential as a “facial amphiphile”, with enforced hydrophobic and hydrophilic surfaces which might confer useful recognition and transport properties in biphasic media. In 1993 other group of scientists have found an antibiotic that has been isolated from shark tissue [8] this compound exhibited antimicrobial activity towards Gram-negative and Gram-positive bacteria and it was designated as squalamine (3 β -N-1-[N[3-(4-aminobutyl)]-1,3-diaminopropane-7 α ,

24S-dihydroxy-5 β -cholestane-24-sulphate. Its structure was similar to 3 α ,7 α ,12 α -triamino-5 β -cholic acid. 3 α ,7 α ,12 α -triamino-5 β -cholic acid with its amphiphilic structure may be applicable to the transport of drugs, particularly those of the anionic type [7]. The three amino groups, directly bound to the steroid skeleton with its functionalized side chain, may allow the synthesis of receptors as well as being useful in combinatorial chemistry. New cationic steroid antibiotics have been prepared by binding tripeptides to a triamino analogue of cholic acid. These compounds were synthesized in the solid phase in an indexed library that was screened for antibacterial activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria [9].

Based on the above analyzed literature we decided to synthesize an α/β -epimers of 3-amino-7,12-dihydroxy-5 β -cholic acid from raw natural cholic acid isolated from chickens gallbladders. They were interesting due to different stereo position as possible differences in pharmacological effects, so it has been tasked to create such stereoisomers at 3 position of Carbon atom in cholic acid and to design the method of synthesis of such epimers. Literature has showed us absence of short suitable and convenient method of synthesis of compounds.

Materials and methods

Synthesis of compound 2 (methylcholate). 30g (73.3 mmol) of cholic acid and 0.5 g (2.9 mmol) of p-toluolsulfoacid dissolved by heating in 300 ml of methanol. The reaction mixture was mixed at $t = 50-60^{\circ}\text{C}$ for 48 hours, then was cooled, diluted with 400-500 ml of water and extracted with three portions of (300 ml) methylene chloride. Portions were united and evaporated under reduced pressure.

Synthesis of methyl 3-mesyl-7,12-dihydroxycholanate 3. 24.8 g (58.6 mmol) of compound 2 dissolved in chilled ice water in 200 ml of methylene chloride and then 18.6ml (0.134 mol) triethylamine was added to solution. Then to the reaction mixture with stirring and cooling solution of 6.57 ml (85.2 mmol) mezylchloride in 100 ml methylene chloride was added dropwise; by adding the total volume over 40 min. The reaction mixture was mixed another 1 h. Then was washed with water and aqueous sodium bicarbonate solution, the organic layer was separated and evaporated under reduced pressure.

Synthesis of methyl 3-azido-7,12-dihydroxycholanate 4. 25.2 g (50.3 mmol) of compound 3 dissolved in 150 ml of dimethylformamide. Then 11.5 g (0.177 mol) of sodium azide was added to the solution, and the reaction mixture was mixed at $t = 85-95^{\circ}\text{C}$ for 12 hours. Then the reaction mixture was diluted with 300 ml of water, extracted with three portions of 200 ml of methylene chloride; organic extracts were combined, washed by 5 portions of 150-200 ml water (to get rid of residual dimethylformamide) and evaporated under reduced pressure.

Synthesis of methyl ester of 3 β -azido-7,12-dihydroxycholic acid 7. 26.4 g (67 mmol) of methyl ester of cholic acid 2 and 26.4g (100.8 mmol) of P(Ph)₃ dissolved in 300 ml of tetrahydrofuran cooling by an ice bath. After

complete dissolution 19,9 ml (100.5 mmol) of diisopropyl ether azodicarbonic acid (DEAD) was added dropwise to the mixture; after 15 min. 12.9 g (87.2 mmol) of azide of nicotinic acid was added to the mixture. The mixture was mixed at room temperature until disappearance of the starting material on TLC (eluent - 3% isopropyl alcohol in CHCl₃). The reaction took about half an hour. Then the reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂; organic extracts were combined, evaporated under reduced pressure. The achievement of complete drying is not needed, because the resulting azide may be subject to decay, and the remainder of the solvent (tetrahydrofuran) don't interfere with the implementation of the next stage.

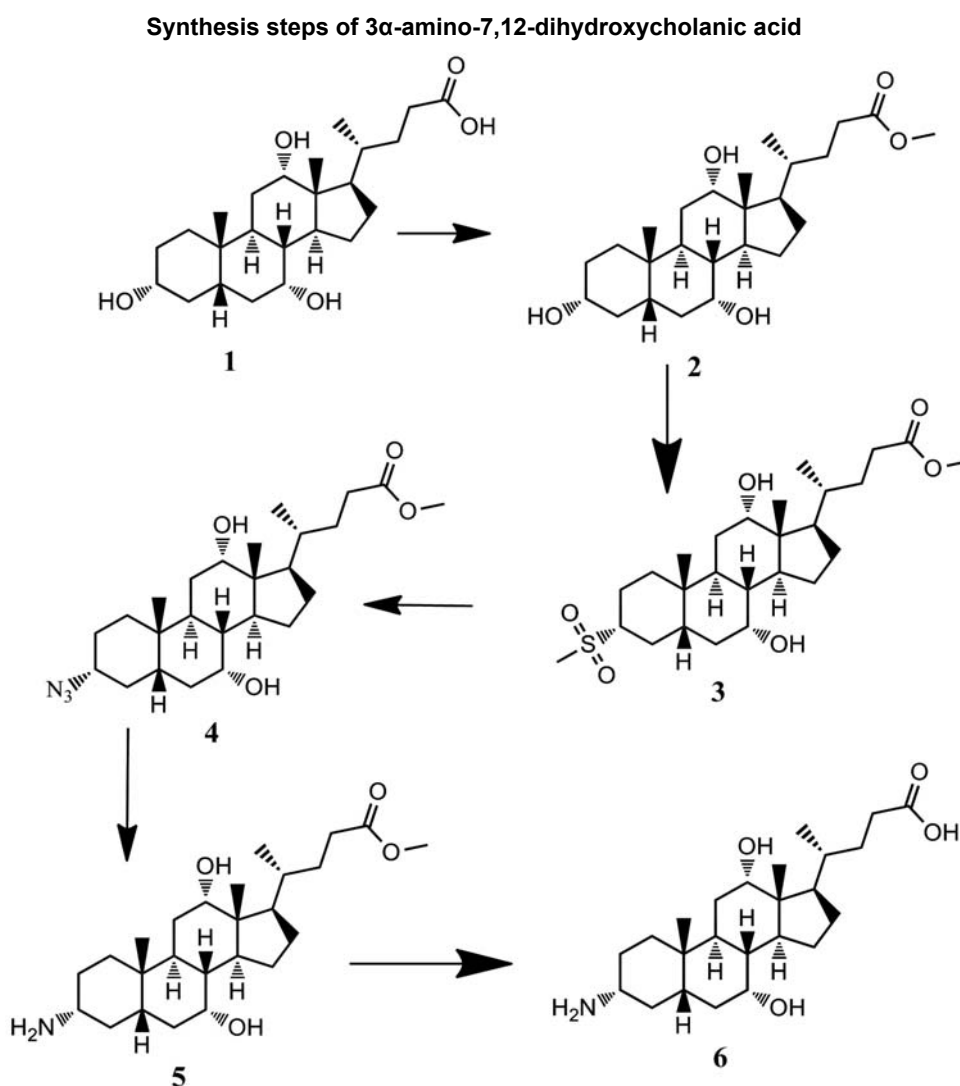
Synthesis of 3 α and 3 β -amino-7,12-dihydroxycholanate methyl esters 5 and 8. 21.4 g corresponding azide (4 or 7) (46.7 mmol) and 18.4 g of triphenylphosphine (70.2 mmol) was dissolved with stirring in a mixture of 250 ml tetrahydrofuran and 15-20 ml of water. The reaction mixture was mixed 48 hours at room temperature, then was diluted with 350-400 ml of water, extracted with three portions of 200 ml of methylene chloride, the organic extracts were combined and evaporated under reduced pressure.

Synthesis of acids from methyl 3 α and 3 β -amino-7,12-dihydroxycholanates 6, 9 (method of saponification of esters to acids). 0.70 mmol of corresponding ester (5 or 8) and 0.03 g (0.75 mmol) of sodium hydroxide dissolved in a mixture of 10 to 15 ml of water and 30 ml of dioxane. The reaction mixture was heated at $t = 75-85^{\circ}\text{C}$ for 2-3 hours, then diluted with 50 ml of 5% solution of HCl, extracted with two portions of 30 ml of methylene chloride, the organic extracts were consolidated and evaporated under reduced pressure. The reaction was monitored by the method of thin layer chromatography (TLC). As eluent was used mixture consisting of 95% CHCl₃ and 5% isopropyl alcohol.

Results and discussion

During the literature analysis we found an optimal way to perform selective substitution of hydroxyl-group by amino-group [10-12], so we carried out it in a way showed below. Initially, we synthesized methylcholate by reacting cholic acid with methanol in acidic medium (compound 2). General steps are depicted in *schema 1*.

As it was predicted, carboxylic group has undergone this reaction very easily and its purpose was to protect it. This procedure is required because these reagents in sequential synthesis could complicate interactions through the formation of undesirable compounds. First stage is also common for the synthesis of 3 β stereoisomer. During regioselective mesylating of compound 2 we obtained methyl 3-mesyl-7,12-dihydroxycholanate (compound 3). The main problem of using mesylchloride was complicated evaporation as it was drying hardly and tiring and resulting substance was semiliquid. We came to decision of using it in a half raw state. Subsequently it hasn't affected on further results. Later on through consistent interaction with sodium azide (compound 4) and recovery by triphenylphosphine we gain succeed in synthesis of 3 α -amino-7,12-dihydroxycholanate methyl ester



(compound 5). Hydrolysis was performed using standard method by using sodium hydroxide in water/dioxane mixture to synthesize 3 α -amino-7,12-dihydroxycholanolic acid (compound 6). ¹H NMR spectra data of derived substances, yields and the melting points are shown in *table 1*. They were measured at 200MHz in DMSO.

Table 1

Physico-chemical properties and NMR Spectra data of substances in scheme 1

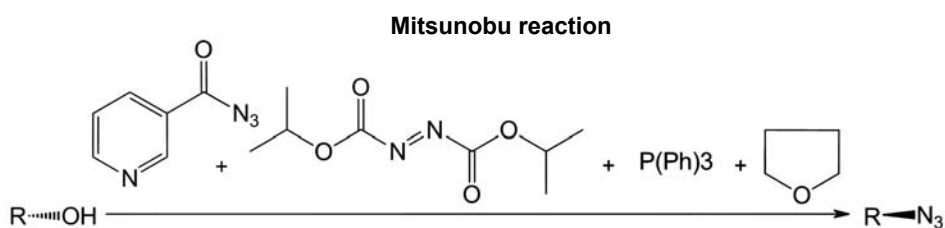
No of compound (name)	Yield	The signals of protons (or characteristic protons) ¹ H NMR of compounds	The melting point, °C
Methyl cholate (2)	86,1%	3OH-3,9; 3,8;3,6	150-155
Methyl 3 α -mesyl-7,12-dihydroxycholanate (3)	85,8%	2OH-3,95; 3,85	100
Methyl 3 α -azide-7,12-dihydroxycholanate (4)	92,8%	2OH-3,95; 3,75	105
Methyl 3 α -amino-7,12-dihydrocholanate(5)	90,1%	2OH-4,0; 3,9 NH2-3,75	150-155
3 α -amino-7,12-dihydroxycholanolic acid (6)	90,1%	2OH-4,0; 3,9 NH2-3,75 carboxylic group - 12.1	150-155

Reactions for the synthesis of β isomer differed by absence of mesylate preparation step and took place in four stages. Instead of a sequential mesylation it was used a Mitsunobu's reaction, and according to literature data concerning the reactivity of groups in bile acids the reaction was to be held at third position of Carbon atom. Source material for synthesis of corresponding methyl ester of 3 β -amino-7,12-dihydroxy-5 β -cholanolic acid by the Mitsunobu's reaction was methyl cholate. And reaction of obtaining β -azide passed in one stage (*schema 2*). It should be noticed that other stages were similar to 3 α -amino-epimer synthesis.

The essence of Mitsunobu's reaction is the transformation of the hydroxyl group into azido group with the change of the optical configuration of the carbon atom, of which this functional group is binded. Then azido group can be recovered to amino through the way shown in *schema 3*.

Method displayed at *schema 3* is used in synthesis of methyl ester of 3 β -amino-7,12-dihydroxycholanolic acid (compound 13) an analog of methyl ester of 3 α -amino-7,12-dihydroxy-5 β -cholanolic acid with the opposite configuration of third carbon atom that carries amino group. *Figure 1*

Schema 2



Schema 3

Synthesis steps of 3 β -amino-7,12-dihydroxycholanolic acid

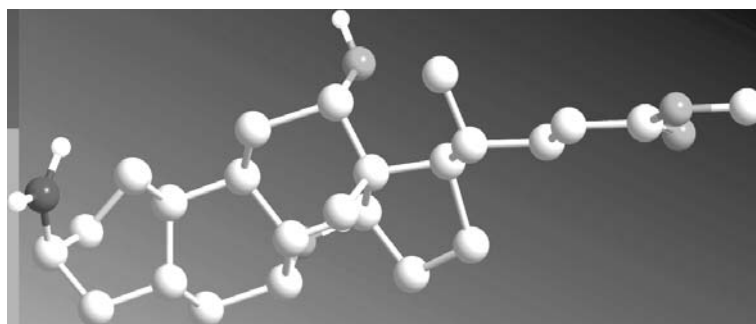
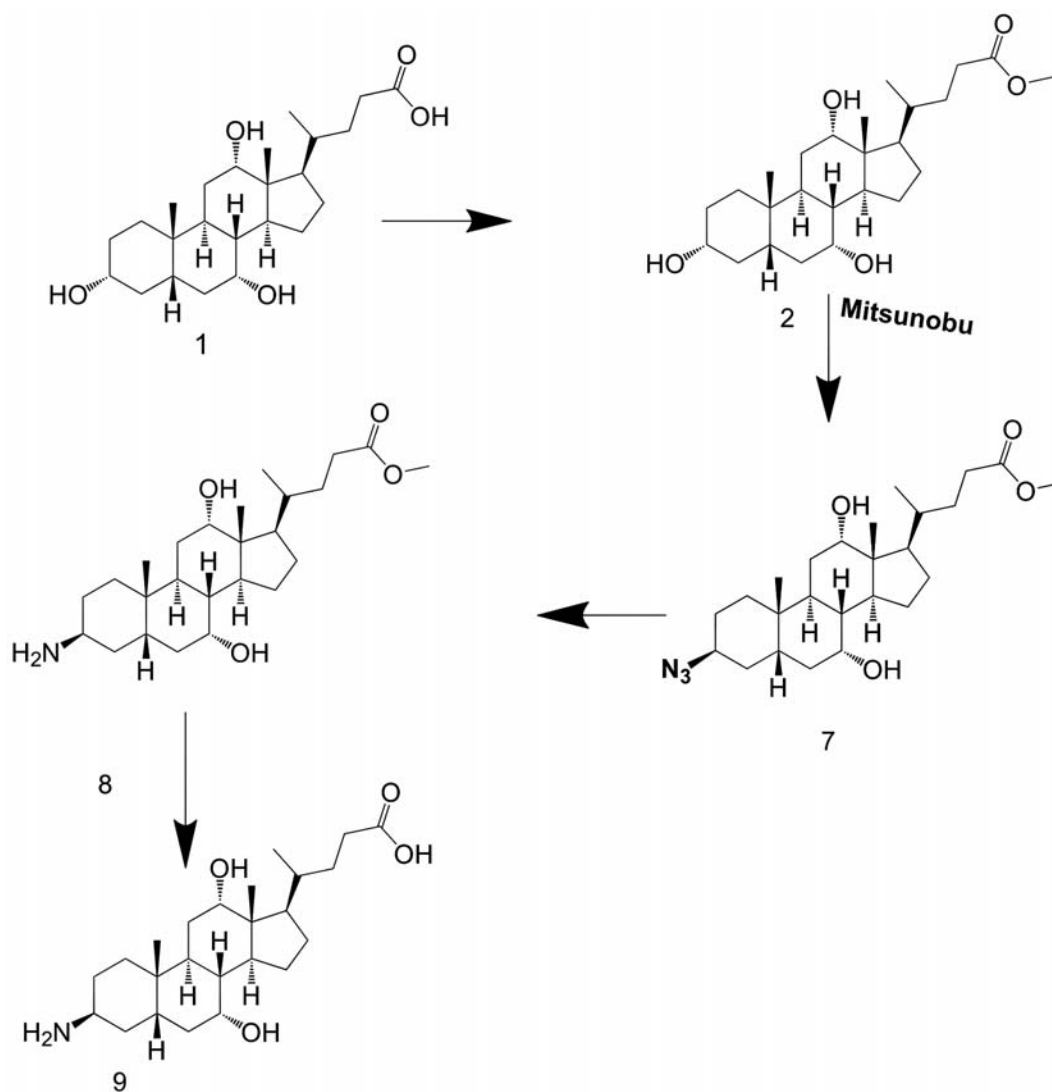


Fig. 1. 3D structure of 3 β -amino-7,12-dihydroxycholanolic acid.

**Physico-chemical properties and NMR Spectra data
of substances in scheme 3**

№ of compound (name)	Yield	The signals of protons (or characteristic protons) ¹ H NMR of compounds	The melting point
Methyl cholate (2)	86,1%	3OH – 3,9; 3,8; 3,6	150–155°C
Methyl 3β-azide-7,12-dihydroxycholanate (7)	-	2OH – 3,95; 3,85	110–130°C
Methyl 3β-amino-7,12-dihydroxycholanate (8)	15,6 %	2OH – 4,0; 3,8. NH ₂ – 3,7	140–145°C
3β-amino-7,12-dihydroxycholanic acid (9)	82,3%	2OH – 4,1 , 3,9 . carboxylic group – 12.0	150–160°C

shows the spatial structure of the β stereoisomer, it was built using «ChemBioOffice ChemBio3D Ultra 12.0».

¹H NMR spectra data of derived substances and yields and the melting points are shown in *table 2*. They were measured at 200 MHz in DMSO.

Methyl 3β-azide-7,12-dihydroxycholanate was not dried due to low stability and the potential opportunity to breakup, and then it was used for the synthesis of amine, so the yield of amine was recalculated towards methyl cholate. It should be noted that all reactions that involve β position passed harder and with the less yield, also it had to carry out purification using column chromatography monitoring end by TLC. Perhaps due to imperfect methods as well as through the characteristic arrangement of atoms in the molecules shown in *fig. 1*. Such problems with the synthesis of α amine didn't crop up, and the yield was great.

In further investigations synthesized compounds 6 and 9 have demonstrated wide spectrum of antibacterial properties towards cultures of aerobic bacteria and fungi. Other physiological activities are being studied now.

Conclusions

The synthesis of α/β 3-amino-7,12-dihydroxycholanic acids has been successfully carried out. We have successfully confirmed their structures and measured their physico-chemical properties. The comparison of properties was held and was observed the difference in properties. The yield of 3β-amino compound is not very significant, due to structural obstacles.

The acids were used in further pharmacological experiments, and it needs to find and to develop other methods of synthesis, perhaps by using microwave waves.

References

- Manta, J. & Lupea, V. (1937) Resynthesis of bile acids. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 19, 1343.
- Chang, F. C., Wood, N. F., & Holton, W. G. (1965) 3β,12β-Dihydroxycholanic Acid. *J. Org. Chem.*, 30(6), 1718–1723. doi: 10.1021/jo1017a004.
- Ebersole, R. C. & Chang, F. C. (1999) Improved synthesis of 12-substituted-5β-cholanes. *J. Org. Chem.*, 38(15), 2713–2715.
- Davis, A. P., Bonar-Law, R. P., Sanders, J. K. M. (1996) Receptors based on cholic acid. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, 4, 257–286.
- Li, Y. & Dias, J. R. (1997) Dimeric and Oligomeric Steroids. *Chem. Rev.*, 97(1), 283–304. doi: 10.1021/cr9600565.
- Perry, J. J. & Williams, R. P. (2009) Anion recognition by tripodal receptors. *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 1793–1794.
- Broderick, S., Davis, A. P., & Williams, R. P. (1998) The «triamino-analogue» of methyl cholate; a facial amphiphile and scaffold with potential for combinatorial and molecular recognition chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 39, 6083–6086. doi 10.1016/S0040-4039(98)01254-4.
- Moore, K. S., Wehrli, S., Roder, H., Rogers, M., Forrest, JN. Jr, McCrimmon, D., & Zasloff, M. (1993) Squalamine: An Aminosterol antibiotic from the shark. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90(4), 1354–1358. doi: 10.1073/pnas.90.4.1354.
- Lawless, L. J., Blackburn, A. G., Ayling, A. J., et. al. (2001) Steroidal guanidines as enantioselective receptors for N-acyl α-amino acids. P. 1. 3α-Guanylated carbamates derived from cholic acid. *Perkin Trans 1.*, 11, 1329–1341.
- Ding, B., Tatofa, U., Orsak, T., Chadwell, M., & Savage, P. B. (2004) Synthesis and Characterization of Peptide-Cationic Steroid Antibiotic Conjugates. *Org. Lett.*, 6(20), 3433–3436. doi: 10.1021/ol048845t.
- Ryu, E.-H., Yan, J., Zhong, Z. & Zhao, Y. (2006) Solvent-Induced Amphiphilic Molecular Baskets: Unimolecular Reversed Micelles with Different Size, Shape, and Flexibility. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(19), 7205–7213. doi: 10.1021/jo0607663.
- Zhao, Y., & Zhong, Z. (2005) Oligomeric Cholates: Amphiphilic Foldamers with Nanometer-Sized Hydrophilic Cavities. *Journal of the American Chemical Society*, 127(50), 17894–17901.

Information about authors:

Barsuk D.O., Postgraduate of Department of Quality Management, National University of Pharmacy, E-mail: ratius@bk.ru.
Kovalenko S.M., D.hab., Professor, Head of the Department of Quality Management, National University of Pharmacy.

Відомості про авторів:

Барсук Д.О., аспірант каф. управління якістю, Національний фармацевтичний університет, E-mail: ratius@bk.ru.
Коваленко С.М., д. хім. н., професор, зав. каф. управління якістю, Національний фармацевтичний університет.

Сведения об авторах:

Барсук Д.О., аспирант каф. управления качеством, Национальный фармацевтический университет, E-mail: ratius@bk.ru.
Коваленко С.Н., д. хим. н., профессор, зав. каф. управления качеством, Национальный фармацевтический университет.

Надійшла в редакцію 24.11.2014 р.



О. Г. Смалюх

Розробка методики ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій м'яти і куркуми в багатокомпонентному лікарському засобі рослинного походження

ПАТ «Галичфарм», м. Львів

Ключові слова:

багатокомпонентний лікарський засіб, ефірна олія, газова хроматографія, ідентифікація, кількісне визначення.

З метою стандартизації багатокомпонентного лікарського засобу, до складу якого входять рослинні екстракти та ефірні олії, розробили методики ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій м'яти та куркуми методом газової хроматографії. Для вибору маркерів для ідентифікації та кількісного визначення здійснили огляд фахової літератури й експериментальні дослідження, на основі яких ідентифікаційними та кількісними маркерами запропонували обрати ментол і турмерони. Дослідили умови пробопідготовки та хроматографування, в результаті етанол 96% обрали оптимальним розчинником; виявили, що ультразвук і центрифугування підвищують ефективність пробопідготовки; отримали найкращі хроматографічні характеристики піків речовин, які визначали, на колонці HP-Innowax, 19091N-133. Запропонували кількісний критерій якості капсул: вміст ментолу – від 2,0 мг до 4,5 мг, вміст турмеронів – від 2,0 мг до 5,0 мг із розрахунку на середню масу вмісту капсули.

Разработка методики идентификации и количественного определения эфирных масел мяты и куркумы в многокомпонентном лекарственном средстве растительного происхождения

О. Г. Смалюх

С целью стандартизации многокомпонентного лекарственного средства, в состав которого входят растительные экстракты и эфирные масла, разработали методики идентификации и количественного определения эфирных масел мяты и куркумы методом газовой хроматографии. Для выбора маркеров для идентификации и количественного определения провели обзор специализированной литературы и экспериментальные исследования, на основе которых идентификационными и количественными маркерами предложили выбрать ментол и турмероны. Исследовали условия пробоподготовки и хроматографирования, в результате которых этанол 96% выбрали оптимальным растворителем; установили, что ультразвук и центрифугирование повышают эффективности пробоподготовки; получили лучшие хроматографические характеристики пиков определяемых веществ на колонке HP-Innowax, 19091N-133. Предложили количественный критерий качества исследуемых капсул: содержание ментола – от 2,0 мг до 4,5 мг, содержание турмеронов – от 2,0 мг до 5,0 мг в расчете на среднюю массу содержимого капсулы.

Ключевые слова: многокомпонентный растительный препарат, эфирные масла, газовая хроматография, количественное определение, идентификация.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 27–31

The development of method for mint and turmeric essential oils identification and quantitative analysis in complex drug

O. G. Smalyukh

Aim. To standardize complex drug, which includes plant extracts and essential oils methods for essential oils of mint and turmeric identification and quantification by gas chromatography have been developed.

Methods and results. Literature review and experimental studies have been conducted in order to select markers for the identification and quantification. After the review menthol and turmeric have been suggested as the identification and quantitative markers. The conditions of sample preparation and chromatography have been investigated, resulting ethanol 96% has been chosen as optimal solvent. It has been established that ultrasound and centrifugation improve the efficiency of sample preparation, and cause better chromatographic characteristics of peaks determined by substances in column HP-Innowax, 19091N-133.

Conclusion. Quantitative criteria have been proposed for investigated capsules: menthol content of 2.0 mg to 4.5 mg turmeric content of 2.0 mg to 5.0 mg, based on the average weight of the capsule contents.

Key words: Drug Combination, Volatile Oils, Gas Chromatography, Analysis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 27–31

Для оцінювання якісних і кількісних характеристик рослинних лікарських засобів (РЛЗ), що містять складний комплекс речовин різних хімічних класів, найбільш придатними є високоселективні хроматографічні методи аналізу, за їхньою допомогою можна одночасно здійснити ідентифікацію і кількісне визначення біологічно активних речовин (БАР) чи маркерів [1].

Мета роботи

Розробити методику ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій м'яти та куркуми в комплексно-

му лікарському засобі у формі капсул, що містить олії м'яти перцевої, куркуми довгої, суміш екстрактів цмину піщаного (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench), нагідок (*Caléndula officinális* L), моркви дикої (*Daucus carota*) та куркуми довгої (*Curcuma longa*).

Матеріали і методи дослідження

Використовували зразки ефірних олій куркуми та м'яти та РЛЗ (у формі капсул), який містить ефірні олії куркуми і м'яти та рослинні екстракти.

Для ідентифікації компонентів ефірних олій ви-

користували газовий хроматограф «6890N» із мас-селективним детектором 5975. Методики ідентифікації та кількісного визначення компонентів ефірних олій розробляли на газовому хроматографі Agilent 6890 N, який пройшов відповідну державну метрологічну атестацію та перевірку, а також має необхідну кваліфікацію.

Використовували спиртові розчини стандартних зразків ментолу (Fluka) та куркуми олії (Sami Labs Limited, Індія). Протягом досліджень використовували реактиви згідно з вимогами ДФУ для відповідних методів аналізу, розчини реактивів готували відповідно до вимог ДФУ [2].

Результати та їх обговорення

Комплексний РЛЗ містить сухий екстракт цмину піщаного квітів, екстракт моркви дикої плодів і нагідок квітів густий, сухий екстракт куркуми довгої й ефірні олії м'яти перцевої та куркуми. У нашій попередній роботі [3] обґрунтували вибір основних груп БАР, за якісним складом і кількісним вмістом яких визначатиметься якість цього РЛЗ.

Якість ефірної олії м'яти як активного фармацевтичного інгредієнта нормується вимогами Європейської фармакопеї (ЄФ), згідно з ними хроматографічний профіль має відповідати таким вимогам: лімонену – від 1,0% до 5,0%, цинеолу – від 3,5% до 14,0%, ментону – від 14,0% до 32,0%, ментофурану – від 1,0% до 9,0%, ізоментону – від 1,5% до 10,0%, ментилацетату – від 2,8% до 10,0%, ізопулеголу – не більше ніж 0,2%, ментолу – від 30,0% до 55,0%, пулегону – не більше ніж 4,0%, карвону – не більше ніж 1,0% [9].

Проаналізували різні зразки ефірної олії м'яти, що застосовуються на виробництві ПАТ «Галичфарм». Вміст ментолу за даними хроматографічних визначень і за результатами розрахунків із використанням стандартного зразка ментолу в різних зразках олії коливається від 45% до 50%, що вказує на відповідність використаних зразків олії м'яти за показником «вміст ментолу» вимогам ЄФ [9].

Отже, враховуючи результати дослідження різних зразків олії м'яти та зважаючи на необхідність її ідентифікації і кількісного визначення у готовому багатокомпонентному РЛЗ, вирішили як її аналітичний маркер обрати ментол.

Ефірна олія куркуми не описана у жодній із провідних фармакопей світу. За даними фахової літератури [6–8], основними компонентами олії куркуми є турмерони: α -турмерон, α -турмерон та β -турмерон. Аналізуючи різні зразки ефірної олії куркуми, встановили, що вміст турмеронів коливається від 55% до 78%: вміст α -турмерону становить від 23% до 29%, α -турмерону – від 20% до 26%, β -турмерону – від 22% до 25%.

Тому для встановлення тотожності РЛЗ щодо наявності куркуми олії, запропоновано ідентифікувати її основні компоненти – турмерони: наявність на хроматограмі піків, α -турмерону, α -турмерону та β -турмерону підтверджує ідентичність олії, а їхній сумарний вміст має відповідати кількісному показнику «вміст турмеронів» у специфікації на олію куркуми.

Компонентний склад ефірної олії куркуми дослідили з використанням стандартного зразка ефірної олії куркуми на газовому хроматографі з мас-селективним детектором. виявили належність хроматографічних піків до основних представників α -, β - і α -турмеронів. На *рис. 1* наведена хроматограма розчину куркуми олії, яку одержали в умовах, що запропоновані в методиці ідентифікації та кількісного визначення ментолу і турмеронів у лікарському засобі.

Дослідження умов пробопідготовки дали змогу запропонувати етанол 96% для вилучення компонентів олії із проби; ультразвукову обробку протягом 5 хв – для підвищення ефективності вилучення з капсульної маси; центрифугування – для покращення осадження видимих твердих частинок і зменшення часу пробопідготовки; використання 1-тридеканолу як внутрішнього стандарту – для підвищення прецизійності вимірювання.

При виборі хроматографічної колонки дослідили характеристики піків ментолу і турмеронів, застосовуючи

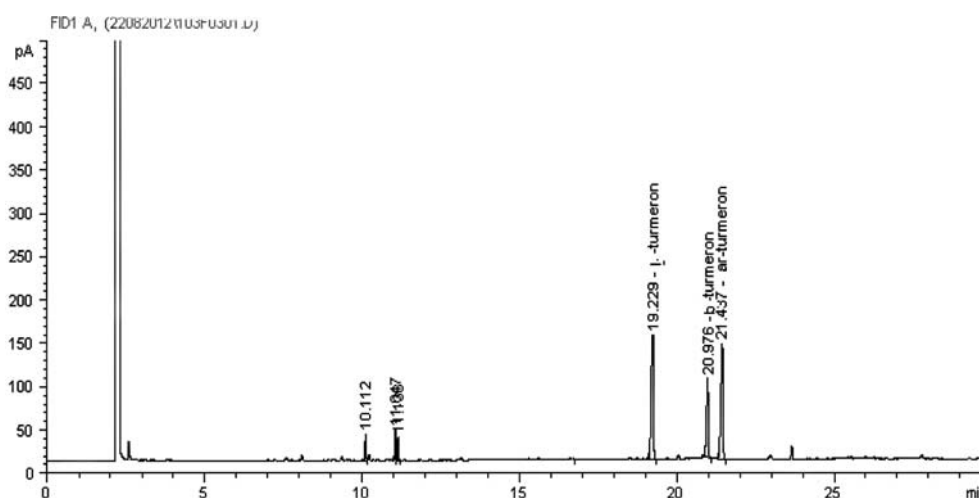


Рис. 1. Хроматограма спиртового розчину олії куркуми в умовах кількісного визначення ефірних олій м'яти перцевої та куркуми.

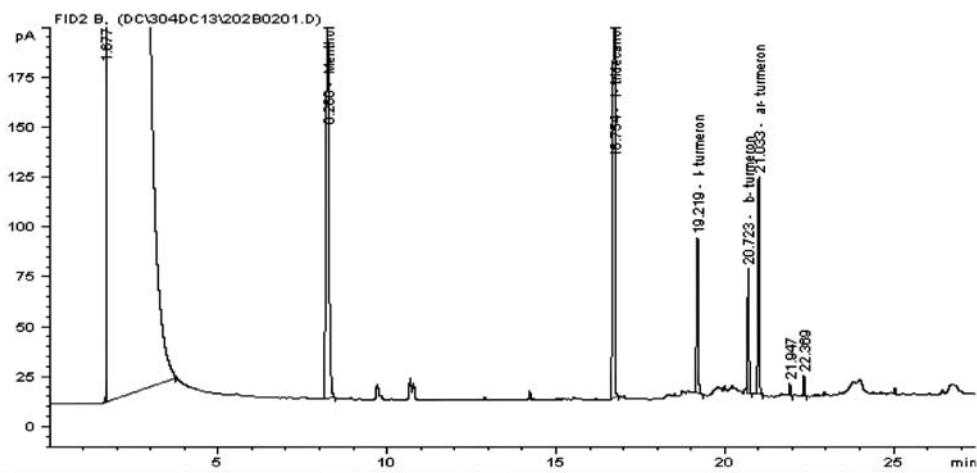


Рис. 2. Хроматограма розчину порівняння в умовах кількісного визначення ефірних олій м'яти перцевої та куркуми.

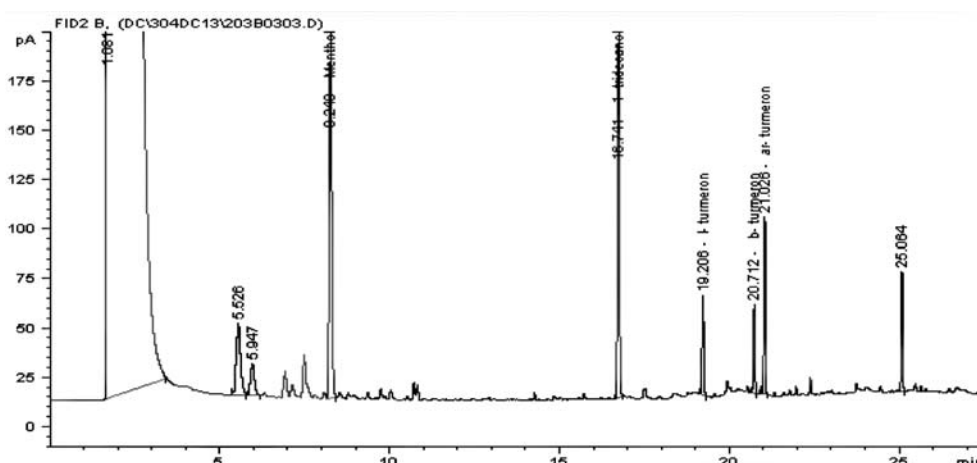


Рис. 3. Хроматограма випробовуваного розчину в умовах кількісного визначення ефірних олій м'яти перцевої та куркуми.

ряд колонок із макрогелом 20000 P, наприклад, DB-WAX, HP-WAX. Найкращі значення коефіцієнтів розділення піків β-турмерону і α-турмерону, Ag-турмерону і β-турмерону, числа теоретичних тарілок, розрахованого за піком ментолу, параметрів придатності хроматографічної системи отримали на колонці фірми Agilent, HP-Innowax, 19091N-133. На рис. 2, 3 наведені хроматограми розчину порівняння і випробовуваного розчину, що одержані згідно з запропонованою методикою з колоною HP-Innowax, 19091N-133.

За результатами хроматографування розчину порівняння розраховали деякі хроматографічні характеристики піків речовин (табл. 1), що вказують на придатність хроматографічної системи [4].

Таблиця 1

Хроматографічні характеристики піків ментолу, α-турмерону, β-турмерону і Ag-турмерону в умовах кількісного визначення

Речовина	Час утримування, хв	Коефіцієнт розділення	Коефіцієнт симетрії	Число теоретичних тарілок
Ментол	8,3	-	1,1	57850
α-турмерон	19,2	3,8	0,9	601587
β-турмерон	20,7			
β-турмерон	20,7	1,6	0,9	984455
Ag-турмерон	21,0			

Ефірні олії м'яти та куркуми пропонуємо ідентифікувати в умовах кількісного визначення за збігом часів утримування основних піків на хроматограмі випробовуваного розчину з часами утримування піків ментолу та 3 турмеронів на хроматограмі розчину порівняння.

Отже, для ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій м'яти перцевої та куркуми пропонуємо таку методику.

Методика ідентифікації та кількісного визначення ментолу та турмеронів у лікарському засобі

Випробовуваний розчин. У центрифужну пробірку зважували 500 мг порошку розтертої капсульної маси, додавали 10 мл етанолу 96% P, інтенсивно струшували протягом 5 хв, витримували в ультразвуковій бані протягом 5 хв і центрифугували зі швидкістю 5000 об/хв протягом 5 хв; надосадову рідину фільтрували в мірну колбу місткістю 25 мл через фільтр «біла стрічка» із 3 г натрію сульфату безводного P, попередньо змоченого етанолом 96% P. Екстракцію повторювали двічі по 6 мл етанолу 96% P у цих же умовах, фільтрати об'єднували. Фільтр із натрій сульфатом промивали 2 мл етанолу 96% P, до отриманого розчину додавали 2,0 мл розчину внутрішнього стандарту, перемішували та доводили до позначки етанолом 96% P.

Розчин порівняння. 72,0 мг СЗ куркуми олії і 45,0 мг СЗ ментолу розчиняли в етанолі 96% Р і доводили об'єм розчину до 50,0 мл тим же розчинником. 5,0 мл отриманого розчину і 2,0 мл розчину внутрішнього стандарту доводили етанолом 96% Р до 25,0 мл, перемішували.

Розчин внутрішнього стандарту. 100,0 мг 1-тридеканолу розчиняли в етанолі 96% Р і доводили об'єм розчину етанолом 96% Р до 50,0 мл.

Контрольний розчин. Етанол 96% Р.

Колонка:

- матеріал: кварц;
- розмір – 30 м × 0,25 мм;
- нерухома фаза – макрогол 20000 Р (товщина шару 0,25 мкм);
- газ-носії: гелій для хроматографії Р;
- лінійна швидкість газу-носія – 1,5 мл/хв;
- поділ потоку – 1 : 1.
- температуру колонки програмували: початкова – 100°C, потім її підвищували зі швидкістю 5°C/хв до 180°C, витримували протягом 5 хв, згодом підвищували температуру до 220°C зі швидкістю 10°C/хв і витримували протягом 3 хв;
- температура блоку вводу проб – 220°C.;
- температура детектора – 250°C.;
- детектор – полум'яно-іонізаційний.

Хроматографували по 1 мкл контрольного розчину, розчину порівняння і випробовуваного розчину.

Порядок виходу піків на хроматограмі розчину порівняння: етанол, ментол, 1-тридеканол, α-турмерон, β-турмерон, Аг-турмерон.

Придатність хроматографічної системи:

- коефіцієнти розділення піків α-турмерону і β-турмерону, Аг-турмерону і β-турмерону, отримані для розчину порівняння, повинні бути не менше ніж 1,0;
- число теоретичних тарілок, що розраховане за піком ментолу на хроматограмі розчину порівняння, має бути не менше ніж 10 000;
- відносне стандартне відхилення, що розраховане за відношенням площ піків ментолу або суми площ α-турмерону, β-турмерону, і Аг-турмерону до площі піку 1-тридеканолу, повинне відповідати вимогам ДФУ.

Вміст ментолу (X) у капсулі в мг розраховують за формулою:

$$X = \frac{B_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 5 \cdot b \cdot P}{B_0 \cdot m_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{B_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{B_0 \cdot m_1 \cdot 1000}$$

де B_1 – середнє значення відношення площі піку ментолу до площі піку 1-тридеканолу (внутрішній стандарт), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

B_0 – середнє значення відношення площі піку ментолу до площі піку 1-тридеканолу (внутрішній стандарт), розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_1 – маса наважки капсульної маси, мг;

m_0 – маса наважки СЗ ментолу, взятої для приготування розчину порівняння, мг;

P – вміст ментолу (зазначений у сертифікаті), у %;

b – середня маса вмісту капсули, мг.

Вміст суми турмеронів (X) в капсулі в мг розраховують за формулою:

$$X = \frac{\sum B_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 5 \cdot b \cdot P}{\sum B_0 \cdot m_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{\sum B_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{\sum B_0 \cdot m_1 \cdot 1000}$$

де $\sum B_1$ – середнє значення відношення суми площ піків Аг-турмерону, α-турмерону і β-турмерону до площі піку 1-тридеканолу (внутрішній стандарт), розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

$\sum B_0$ – середнє значення відношення суми площ піків Аг-турмерону, α-турмерону і β-турмерону до площі піку 1-тридеканолу (внутрішній стандарт), розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки олії куркуми, що взята для приготування розчину порівняння, мг;

m_1 – маса наважки капсульної маси, мг;

P – вміст турмеронів, що вказаний у сертифікаті на СЗ куркуми олії, %;

b – середня маса вмісту капсули, мг.

Для вивчення селективності ідентифікації дослідили поведінку інших компонентів капсули. Встановили, що на хроматограмі розчину плацебо відсутні піки, які за часом утримування збігалися б із піками α-турмерону, β-турмерону, Аг-турмерону, ментолу чи 1-тридеканолу. Отже, інші активні фармацевтичні інгредієнти капсули не впливають на кількісне визначення компонентів ефірних олій м'яти та куркуми, тому запропонована методика є селективною.

У запропонованих умовах проаналізували ефірні олії та капсули, результати визначення компонентів наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Результати визначення ментолу і турмеронів методом газової хроматографії (P = 0,95, n = 5)

Зразок	Вміст, %	
	Ментол	Сума турмеронів
Олія м'яти перцевої	48,2±0,1	-
Олія куркуми	-	58,1±0,1
Зразок	Вміст, мг/капсулу	
Капсули РЛЗ, серія 10612	3,05±0,04	2,78±0,05
Капсули РЛЗ, серія 20612	3,32±0,05	3,75±0,04
Капсули РЛЗ, серія 10113	2,51±0,04	2,64±0,04
Капсули РЛЗ, серія 20113	2,84±0,03	3,40±0,04
Капсули РЛЗ, серія 30513	3,62±0,04	3,41±0,03

Враховуючи результати визначення вмісту ментолу і турмеронів в ефірних оліях і вмісту цих олій у готовому лікарському засобі, а також результати аналізу РЛЗ, запропоновано кількісний критерій якості капсул, які дослідили: вміст ментолу – від 2,0 мг до 4,5 мг, вміст турмеронів – від 2,0 мг до 5,0 мг із розрахунку на середню масу вмісту капсули.

Висновки

1. Дослідили хроматографічні умови ідентифікації та кількісного визначення ефірних олій м'яти і куркуми у багатокомпонентному лікарському засобі рослинного

походження, визначили оптимальні умови пробопідготовки та аналізу методом газової хроматографії. Як ідентифікаційні маркери при встановленні тотожності лікарського засобу запропонували обрати ментол і турмерони.

2. Розробили методики ідентифікації та кількісного визначення ментолу, α -, β - і Ag-турмеронів у лікарському засобі на основі екстрактів та ефірних олій м'яти і куркуми методом газової хроматографії.

Список літератури

1. Сур С.В. Методологія оцінки якості рослинних лікарських засобів на підставі результатів, одержаних за допомогою сучасних аналітичних методів / С.В. Сур // Фармацевтичний журнал. – 2002. – №6. – С. 64–71.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : PIPEГ, 2001. – 556 с.
3. Смалюх О. Стандартизація багатокомпонентного рослинного лікарського засобу / О. Смалюх, С. Сур // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №2(16). – С. 13.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 3. – Х. : PIPEГ, 2009. – 32 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Х. : PIPEГ, 2008. – 85 с.
6. WHO monographs on selected medicinal plants, Rhizoma Curcumae Longae. – Geneva : World Health Organization, 1999.
7. Patent Application Publicatin. Navarro et al. Pub.No.: US 2005/0208157 A1, Pub. Date Sep.22.2005, United States.
8. Quantitative determination of eight components in rhizome (*Jianghuang*) and tuberous root (*Yujin*) of *Curcuma longa* using pressurized liquid extraction and chromatography-mass spectrometry / N.Y. Qin, F.Q. Yang, Y.T. Wang, S.P. Li // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2007. – Vol. 43. – С. 486–492.
9. European Pharmacopoeia 7.0. Peppermint oil, monograph 01/2008:0405 – p. 1214.

References

1. Sur, S. (2002). Metodolohiia otsinky yakosti roslynykh likarskykh zasobiv na pidstavi rezultativ, oderzhanykh za dopomohoiu suchasnykh analitychnykh metodiv [Methodology for evaluating the quality of herbal medicines on the basis of the results obtained by using modern analytical methods]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 6, 64–71. [in Ukrainian].
2. (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* Kharkiv. [in Ukrainian].
3. Smaliukh, O., & Sur, S. (2014) Standartyzatsiia bahatokomponentnoho roslynnoho likarskoho zasobu [Standardization of complex herbal medicine product]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2(16), 13. [in Ukrainian].
4. (2009). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* Kharkiv. [in Ukrainian].
5. (2008). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* Kharkiv. [in Ukrainian].
6. (1999). WHO monographs on selected medicinal plants, Rhizoma Curcumae Longae. Geneva: World Health Organization.
7. (2005). Patent Application Publicatin. Navarro et al. Pub.No.: US 2005/0208157 A1, Pub. Date Sep.22.2005, United States.
8. Qin, N. Y., Yang, F. Q., Wang, Y. T., & Li, S. P. (2007). Quantitative determination of eight components in rhizome (*Jianghuang*) and tuberous root (*Yujin*) of *Curcuma longa* using pressurized liquid extraction and chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43, 486–492. doi: 10.1016/j.jpba.2006.07.034.
9. (2008). European Pharmacopoeia 7.0. Peppermint oil, monograph 01/2008:0405.

Відомості про автора:

Смалюх О.Г., начальник аналітичної лабораторії, дослідний центр ПАТ «Галичфарм», E-mail: osmalyuh@gmail.com.

Сведения об авторе:

Смалюх О.Г., начальник аналитической лаборатории, опытный центр ПАО «Галичфарм», E-mail: osmalyuh@gmail.com.

Information about author:

Smaliuh O.G., Chief of Analytical laboratory, Research Center, AC «Halychpharm», E-mail: osmalyuh@gmail.com.

Надійшла в редакцію 01.12.2014 р.



О. Ю. Миронова, С. О. Васюк

Спектрофотометричне визначення аторвастатину кальцію в таблетках

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: кількісний аналіз, спектрофотометричний аналіз, холестерин, бромкрезол пурпуровий.

Актуальною є розробка методики кількісного визначення лікарських форм спектрофотометрією у видимій області спектра із застосуванням нових кольоро-реагентів (сульфатфалеїнових барвників), які раніше для такого дослідження не використовували. З цією метою розробили методику спектрофотометричного визначення аторвастатину кальцію у видимій області спектра, що ґрунтується на вимірюванні оптичної густини забарвленого продукту реакції аторвастатину кальцію і бромкрезолового пурпурового при довжині хвилі 399 нм в середовищі ацетону. Встановили оптимальні умови кількісного визначення аторвастатину кальцію у складі лікарських форм. Визначили коефіцієнти стехіометричних співвідношень між аторвастатином кальцію і бромкрезоловим пурпуровим. Виконали валідацію розробленої методики за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

Спектрофотометрическое определение аторвастатина кальция в таблетках

А. Ю. Миронова, С. А. Васюк

Актуальна розробка методики кількісного визначення лікарських форм спектрофотометрією у видимій області спектра з використанням нових кольорових реагентів (сульфатфалеїнових барвників), які раніше для даного дослідження не використовували. С цією метою розроблена методика спектрофотометричного визначення аторвастатина кальція у видимій області спектра, заснована на вимірюванні оптичної густини забарвленого продукту реакції аторвастатина кальція і бромкрезолового пурпурового при довжині хвилі 399 нм в середовищі ацетону. Встановлені оптимальні умови кількісного визначення аторвастатина кальція у складі лікарських форм. Визначені коефіцієнти стехіометричних співвідношень між аторвастатином кальція і бромкрезоловим пурпуровим. Проведена валідація розробленої методики за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

Ключевые слова: количественный анализ, спектрофотометрический анализ, холестерин, бромкрезол пурпурный.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 32–35

Spectrophotometric determination of atorvastatin calcium

O. Yu. Myronova, S. O. Vasjuk

Aim. The development of quantitative determination method of dosage form using spectrophotometry in the visible spectrum with new color reagents, namely sulfafalein dyes, which have not been used previously, is an actual direction.

Methods and results. With this aim the method for spectrophotometric determination of atorvastatin calcium in the visible spectrum, which is based on measuring the absorbance of colored reaction product of atorvastatin calcium and bromocresol purple at a wavelength of 399 nm in acetone medium, has been developed. The optimal conditions for the quantitative determination of atorvastatin calcium in composition dosage forms have been detected. Coefficients of stoichiometric relationships between atorvastatin calcium and bromocresol purple have been determined. The validation of the worked out procedure on such validated characteristics as linearity, precision, accuracy and robustness has been carried out.

Key words: Analysis, Spectrophotometry, Cholesterol, Bromocresol Purple.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 32–35

Аторвастатин кальцію – (4-фторфеніл)- β , δ -дигідрокси-(1-метилетил)-3-феніл-4-[(феніламіно) карбоніл]-пірол-1-гептанова кислота (й у вигляді кальцієвої солі) – знижує рівні холестерину і ліпопротеїнів у плазмі крові, інгібуючи 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), а також гальмує синтез холестерину в печінці, збільшуючи число рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, сприяє посиленню захоплення і катаболізму ЛПНЩ, пригнічує їх утворення і число частинок ЛПНЩ. Зменшує рівень холестерину ЛПНЩ у хворих на гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію, яка зазвичай стійка до терапії гіполіпідемічними засобами [1].

У фаховій літературі описані різні методи кількісного визначення аторвастатину в лікарських формах. Серед них найбільш поширена високоефективна рідинна хроматографія [2]. Також деякі вчені рекомендують кількісно визначати аторвастатин кальцію спектроскопією комбінаційного розсіювання, ІЧ-спектроскопією і рентгенівською порошковою дифракцією [3,4]. Незважаючи на безумовні переваги, кожен із цих методів має ряд недоліків. Деякі з них є або недостатньо чутливими, або трудомісткими, або потребують дорогого устаткування. Нині провідну роль у підтвердженні якості ліків відіграють фізико-хімічні методи аналізу, у тому числі абсорбційна спектрофотометрія у видимій області спектра, яка характеризується простотою виконання,

доступністю, точністю та селективністю [5,6]. У зв'язку з цим актуальною є методика кількісного визначення лікарських форм із використанням спектрофотометрії у видимій області спектра і нових кольорореагентів. Такими є сульфатфалеїнові барвники, котрі раніше для такого дослідження не використовували.

Мета роботи

Розробка високочутливої, простої у виконанні й валідної спектрофотометричної методики визначення аторвастатину кальцію в таблетках на основі реакції з бромкрезоловим пурпуровим (БКП).

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – таблетки («Аторис» 0,1 г «KRKA» (Словенія), серія 71111; «Аторвакор» 0,1 г Фармак (Україна), серія 50711; «Торвакард» 0,1 г Zentiva (Чехія), серія 22013; «Атокор» 0,1 г Dr. Reddy's (Індія), серія V300394).

Використали такі реагенти і розчинники: стандартний зразок аторвастатину кальцію (SunPharmaceutical, серія АН-9-46930), БКП (Шосткинський завод хімікативів, партія 47), ацетон (Lab -Scan, Poch Ірландія, партія 4164/11).

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

Загальна методика визначення аторвастатину кальцію. Аліквотну частину аторвастатину (0,00425 г) поміщують в мірну колбу на 10,00 мл, додають 1,00 мл 0,4% розчину БКП в ацетоні та доводять ацетоном до позначки. Оптичну густину вимірюють відносно компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при довжині хвилі 399 нм. Як розчин порівняння використовують 0,017 % розчин робочого стандартного зразка аторвастатину в ацетоні.

Визначення аторвастатину кальцію в таблетках. Точну наважку розтертої таблеткової маси (близько 0,0454 г «Аторис» 0,1 г, близько 0,0504 г «Аторвакор» 0,1 г, близько 0,0433 г «Торвакард», близько 0,0376 г «Атокор» 0,1 г) промивають дистильованою водою та просушують на фільтрі «синя стрічка», потім переносять в мірну колбу на 25,00 мл, додають 1,00 мл метанолу, доводять ацетоном до позначки. З наступних порцій беруть 1,00 мл розчину, переносять у мірну колбу на 10,00 мл, додають 1,00 мл розчину БКП, доводять ацетоном до позначки та аналізують за загальною методикою. Паралельно проводять реакцію з 1,00 мл 0,017 % розчину робочого стандартного зразка аторвастатину кальцію. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за загальноприйнятою формулою.

Результати та їх обговорення

Обираючи розчинник, врахували розчинність аторвастатину кальцію і БКП, а також максимальне значення оптичної густини розчину. Експериментально встановили, що аторвастатин кальцію взаємодіє з БКП у середовищі ацетону з утворенням забарвленого продукту з максимумом світлопоглинання при довжині хвилі 399 нм (рис. 1). Величина молярного коефіцієнта світлопоглинання становить $3,8 \cdot 10^3$, що свідчить про високу чутливість реакції.

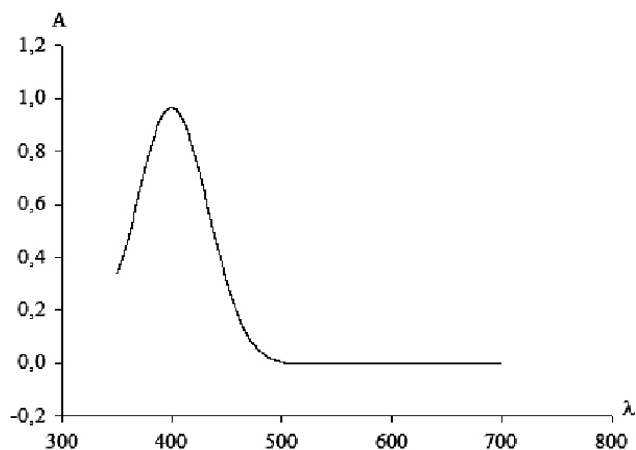


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції аторвастатину кальцію з БКП.

Для визначення співвідношення стехіометричних коефіцієнтів між аторвастатином кальцію і БКП використали метод молярних співвідношень (метод «насичення») і метод безперервних змін (метод ізомолярних серій) [7].

Як видно на рис. 2 і 3, аторвастатин взаємодіє з БКП у співвідношенні 1:1.

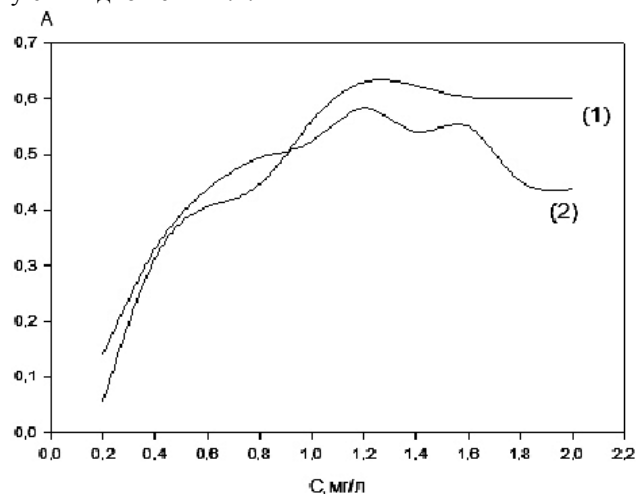


Рис. 2. Криві насичення аторвастатину кальцію при постійній концентрації БКП (1) і БКП при постійній концентрації аторвастатину кальцію (2).

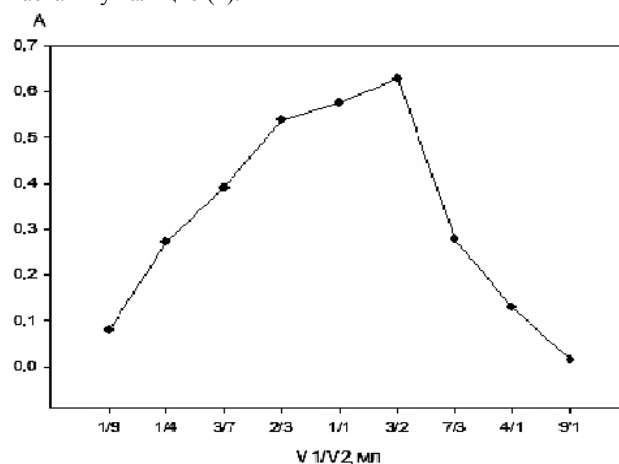


Рис. 3. Графік залежності величини оптичної густини від складу ізомолярного розчину (V_1 – 0,0002 М розчин БКП, V_2 – 0,0002 М розчин аторвастатину кальцію).

Згідно з вимогами Державної Фармакопеї України, методики кількісного визначення лікарських препаратів, які будуть включені в аналітично-нормативну документацію, повинні бути валідовані [8]. Валідація методик кількісного аналізу лікарських препаратів є основною умовою забезпечення надійності результатів аналізу. Тому для перевірки коректності запропонованої методики визначили основні валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність і робасність.

Лінійна залежність оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини знаходиться в межах 1,4–2,0 мг/100 мл. За даними, що отримали, будували графік залежності оптичної густини від концентрації аторвастатину кальцію (рис. 4).

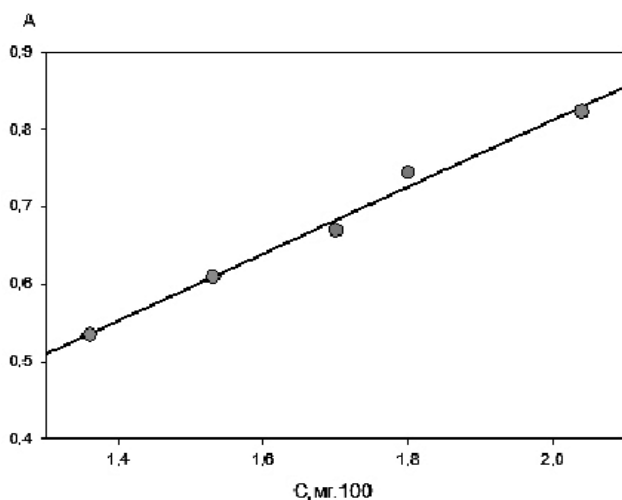


Рис. 4. Графік залежності оптичної густини від концентрації аторвастатину кальцію.

Результати, що опрацьовані методом найменших квадратів, свідчать про лінійність методики в усьому діапазоні її застосування (табл. 1).

Таблиця 1

Показники лінійної залежності

Рівняння лінійної регресії	$Y_i = bX_i + a$
Коефіцієнт кореляції, r	0,9990
Вільний член регресійної прямої, $a \pm (S_a)$	-0,0362 \pm (0,0182)
Тангенс кута нахилу регресійної прямої, $b \pm (S_b)$	0,4194 \pm (0,0106)
Залишкове стандартне відхилення, S_0	0,0057

Прецизійність визначили на рівні збіжності. Тому для кожної з лікарських форм виконали по 9 визначень, що охоплюють діапазон застосування методики (3 концентрації / 3 визначення для кожної). Як видно із таблиці 2, розроблені методики дають можливість отримувати результати зі збіжністю, що достатня для надійного визначення речовини у складі лікарських засобів.

Правильність встановили методом добавок. Як видно із таблиці 3, отримані критерії практичної незначущості для кожної з лікарських форм не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Таблиця 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення аторвастатину кальцію в таблетках

Лікарська форма	$\bar{X}(n=9)$	S	RSD%	Δx
«Аторис», 10 мг	0,0103	$2,6 \cdot 10^{-4}$	0,025	0,047
«Аторвакор», 10 мг	0,0123	$4,0 \cdot 10^{-4}$	0,033	0,061
«Торвакард», 10 мг	0,0103	$2,7 \cdot 10^{-4}$	0,026	0,048
«Атокор», 10 мг	0,0116	$3,9 \cdot 10^{-4}$	0,034	0,061

Таблиця 3

Визначення правильності результатів кількісного визначення аторвастатину кальцію в таблетках

Лікарська форма	Z	RSD %	ΔZ	Z-100	$\delta\%$
«Аторис» 10 мг	100,4	6,24	3,87	0,4	1,02
«Аторвакор» 10 мг	101,6	3,21	1,99	0,6	1,02
«Торвакард» 10 мг	100,1	2,37	1,47	0,1	1,02
«Атокор» 10 мг	100,4	6,23	3,87	0,4	1,02

Робасність аналітичної методики повинна доводити надійність результатів аналізу при невеликих змінах параметрів методики. Оцінювання робасності здійснене на стадії розробки методики шляхом визначення фактора, котрий впливає на величину оптичної густини – кількості доданих реагентів. Встановили, що коливання доданих реагентів у межах 10% від оптимальних не впливає на величину оптичної густини (табл. 4).

Таблиця 4

Визначення робасності аналітичної методики

Кількість доданого реагенту, мл	Відсоток доданого реагенту	Оптична густина
0,90	90	0,6562
0,95	95	0,6670
1,00	100	0,6551
1,05	105	0,6600
1,10	110	0,6655

Висновки

1. Аторвастатин кальцію взаємодіє з БКП при кімнатній температурі в середовищі ацетону. Досліджувана реакція є високочутливою: молярний коефіцієнт поглинання становить $3,8 \cdot 10^3$.

2. Використовуючи методи молярних співвідношень і безперервних змін виявили, що аторвастатин кальцію і БКП реагують у співвідношеннях 1:1.

3. Розробили методику спектрофотометричного кількісного визначення аторвастатину кальцію в таблетках різних виробників.

4. Розроблена методика є валідною за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність і робасність.

Перспективи подальших досліджень. Розроблена методика спектрофотометричного визначення аторвастатину кальцію в таблетках може бути використана в роботі контрольно-аналітичних лабораторій та у відділах технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств.

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М.Д. Машковский. – М., 2000. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2. – 606 с.
2. Skorda D. Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy / D. Skorda, C. Kontoyannis // *Talanta*. – 2008. – Vol. 74. – №4. – P. 1066–1070.
3. Gupta L. Spectroscopic characterization and quantitative determination of atorvastatin calcium impurities by novel HPLC method / L. Gupta // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2012. – Vol. 97. – P. 495–501.
4. Novakova L. HPLC methods for the determination of simvastatin and atorvastatin / L. Novakova, P. Solich // *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2008. – Vol. 27. – №4. – P. 352–367.
5. *British Pharmacopeia*. – Her Majesty's Stationery Office. – London, 2000. – P. 15455.
6. Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. – 5-е изд. – Л. : Химия, 1986. – 432 с.
7. Charles J. Analytical Biochemistry / J. Charles, Jr. Parker // Burnt Mill, Harlow, Essex, England: Longman Scientific & Technical. – 1993. – Vol. 108. – №2. – P. 303–305.
8. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

References

1. Mashkovskij, M. D. (2000). *Lekarstvennye sredstva [Medicines]. (Vol. 2)*. Moscow. [in Russian].
2. Skorda, D., & Kontoyannis, C. (2008). Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy. *Talanta*, 74(4), 1066–1070. doi: 10.1016/j.talanta.2007.07.030.
3. Gupta, L. (2012). Spectroscopic characterization and quantitative determination of atorvastatin calcium impurities by novel HPLC method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 97, 495–501. doi: 10.1016/j.saa.2012.06.037.
4. Novakova, L., & Solich, P. (2008). HPLC methods for the determination of simvastatin and atorvastatin. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27(4), 352–367. doi:10.1016/j.trac.2008.01.013.
5. *British Pharmacopeia*. (2000). London, Her Majesty's Stationery Office.
6. Bulatov, M. I. & Kalinkin I. P. (1986). *Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza [Practical guide to the photometric method of analysis]*. Leningrad: Khimiya. [in Russian].
7. Charles, J., & Parker Jr. (1993). *Analytical biochemistry*. Burnt Mill, Harlow, Essex, England: Longman Scientific & Technical, 108(2), 303–305.
8. (2008). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Ukrainian Pharmacopeia]*. Kharkiv, 2. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Миронова О.Ю., ст. лаборант каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, E-mail: anella_87@mail.ru.

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

Сведения об авторах:

Миронова Е.Ю., ст. лаборант каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: anella_87@mail.ru.

Васюк С.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Mironova E.Yu., senior Assistant of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: anella_87@mail.ru.

Vasiuk S.O., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 06.10.2014 р.



А. О. Донченко, С. О. Васюк, К. П. Портна

Використання 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону для спектрофотометричного визначення ацетилцистеїну в лікарських препаратах

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

спектрофотометрія, ацетилцистеїн, 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон, кількісне визначення, валідація.

Актуальною проблемою сучасного фармацевтичного аналізу є створення ефективних та економічних методик кількісного визначення лікарських речовин. Мета роботи полягала в розробці та валідації нової спектрофотометричної методики кількісного визначення ацетилцистеїну в лікарських формах. Встановили, що ацетилцистеїн реагує із 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном з утворенням забарвленого продукту реакції з максимумом абсорбції при 425 нм. Запропонована методика відповідає вимогам Державної Фармакопеї України щодо методик кількісного аналізу лікарських речовин. Результати дослідження свідчать, що методика є високочувствительною, точною, простою у виконанні та придатною для використання в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських речовин, а також відділах технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств.

Применение 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона для спектрофотометрического определения ацетилцистеина в лекарственных препаратах

А. А. Донченко, С. А. Васюк, Е. П. Портная

Актуальной проблемой современного фармацевтического анализа является создание эффективных и экономичных методик количественного определения лекарственных веществ. Цель работы – разработка и валидация новой спектрофотометрической методики количественного определения ацетилцистеина в лекарственных формах. Установлено, что ацетилцистеин реагирует с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном с образованием окрашенного продукта реакции с максимумом абсорбции при 425 нм. Предложенная методика отвечает требованиям Государственной Фармакопеи Украины, предъявляемым к методикам количественного анализа лекарственных веществ. Результаты исследования показывают, что методика является высокочувствительной, точной, простой в выполнении и пригодной для использования в лабораториях Государственной инспекции по контролю качества лекарственных веществ, а также отделах технического контроля химико-фармацевтических предприятий.

Ключевые слова: спектрофотометрия, ацетилцистеин, 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон, количественное определение, валидация.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 36–39

Spectrophotometric determination of acetylcysteine in pharmaceutical formulations using 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone

A. O. Donchenko, S.O. Vasyuk, K. P. Portna

Creation of effective and economical methods for quantitative determination of drugs is an actual problem of modern pharmaceutical analysis.

The aim of research was the development and validation of spectrophotometric method for acetylcysteine assay in pharmaceutical formulations.

Methods and results. The colored products were quantified spectrophotometrically at 425 nm with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone. The proposed method is valid according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopeia. The results of the study showed that the proposed method is sensitive, simple, accurate and it is suitable for using in laboratories of the State Inspection for Quality Control of Medicines and QCD of the chemical-pharmaceutical enterprises.

Key words: Spectrophotometry, Acetylcysteine, 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, Analysis, Validation Studies.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 36–39

Ацетилцистеїн (N-Ацетил-L-цистеїн) є ацетилованим варіантом амінокислоти L-цистеїну. Використовується у клінічній практиці понад 30 років передусім як муколітичний засіб.

Муколітичний ефект препарату має хімічну природу. Унаслідок вільної сульфгідрильної групи ацетилцистеїн розриває дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів, що призводить до деполімеризації мукопротеїдів і до зменшення в'язкості слизу, та сприяє відхаркуванню й відходженню бронхіального секрету [1].

Крім муколітичної дії, доведена висока антиоксидантна активність ацетилцистеїну, що пов'язана з активацією системи внутрішньоклітинного глутатіону, а це значно

розширює спектр його використання. Препарати ацетилцистеїну призначають для профілактики ускладнень хіміотерапії та променевої терапії злоякісних захворювань, лікування ВІЛ-інфекцій, серцевих захворювань [2].

Для визначення ацетилцистеїну в фармацевтичних препаратах використовують електрохімічні [3], флуориметричні [4], хемілюмінесцентні [5] та високоефективні рідинні хроматографічні (ВЕРХ) методи [6,7].

Британська та Європейська фармакопеї рекомендують зміст основної речовини в субстанції ацетилцистеїну визначати методом йодиметрії, у розчині для ін'єкцій – методом ВЕРХ [8,9]. Фармакопея США описує метод ВЕРХ з УФ-детектором [10]. Деякі з цих методів є до-

волі складними у виконанні або потребують дорогого устаткування. Інші відомі методи характеризуються недостатньою селективністю та чутливістю. Тому актуальним залишається створення нових високочутливих методик кількісного визначення ацетилцистеїну. Саме спектрофотометричний метод аналізу є найширше використовуваним, економічним і доступним методом фармацевтичного аналізу для більшості лабораторій контролю якості.

Мета роботи

Розробка та валідація методики кількісного визначення ацетилцистеїну в лікарських формах на основі реакції з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном.

Матеріали і методи дослідження

Протягом експерименту використали субстанцію ацетилцистеїну; лікарські препарати – порошок для орального розчину «АЦЦ 200» 200 мг (Салютас Фарма ГмбХ, ФРН) серії 50026151, таблетки шипучі «Флуімуцил» 600 мг (Замбон С. П. А., Італія) та «АЦЦ ЛОНГ» 600 мг (Салютас Фарма ГмбХ, ФРН) серії 321284 та ДН2740 відповідно, розчин для ін'єкцій «Флуімуцил» 100 мг/мл (Замбон С. П. А., Італія) серії 28002492.

Як реактив і розчинник використовували 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон та ДМФА кваліфікації «х.ч.а.».

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, водяна баня Memmert WNB 7-45, мірний посуд класу А, кварцові кювети із шаром завтовшки 1 см.

Загальна методика кількісного визначення ацетилцистеїну. 1,00 мл 0,16% стандартного розчину ацетилцистеїну обробляли 0,50 мл 4% розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону, перемішували. Реакційну суміш нагрівали 10 хв на водяній бані за температури 95°C. Після охолодження розчин кількісно переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл і доводили розчином ДМФА до позначки. Оптичну густину вимірювали на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при 425 нм.

Визначення ацетилцистеїну в лікарських формах

Методика кількісного визначення ацетилцистеїну в порошку для орального розчину. Весь вміст пакетика (0,2 г/3,0 г) переносили в мірну колбу на 100,0 мл, доводили розчином ДМФА до позначки, перемішували. Надалі 0,80 мл розчину переносили в мірну колбу на 25,00 мл.

Методика кількісного визначення ацетилцистеїну в шипучих таблетках. Шипучу таблетку, що містить 0,60 г ацетилцистеїну, вміщували в мірну колбу на 500,0 мл, доводили розчином ДМФА до позначки, отриманий розчин фільтрували. 1,40 мл розчину вміщували у мірну колбу на 25,00 мл.

Методика кількісного визначення ацетилцистеїну в розчині для ін'єкцій. 1,00 мл ін'єкційного розчину вміщували в мірну колбу ємністю 100,0 мл та доводили розчином ДМФА до позначки. 1,60 мл розчину переносили в мірну колбу на 25,00 мл.

Надалі розчини обробляли 0,50 мл 4% розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону, нагрівали 10 хв на водяній бані за температури 95°C, охолоджували та доводили розчином ДМФА до позначки. Оптичну густину вимірювали на фоні компенсаційного розчину. Розрахунок здійснили за типовою формулою.

Результати та їх обговорення

Для досягнення високої відтворюваності та правильності результатів спектрофотометричного аналізу велике значення має оптимальний вибір умов проведення аналітичних реакцій: концентрації речовин, що реагували, температури, часу нагрівання, розчинника.

Експериментально встановлено, що реагент взаємодіє з ацетилцистеїном у середовищі ДМФА з утворенням забарвленої сполуки з максимумом абсорбції 425 нм. На рис. 1 наведена залежність оптичної густини розчинів, котрі дослідили, від кількості доданого реагенту.

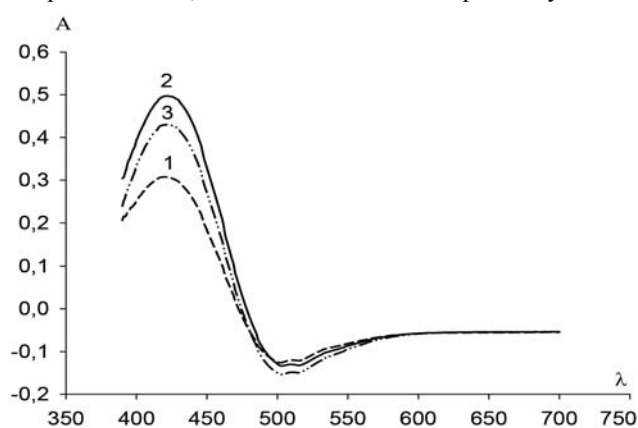


Рис. 1. Залежність оптичної густини від кількості реагенту (1 – 0,50 мл; 2 – 1,00 мл; 3 – 1,50 мл).

Також дослідження вказали на необхідність нагрівання реакційної суміші протягом 10 хв за температури 95°C (рис. 2).

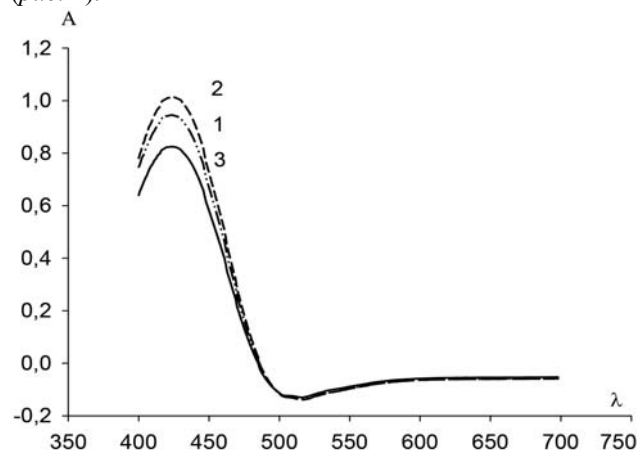


Рис. 2. Залежність оптичної густини від часу нагрівання (1 – 5 хв; 2 – 10 хв; 3 – 15 хв).

Межа виявлення за оптимальних умов становить 0,88 мкг/мл, що свідчить про високу чутливість реакції.

Визначення валідаційних характеристик

Усі аналітичні методики і випробування, що включені в нормативні документи, мають бути валідованими.

Валідацію методики виконали відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ), згідно зі стандартизованою процедурою валідації методом стандарту [11]. Встановили основні валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність, робасність і діапазон застосування.

Лінійність визначали у межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування закону Бера – 4,48–8,40 мг/100мл. За результатами побудували графік залежності оптичної густини від концентрації ацетилцистеїну (рис. 3).

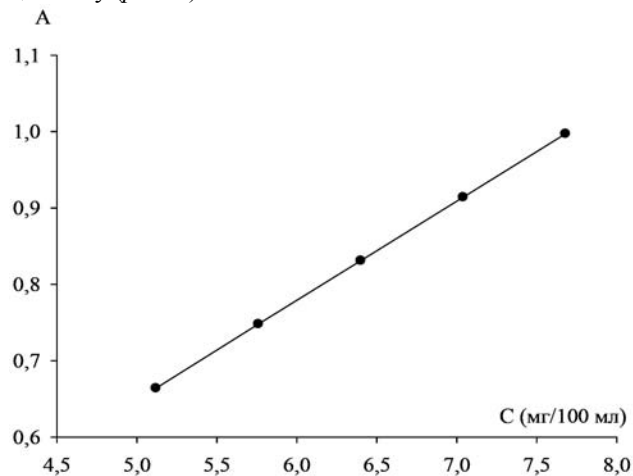


Рис. 3. Графік залежності оптичної густини від концентрації ацетилцистеїну.

Параметри лінійної залежності розраховували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів (табл. 1).

Розраховані числові показники свідчать, що параметри лінійної залежності відповідають усім вимогам ДФУ. Діапазон застосування методики становить 70–130%.

Прецизійність визначена на рівні збіжності. Проаналізували 9 проб, концентрації яких рівномірно розподілені в досліджуваному діапазоні методики (плюс розчин порівняння, концентрація якого близька до номінальної). Згідно з вимогами ДФУ до прецизійності, методика є точною на рівні збіжності, якщо однобічний довірчий інтервал (Δx) не перевищує максимальну припустиму невизначеність аналізу ($\Delta A_s\%$). Дані, що наведені в таблиці 2, свідчать про точність розробленої методики.

Для встановлення правильності методики використовували метод добавок: до трьох рівних проб лікарської форми додавали різні кількості стандартного розчину ацетилцистеїну та тричі аналізували. Результати визначень є правильними, оскільки відсутня значуща систематична похибка, тобто справжнє значення величини потрапляє у встановлений довірчий інтервал (табл. 3).

Робасність оцінили на стадії розробки методики. Для цього дослідили стабільність аналітичних розчинів у часі. Випробовуваний розчин і розчин порівняння є стійкими протягом щонайменше 30 хв.

Таблиця 1

Числові показники лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
$b \pm (s_b)$	0,1300±(0,0002)	–	–
$a \pm (s_a)$	0,0003±(0,0005)	$ a \leq \Delta a = t(95\%;3) \cdot s_a = 0,00117$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,480	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;3) = 1,360$	відповідає
r	1,0000	$\geq 0,9560$	відповідає

Таблиця 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення ацетилцистеїну в лікарських формах (n=9, p=0,95)

Лікарська форма	Вміст	Метрологічні характеристики				
		\bar{X}	S	RSD	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{As}\%$
«АЦЦ 200», порошок для орального розчину	0,2 г	0,196	$2,52 \cdot 10^{-3}$	1,28	2,39	3,20
«АЦЦ ЛОНГ», таблетки шипучі	0,6 г	0,597	$8,82 \cdot 10^{-3}$	1,47	2,74	3,20
«Флуімуцил», таблетки шипучі	0,6 г	0,595	$3,37 \cdot 10^{-3}$	0,566	1,05	3,20
«Флуімуцил», розчин для ін'єкцій	100 мг/мл	0,103	$4,41 \cdot 10^{-4}$	1,28	2,38	3,20

Таблиця 3

Результати визначення правильності методом добавок

Лікарський препарат	ΔZ	RSD	$\bar{\Delta Z}$	$ \bar{Z} - 100 $
«АЦЦ 200», порошок для орального розчину	99,31	1,50	0,935	0,690
«АЦЦ ЛОНГ», таблетки шипучі	99,23	1,27	0,791	0,770
«Флуімуцил», таблетки шипучі	101,09	1,76	1,09	1,09
«Флуімуцил», розчин для ін'єкцій	100,37	1,48	0,917	0,370

Висновки

Експериментально встановили оптимальні умови перебігу реакції ацетилцистеїну із 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном: нагрівання реакційної суміші протягом 10 хв за температури 95°C у середовищі ДМФА.

Розроблена та валідована методика кількісного спектрофотометричного визначення ацетилцистеїну в лікарських формах – порошку для орального розчину, шипучих таблетках, розчинів для ін'єкцій.

Довели, що опрацьована методика відповідає вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками: лінійністю, діапазоном застосування, прецизійністю, правильністю та робастністю.

Запропонована методика є високочутливою, економічною, експресною, не потребує складного апаратурного оснащення та є придатною для використання в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських речовин, а також відділах технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств.

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2012. – 1216 с.
2. Симонова О.И. Применение ацетилцистеина для лечения респираторных заболеваний у детей младшего возраста / О.И. Симонова, О.И. Горинова // Фарматека. – 2014. – №1. – С. 87–90.
3. Kukoc-Modun L. Spectrophotometric determination of N-Acetyl-L-Cysteine and N-(2-Mercaptopropionyl)-Glycine in pharmaceutical preparations / L. Kukoc-Modun, N. Radić // International Journal of Analytical Chemistry. – 2011. – №2011. – P. 1–6.
4. Fluorimetric determination of some sulfurcontaining compounds through complex formation with terbium (Tb⁺³) and uranium (U⁺³) / E.A. Taha, N.Y. Hassan, F.A. Aal, L.E.S.A. Fattah // Journal of Fluorescence. – 2007. – Vol. 17. – №3. – P. 293–300.
5. Li H. Sensitive chemiluminescence determination of three thiol compounds based on Cu(II)-catalyzing luminol reaction in the absence of an oxidant / H. Li, J. Du // Analytical Letters. – 2009. – Vol. 42. – №13. – P. 2131–2140.
6. Jyothi N. Development and validation of a new RP-HPLC method for simultaneous estimation of N-Acetylcysteine and L-Arginine in combined dosage form / N. Jyothi, S. Pasha // Oriental Journal of Chemistry. – 2014. – Vol. 30. – №3. – P. 1371–1378.
7. Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of N-Acetylcysteine in wet cough syrup / S. Sana, A. Rajani, A. Sumedha et al. // International Journal of Drug Development & Research. – 2012. – Vol. 4. – №2. – P. 284–293.
8. British Pharmacopeia. – Vol. 1–4. – London: The Stationary Office, 2009. – 10952.
9. United States Pharmacopeia 36. – USP Convention Inc. – Rockville, 2013. – 5640.
10. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857.
11. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

References

1. Mashkovskij, M. D. (2012). *Lekarstvennye sredstva [Drugs]*. Moscow: Novaya Volna. [in Russian].
2. Simonova, O. I., & Gorinova, O. I. (2014). *Primenenie acetilsisteina dlya lecheniya respiratornykh zabolovaniy u detej mladshhego vozrasta [The use of acetylcysteine for the treatment of respiratory diseases in young children]*. *Farmateka*, 1(274), 87–90.
3. Kukoc-Modun, L., & Radić, N. (2011). Spectrophotometric determination of N-Acetyl-L-Cysteine and N-(2-Mercaptopropionyl)-Glycine in pharmaceutical preparations. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2011, 1–6. doi: 10.1155/2011/140756.
4. Taha, E., Hassan, N., Aal, F., & Fattah, L. (2007). Fluorimetric determination of some sulfur containing compounds through complex formation with Terbium (Tb⁺³) and Uranium (U⁺³). *Journal of Fluorescence*, 17(3), 293–300. doi: 10.1007/s10895-007-0172-6.
5. Li, H., & Du, J. (2009). Sensitive chemiluminescence determination of three thiol compounds based on Cu(II)-catalyzing luminol reaction in the absence of an oxidant. *Analytical Letters*, 42(13), 2131–2140. doi: 10.1080/00032710903082754.
6. Jyothi, N., & Pasha, S. (2014). Development and validation of a new RP-HPLC method for simultaneous estimation of N-Acetylcysteine and L-Arginine in combined dosage form. *Oriental Journal of Chemistry*, 30(3), 1371–1378.
7. Sana, S., Rajani, A., Sumedha, N., Pravin, P., & Shripad, N. (2012). Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of N-Acetylcysteine in wet cough syrup. *International Journal of Drug Development & Research*, 4(2), 284–293.
8. (2009). British Pharmacopeia. London: The Stationary Office, 109–113.
9. (2013). United States Pharmacopeia. Rockville: USP Convention Inc., 2334.
10. (2007). European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council of Europe, 1100.
11. (2008). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2. [Ukrainian Pharmacopoeia. Addition 2]*. Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeyniy tsentr. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Донченко А.О., ст. лаборант каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: anastasia2013@inbox.ru.
Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Портна К.П., очний аспірант каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Донченко А.А., ст. лаборант каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: anastasia2013@inbox.ru.
Васюк С.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Портная Е.П., очный аспирант каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about the authors:

Donchenko A.O., Laboratory Assistant of the Department of Analytical Chemistry. Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: anastasia2013@inbox.ru.
Vasiuk S.O., D.hab., Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry. Zaporizhzhia State Medical University.
Portna K.P., Postgraduate of the Department of Analytical Chemistry. Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 20.01.2015 р.



Оптимізація складу та технології таблеток екстракту кори осики

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Ключові слова: таблетки, планування експерименту, рослинні екстракти

З метою виявлення та обґрунтування кількісного співвідношення допоміжних речовин для розробки оптимального складу таблеток екстракту кори осики, що одержані методом прямого пресування, за допомогою одного із планів математичного планування експерименту дослідили вплив трьох кількісних факторів на основні фармако-технологічні показники. Для встановлення оптимального складу таблеток екстракту кори осики вивчили кількісні співвідношення Prosolv 90, Ludiflash і Polyplasdone XL 10. Взаємозв'язок між вивченими факторами та основними показниками таблеток описували рівняннями регресії другого порядку. Таблетки екстракту кори осики, які отримали, мають оптимальний склад і характеризуються необхідними фармако-технологічними показниками, а тому відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

Оптимизация состава и технологии таблеток экстракта коры осины

О. И. Онишких

С целью установления и обоснования количественного соотношения вспомогательных веществ для разработки оптимального состава таблеток экстракта коры осины, полученных методом прямого прессования, с помощью одного из планов математического планирования эксперимента исследовано влияние трех количественных факторов на основные фармако-технологические показатели. Для установления оптимального состава таблеток экстракта коры осины изучено количественное соотношение Prosolv 90, Ludiflash и Polyplasdone XL 10. Взаимосвязь между изученными факторами и показателями таблеток описывали уравнениями регрессии второго порядка. Полученные таблетки экстракта коры осины имеют оптимальный состав и характеризуются необходимыми фармако-технологическими показателями, а значит соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Украины.

Ключевые слова: таблетки, растительные экстракты, планирование эксперимента.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 40–43

Optimization of composition and technology for tablets containing aspen bark extract

O. I. Onyshkiv

Aim. Influence of three quantitative factors on basic pharmacological-technological parameters of tablets containing aspen bark extract has been investigated by mathematical planning of experiment, with the purpose to establish and justify the quantitative ratio of excipients for optimal content of tablets, received by pressing method.

Methods and results. To set the optimal composition of tablets based on aspen bark extract the proportion of Prosolv 90, Ludiflash and Polyplasdone XL has been studied 10. The relationship between the studied factors and parameters of tablets has been described by regression models.

Conclusion. The resulting of tablets based on aspen bark extract with mentioned above formula have necessary pharmacological-technological parameters that meet the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: Tablets, Plant Extracts, Research Design.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 40–43

Захворювання органів травної системи серед населення України посідає третє місце в загальній структурі поширеності хвороб внутрішніх органів, поступаючи лише хворобам системи кровообігу та органів дихання. У структурі поширеності хвороб органів травлення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки становлять 12,83% [1]. Незважаючи на достатню кількість сучасних високоефективних лікарських засобів синтетичного походження, не зменшується зацікавлення рослинними препаратами, адже правильний підбір рослинних гастропротекторів зумовлює комплексну дію на організм загалом, а також дає можливість досягти максимального ефекту при мінімальних ускладненнях [2]. Перспективним і цінним джерелом біологічно активних речовин для розробки нових препаратів є кора осики [3]. Протягом численних досліджень доведено антацидну,

цитопротекторну, протизапальну й репаративну дії екстракту кори осики. Особливий інтерес викликає противиразкова дія кори осики, яка дає змогу використовувати його як рослинний противиразковий засіб [4].

На попередніх етапах експерименту вивчили вплив 6 кількісних факторів на основі фармако-технологічних показників таблеток екстракту кори осики [5,6]. Надалі для дослідження відібрали Prosolv 90, Ludiflash та Polyplasdone XL 10.

Мета роботи

Виявлення й обґрунтування кількісного співвідношення відібраних допоміжних речовин для розробки оптимального складу таблеток екстракту кори осики.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – таблетки екстракту кори осики, які отримали прямим пресуванням. При розробці складу

та технології таблетованої форми використовували сухий екстракт кори осики, котрий одержали співробітники кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету [7]. Сухий екстракт кори осики – гігроскопічний дрібнодисперсний порошок із частинками анізодіаметричної форми. При встановленні оптимального складу таблеток на основі екстракту кори осики вивчали вплив трьох допоміжних речовин (ДР), а також їх співвідношення у складі таблеток у вузьких діапазонах як найбільш значущих кількісних факторів. Так, із групи зразків мікрокристалічної целюлози (МКЦ) – Prosolv 90 (силікатована МКЦ виробництва фірми JRS Pharma GmbH & Co KG., ФРН), із групи структуроутворювальних речовин на основі цукрів – Ludiflash (комбінація манітолу із Crospovidone, Povidone та полівінілацетатом виробництва фірми BASF Corp., США), із розпушуючих речовин – Polyplasdone XL 10 (гомополімер вінілпіролідону виробництва фірми Ashland Inc., США). Для пошуку оптимального складу таблеток екстракту кори осики використовували симетричний композиційний ротатабельний уніформ-план другого порядку [8].

Результати та їх обговорення

Вплив відібраних кількісних факторів рівні та їхні інтервали встановили на основі попередніх досліджень [5,6] (табл. 1). Під час складання рецептури таблеток на основі екстракту кори осики (згідно з планом експерименту в тих випадках, коли фактори вивчали на нижніх рівнях чи нижніх «зіркових» точках) середню масу таблеток довели до МКЦ 102 в необхідних кількостях. Як речовину для змащування використовували магнію стеарат у кількості 1% до середньої маси таблеток.

Загалом реалізували 14 дослідів, а для встановлення помилки експериментатора ввели додаткові серії. Матриця планування експерименту наведена у таблиці 2.

Результати опрацювали статистично, що дало змогу виявити не тільки значущі коефіцієнти, але й встановити можливу взаємодію між факторами, які вивчили. У підсумку одержали рівняння регресії для кожного досліджуваного показника, з допомогою яких можна проаналізувати вплив кількості ДР на фармако-технологічні властивості таблеток та отримати оптимальне рішення про склад і технологію таблеток екстракту кори осики.

Експериментально встановили, що вміст ДР у складі таблеток екстракту кори осики в межах вивчених інтер-

Таблиця 1

Фактори та їхні рівні, які вивчали у процесі оптимізації складу та технології таблеток екстракту кори осики

Фактор	Рівень фактора				
	Нижня «зіркова точка» «-α»	Нижній «-»	Основний «0»	Верхній «+»	Верхня «зіркова точка» «+α»
x_1 – вміст Prosolv 90, г	0,0540	0,0625	0,0750	0,0875	0,09602
x_2 – вміст Ludiflash, г	0,0249	0,0300	0,0375	0,0450	0,05010
x_3 – вміст Polyplasdone XL 10, г	0,0116	0,0150	0,0200	0,0250	0,02840

Таблиця 2

Симетричний ротатабельний композиційний уніформ-план другого порядку та результати дослідження таблеток екстракту кори осики

№ серії	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2	y_3	y_4	y_5	y_6
1	+1	+1	+1	5	5	4,02	237	0,04	5
2	-1	+1	+1	5	5	4,21	210	0,04	3
3	+1	-1	+1	5	5	1,88	183	0,04	5
4	-1	-1	+1	5	5	2,09	155	0,04	3
5	+1	+1	-1	5	5	2,31	186	0,04	9
6	-1	+1	-1	5	5	1,95	167	0,04	7
7	+1	-1	-1	5	5	3,25	188	0,04	8
8	-1	-1	-1	5	5	2,44	185	0,04	8
9	+1,682	0	0	5	5	2,53	210	0,04	7
10	-1,682	0	0	5	5	2,57	146	0,04	6
11	0	+1,682	0	5	5	2,29	204	0,04	7
12	0	-1,682	0	5	5	2,66	202	0,17	4
13	0	0	+1,682	5	5	2,39	199	0,04	4
14	0	0	-1,682	5	5	1,35	199	0,20	8
15	0	0	0	5	5	1,71	217	0,04	8
16	0	0	0	5	5	2,13	201	0,04	6
17	0	0	0	5	5	1,63	162	0,04	7
18	0	0	0	5	5	1,67	170	0,03	6
19	0	0	0	5	5	1,62	168	0,04	7
20	0	0	0	5	5	1,69	178	0,05	8

Примітки: y_1 – якість процесу пресування, бал; y_2 – зовнішній вигляд таблеток, бал; y_3 – однорідність маси таблеток, ± %; y_4 – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y_5 – стираність таблеток, %; y_6 – розпадання таблеток, хв.

валів не впливає на якість процесу пресування, стиральність і зовнішній вигляд отриманих таблеток, тому аналіз рівнянь регресії для цих показників не виконували.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та однорідністю маси таблеток екстракту кори осики описується таким рівнянням регресії:

$$y_3 = 1,73 + 0,05x_1 + 0,16x_2 + 0,29x_3 - 0,05x_1x_2 - 0,2x_1x_3 + 0,71x_2x_3 + 0,38x_1^2 + 0,35x_2^2 + 0,14x_3^2$$

Аналіз рівняння регресії засвідчив: найбільш суттєво на значення відгуку y_3 впливає кількісний вміст Polyplasdone XL 10. Зокрема, коефіцієнт лінійного фактора x_3 у 5,8 рази більший, ніж для фактора x_1 , в 1,8 рази – для x_2 . Знак «+» перед коефіцієнтами регресії вказує, що при зміні значення рівнів факторів в інтервалі від «- α » до «+ α » однорідність маси таблеток погіршується. Отже, зі збільшенням вмісту Polyplasdone XL 10 суттєво погіршується однорідність. Також потрібно відзначити, що парна взаємодія факторів x_1x_3 і x_2x_3 є доволі вираженою і має суттєвий вплив на результати однорідності маси таблеток екстракту кори осики.

Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю таблеток екстракту кори осики до роздавлювання описується адекватним рівнянням регресії:

$$y_4 = 176,91 + 14,03x_1 + 6,25x_2 + 17x_3 - 8,28x_2^2 + 6,86x_3^2$$

Аналіз рівняння свідчить, що найбільше на показник, який дослідили, впливають фактори x_1 та x_2 ; вплив фактора x_3 (Prosolv 90) у 2,24 рази більший, ніж фактора x_2 . Також відзначили суттєву взаємодію між цими факторами, що позитивно впливає на значення відгуку y_4 .

Залежність показника стійкості таблеток екстракту кори осики до роздавлювання від кількісного вмісту Ludiflash графічно наведена на *рис. 1*.

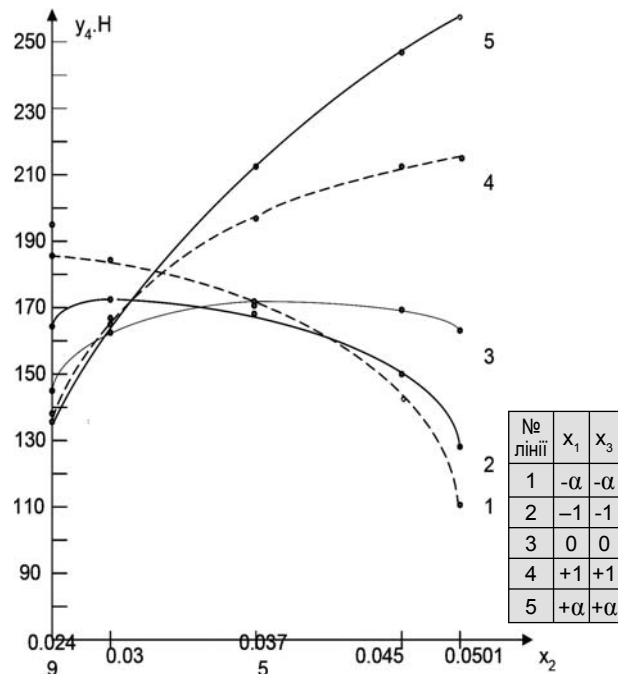


Рис. 1. Вплив вмісту Ludiflash на стійкість таблеток екстракту кори осики до роздавлювання.

Є два види залежностей між стійкістю таблеток з екстракту кори осики до роздавлювання і кількісним вмістом Ludiflash. Перша залежність (лінії 4 і 5) свідчить,

що зі збільшенням кількісного вмісту фактора x_2 у складі таблеток їхня міцність підвищується в середньому на 90 Н. Найкращий результат отримали у випадку, коли всі фактори вивчали на рівні верхньої «зіркової точки» (лінія 5). Другий вид залежностей (лінії 1, 2 і 3) показує, що збільшення кількості Ludiflash у складі при стабілізації інших факторів на нижньому й основному рівнях або у нижній «зірковій» точці призводить до зниження стійкості таблеток екстракту кори осики до роздавлювання.

Рівняння регресії другого порядку, що описує процес розпадання таблеток екстракту кори осики, які отримали методом прямого пресування, має такий вигляд:

$$y_6 = 6,83 + 0,56x_1 + 0,37x_2 - 1,66x_3 - 0,46x_2^2 - 0,028x_3^2$$

На тривалість процесу розпадання таблеток екстракту кори осики найсуттєвіший вплив має фактор x_3 . Збільшення вмісту Polyplasdone XL 10 призводить до скорочення часу розпадання таблеток на 1,66 хв.

Наступний етап аналізу рівнянь регресії – побудова ліній рівного виходу в площині перетину факторів x_1 і x_2 при постійному значенні фактора x_3 (*рис. 2*), який стабілізували на верхньому рівні.

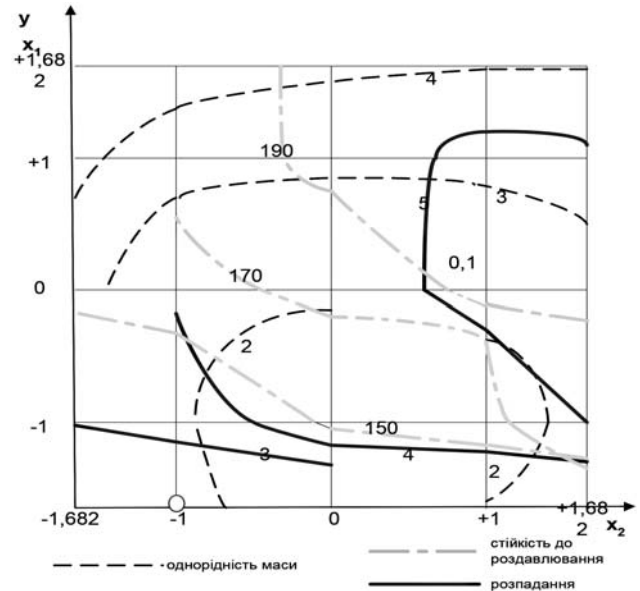


Рис. 2. Лінії рівного виходу в системі координат x_1, x_2 .

Це дає можливість візуально визначити компромісне рішення завдання оптимізації. Для цього рівняння регресії привели до так званого канонічного вигляду, на їх основі будували лінії рівного виходу. Використовуючи лінії рівного виходу для досліджуваних відгуків, можна визначити основні показники якості таблеток екстракту кори осики при будь-якому значенні рівнів факторів. Беручи до уваги вимоги Державної Фармакопеї України (ДФУ) до цієї лікарської форми, проаналізували результати експериментальних досліджень і здійснили пошук оптимального співвідношення факторів x_1 та x_2 .

Отже, оптимальні показники якості таблеток екстракту кори осики одержуємо у випадку, коли $x_1 = \llcorner -\alpha \llcorner$, а $x_2 = \llcorner -1 \llcorner$.

Проаналізувавши дані по всіх відгуках, визначили оптимальні кількості ДР у складі таблеток. Так, кількість Prosoolv 90 становить 0,054 г, Ludiflash – 0,03 г, Polyplasdone XL 10 – 0,025 г, МКЦ 102 – 0,0835 г,

магнію стеарату – 0,0025 г в одній одиниці дозованого лікарського засобу.

Отримані таблетки екстракту кори осики із зазначеним складом мають необхідні фармако-технологічні показники, які відповідають вимогам ДФУ: стійкість до роздавлювання – 130 Н, стираність – 0,04%, однорідність маси таблеток – $\pm 2,85\%$, розпадання – 6 хв [9].

Висновки

1. За допомогою математичного планування вивчили кількісний вплив значущих ДР на фармако-технологічні

властивості таблеток екстракту кори осики: Prosolv 90, Ludiflash і Polyplasdone XL.

2. За допомогою регресійного аналізу встановили оптимальний склад таблеток екстракту кори осики: сушого екстракту кори осики – 0,05 г, Prosolv 90 – 0,054 г, Ludiflash – 0,03 г, Polyplasdone XL 10 – 0,025 г, МКЦ 102 – 0,0835 г, неуселіну US 2 – 0,0025 г, тальку – 0,0025 г, магнію стеарату – 0,0025 г. Таблетки екстракту кори осики із названим складом мають необхідні фармако-технологічні показники, а отже відповідають вимогам ДФУ.

Список літератури

1. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» / під ред. О.В. Аніщенко. – К.: МОЗ України, 2011. – 104 с.
2. Пасиешвили Л.М. Пептическая язва и хронический гастрит: достижения и перспективы / Л.М. Пасиешвили // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №4(48). – С. 94–99.
3. Осика як перспективне джерело нових лікарських засобів / О.І. Онишків, С.В. Ковальов, Н.В. Бородіна та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №3. – С. 16–22.
4. Осина обыкновенная как перспективный источник получения препаратов противозвального и противовоспалительного действия / В.Ф. Турецкова, И.Ю. Лобанов, С.С. Рассыпнова, Н.М. Талыкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №5. – С. 106–111.
5. Онишків О.І. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі фітоекстракту кори осики / О.І. Онишків, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2011. – №3. – С. 38–42.
6. Онишків О.І. Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні показники якості таблеток з фітоекстрактом кори осики / О.І. Онишків // Фітотерапія. – 2012. – №1. – С. 82–85.
7. Пат. № 2003054434 Україна МПК А61К 36/89, А61К 36/89, А61Р 13/12, А61Р 23/00, А61Р 25/04, А61Р 29/00, А61Р 31/04. Спосіб виділення біологічно активних речовин з кори осики, які виявляють антимікробну, репаративну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / Н.В. Бородіна, В.Н. Ковальов, І.Л. Дикий, та ін.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет; заявл. 19.05.2003; опубл. 15.12.2004 // Бюл. №12.
8. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська, С.М. Гуреєва. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
9. Пат. № 70513 Україна, МПК А61К 36/00. Лікарська форма на основі кори осики / О.І. Онишків, Т.А. Грошовий, С.В. Ковальов та ін.; заявник і патентовл. Тернопільський держ. мед. університ. ім. І.Я. Горбачевського. – u201115380; заявл. 26.12.11; опубл. 11.06.12 // Бюл. №11.

References

1. Anishchenko, O. V. (Ed.) (2011) *Medyko-demografichna sytuaciia ta orhanizaciia medychnoi dopomohy naseleenni u 2010 rotsi: pidsumky diialnosti systemy okhorony zdorovia ta realizatsia Prohramy ekonomichnykh reform na 2010–2014 roky* «Zamozhne suspilstvo, konkurentnospromozhna ekonomika, efektyvna der-

zhava» [Medical and demographic situation and organization of medical care for population in 2010: results of the health system activity and the implementation of the program of economic reforms in 2010–2014 «Prosperous Society, Competitive Economics, Effective States»]. Kyiv. [in Ukrainian].

2. Pasieshvili, L. M. (2009) Pepticheskaya yazva i khronicheskij gastrit: dostizheniya i perspektivy [Peptic ulcer and chronic gastritis: achievements and prospects]. *Suchasna gastroenterologhiia*, 4(48), 94–99. [in Ukrainian].
3. Onyshkiv, O. I., Kovalov, S. V., Borodina, N. V., & Groshovyi, T. A. (2009) Osyka yak perspektivne dzerelo novykh likarskykh zasobiv [Aspen as perspective source of new drugs]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 3, 16–22. [in Ukrainian].
4. Tureckova, V. F., Lobanov I. Yu., Rassypnova, S. S., & Talykova, N. M. (2011) Osina obyknovennaya kak perspektivnyj istochnik polucheniya preparatov protivoyazvennogo i protivovospalitel'nogo dejstviya [Typical aspen as a future source for receiving medications with anti-peptic and anti-inflammatory actions]. *Byulleten' sibirskoj medicyny*, 5, 106–111. [in Russian].
5. Onyshkiv, O. I., & Groshovyi, T. A. (2011) Vybir dopomizhnykh rehovyn z metoiu otrymannia tabletok na osnovi fitoekstraktu kory osyky [Selection of excipients to obtain tablets based on aspen bark extract]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 3, 38–42. [in Ukrainian].
6. Onyshkiv, O. I. (2012) Vyvchennia vplyvu kilkisnykh faktoriv na farmako-tekhnologichni pokaznyky yakosti tabletok z fitoekstraktom kory osyky [Research of the influence of quantitative factors on the pharmaco-technological characteristics of tablets based on phytoextracts aspen bark]. *Fitoterapiia*, 1, 82–85. [in Ukrainian].
7. Borodina, N. V., Kovalev, S. V., Dykyy, I. L., Derkach, N. V., & Maloshtan, V. A. (2004). Patent N 2003054434 Ukraine, MPK A61K 36/89, A61K 36/89, A61P 13/12, A61P 23/00, A61P 25/04, A61P 29/00, A61P 31/04. The method of selection of biologically active substances from the bark of aspen that exhibit antimicrobial, restorative, anti-inflammatory, analgesic and diuretic activity. An applicant and patent holder. National University of Pharmacy. ap pl. 19.05.2003; publ. 15.12.2004, *Bull.*, 12. [in Ukrainian].
8. Groshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Ghureieva, S. M. (2008) *Matematyche planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzen v farmatsii* [Mathematical planning of the experiment during the research experiment in pharmacy]. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
9. Onyshkiv, O. I., Groshovyi, T. A., Kovalev, S. V., Borodina, N. V., Derkach, N. V., & Maloshtan, L. M. (2012). Patent N 70513 Ukraine, MPK A61K 36/00. The medicinal form on the basis of aspen bark. An applicant and patent holder. I. Ya Horbachevsky Ternopil State Medical University. u201115380; appl. 26.12.11; publ. 11.06.12. *Bull.*, 11. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Онишків О.І., к. фарм. н., доцент каф. фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», E-mail: mojapocza015@gmail.com.

Сведения об авторе:

Онышкив О.И., к. фарм. н., доцент каф. фармации Учебно-научного института последипломного образования ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», E-mail: mojapocza015@gmail.com.

Information about author:

Onyshkiv O.I., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacy of Educational-scientific institute of Postgraduate Training Faculty SHEI «I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MOH of Ukraine», E-mail: mojapocza015@gmail.com.

Надійшла в редакцію 27.11.2014 р.



Термогравиметрические исследования вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: суппозитории, термогравиметрические исследования, технологический процесс.

С целью изучения последствий термообработки суппозиторной массы с эфирным маслом чабреца в пределах температур, сопровождающих технологический процесс производства, провели термогравиметрические исследования вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца 0,2 г. Установлено, что термообработка суппозиторной гидрофильной основы вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца при температурах, принятых в технологическом процессе изготовления суппозиториев (70–80°C), не приводит к деструкции ее компонентов. Разработанная вагинальная лекарственная форма эфирного масла чабреца (суппозитории на гидрофильной основе) – механическая смесь действующих и вспомогательных веществ, поскольку ее ингредиенты не взаимодействуют. Введение в суппозиторную основу эфирного масла чабреца целесообразно проводить при температуре 52–53°C с немедленным разливом суппозиторной массы в формы и быстрым охлаждением.

Термогравіметричні дослідження вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чебрецю

Н. В. Мельникова, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака

З метою вивчення наслідків термообробки супозиторної маси з ефірною олією чебрецю в межах температур, що супроводжують технологічний процес виробництва, виконали термогравіметричні дослідження вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чебрецю 0,2 г. Встановили, що термообробка супозиторної гідрофільної основи вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чебрецю при температурах, які прийняті в технологічному процесі виготовлення супозиторіїв (70–80°C), не призводить до деструкції її компонентів. Розроблена вагінальна лікарська форма ефірної олії чебрецю (супозиторії на гідрофільній основі) є механічною сумішшю діючих і допоміжних речовин, оскільки її інгредієнти не взаємодіють. Введення в супозиторну основу ефірної олії чебрецю доцільно здійснювати при температурі 52–53°C із негайним розливом супозиторної маси у форми та швидким охолодженням.

Ключові слова: супозиторії, термогравіметричні дослідження, технологічний процес.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 44–47

Thermogravimetric investigations of vaginal suppository with thyme oil

N. V. Melnikova, V. V. Gladishev, B. S. Burlaka

Methods and results. On the grounds of carried out derivatographic investigations it has been established that thermal treatment of hydrophilic suppository base of vaginal suppository with thyme oil at the temperatures which are used during suppository making (70–80°C) doesn't lead to its components destruction. Moreover, it has been determined that developed vaginal dosage form with thyme oil – suppository on the hydrophilic base – is a mechanical mixture of active substances and excipients because its components doesn't interact each other.

Conclusion. Appropriate adding of thyme oil to the suppository base must be done at the 52–53°C with instant pouring in the form and immediate cooling.

Key words: Drug Discovery, Suppositories, Thermogravimetry, Pharmaceutical Technology.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 44–47

Создание новых оригинальных лекарственных средств для фармакотерапии и профилактики вагинального кандидоза является актуальным для современной медицинской и фармацевтической науки вследствие широкой распространенности данных заболеваний, многочисленных осложнений, которые ведут к нарушению репродуктивной функции женщин и патологии новорожденных, хроническому характеру течения [1,2].

Учитывая, что микотические поражения мочеполовой сферы часто протекают в хронической форме, для сохранения здоровья пациентов целесообразно использование противогрибковых средств на основе биологически активных веществ фитопроисхождения, имеющих ряд несомненных преимуществ перед синтетическими ле-

карственными веществами и антибиотиками. В связи с этим определенный интерес представляют эфирные масла высших растений, в частности, эфирное масло чабреца, обладающее широким спектром антимикотического и антибактериального действия [3–5].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан рациональный состав мягкой вагинальной лекарственной формы эфирного масла чабреца – суппозиториев на гидрофильной основе, обеспечивающий высокий уровень специфической активности данного фармакотерапевтического средства [6,7].

Одна из основных стадий создания новых лекарствен-

ных средств – разработка технологии их изготовления. Технологический процесс производства суппозиториев предусматривает достаточно длительную термообработку во время приготовления суппозиторной основы, введения в нее лекарственных веществ и гомогенизации суппозиторной массы. Это создает опасность химических и физических превращений действующих и вспомогательных веществ, которые входят в состав суппозиториев, вплоть до их деструкции и изменения фармакологических и физико-химических свойств [8,9].

Термогравиметрический анализ в фармацевтической технологии позволяет изучить возможность химического взаимодействия компонентов лекарственных форм в широком диапазоне температур [10,11].

Цель работы

Изучение последствий термообработки суппозиторной массы с эфирным маслом чабреца в пределах температур, сопровождающих технологический процесс производства суппозиториев.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов термогравиметрических исследований использовали вагинальные суппозитории с эфирным маслом чабреца 0,2 г, суппозитории-плацебо, содержащие пропиленгликоль, полиэтиленоксид 400, проксанол 268, твин-80, а также само действующее вещество производства ЧП НПФ «Царство ароматов», Украина, соответствующее ТУ У 24.5-22273448-009-2004. Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе «Shimadzu DTG-60» (Япония) с платино-платинородиевой термопарой при нагревании образцов в алюминиевых тиглях от 25 до 200°C. В качестве эталонной субстанции использовали $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Скорость нагревания составляла 10°C в минуту. Масса образцов для исследований составляла 23,45–39,63 мг. Полученные данные дериватограф графически фиксировал в

виде кривых T, DTA, TGA. Кривая T на дериватограмме показывает изменение температуры, а кривая TGA – изменение массы образца в период исследования. Кривая DTA отражает дифференцирование тепловых эффектов, содержит информацию об эндотермических и экзотермических максимумах и используется для качественной оценки дериватограммы [12,13].

Результаты и их обсуждение

Данные термического анализа суппозиторной основы, эфирного масла чабреца и вагинальных суппозиториев с ним приведены на рис. 1–3.

В результате термогравиметрического анализа установили, что эфирное масла чабреца – термолабильное вещество, которое постепенно испаряется во время нагревания. Так, в начале эксперимента масса исследуемого образца при температуре 26,14°C составляла 23,45 мг, при температуре 50,2°C масса эфирного масла чабреца уменьшалась на 1,41%, а при температуре 69,48°C – на 4,14%.

В соответствии с полученными данными термогравиметрического анализа суппозиториев с эфирным маслом чабреца и основы-плацебо вагинальной лекарственной формы, оба объекта исследований не достигают критической температуры в пределах 100°C, на что указывает их незначительная потеря в массе (3,35% и 3,44% соответственно). Дериватографию композиций выше 100°C не проводили, поскольку такие температуры в технологическом процессе изготовления суппозиториев не используются. Процесс плавления суппозиторной основы происходит при температуре 53,41°C при почти полном отсутствии потери в массе (0,06%). Введение в основу эфирного масла чабреца незначительно понижает температуру плавления композиции до 51,25°C, а потеря в массе объекта практически отсутствует (0,04%).

Характер отмеченных на дериватограмме вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца тепловых эффектов совпадает с тепловыми эффектами суппозит-

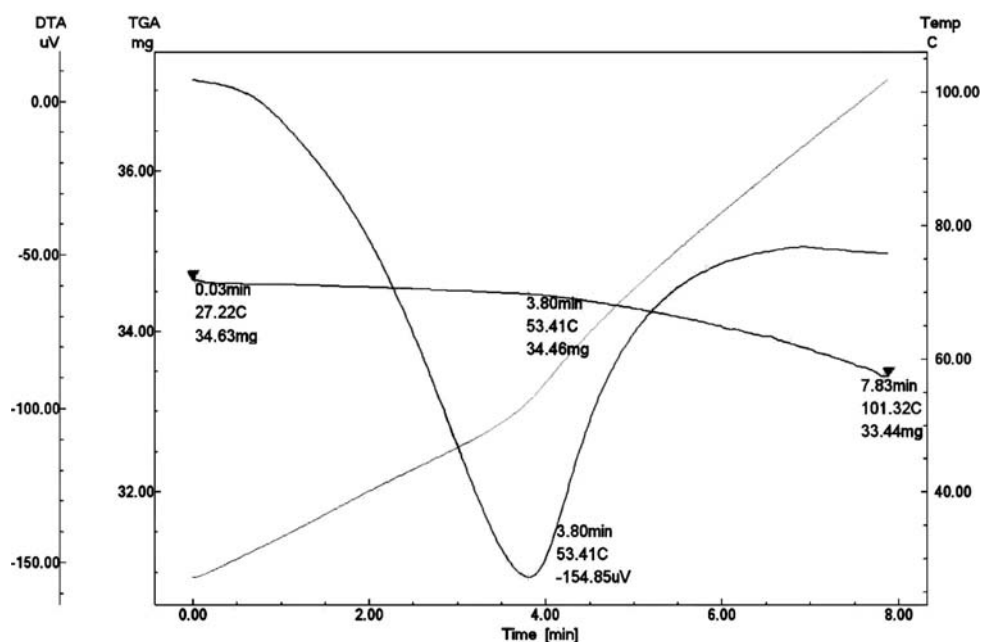


Рис. 1. Дериватограмма основы-плацебо вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца.

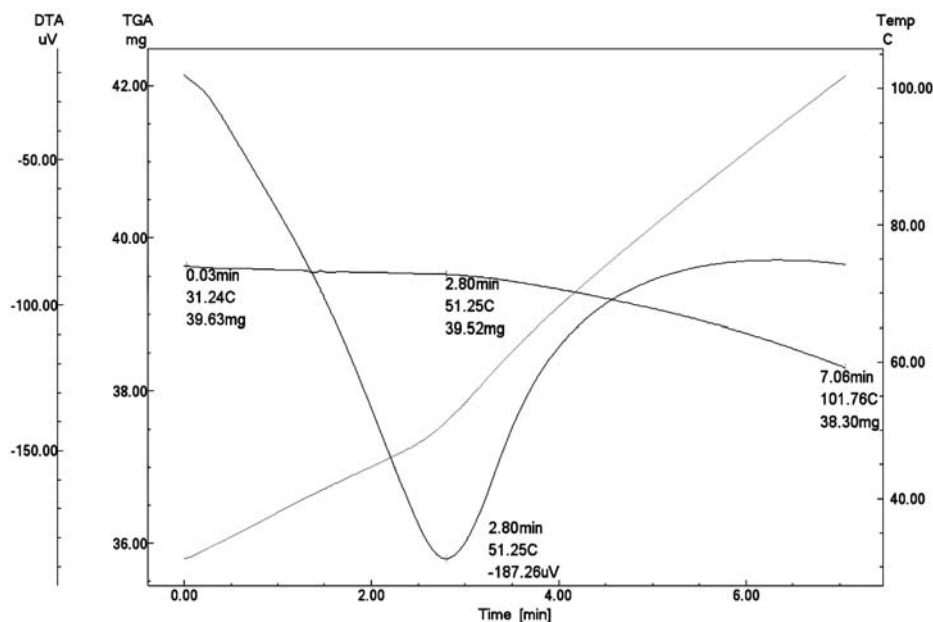


Рис. 2. Дериватограмма вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца.

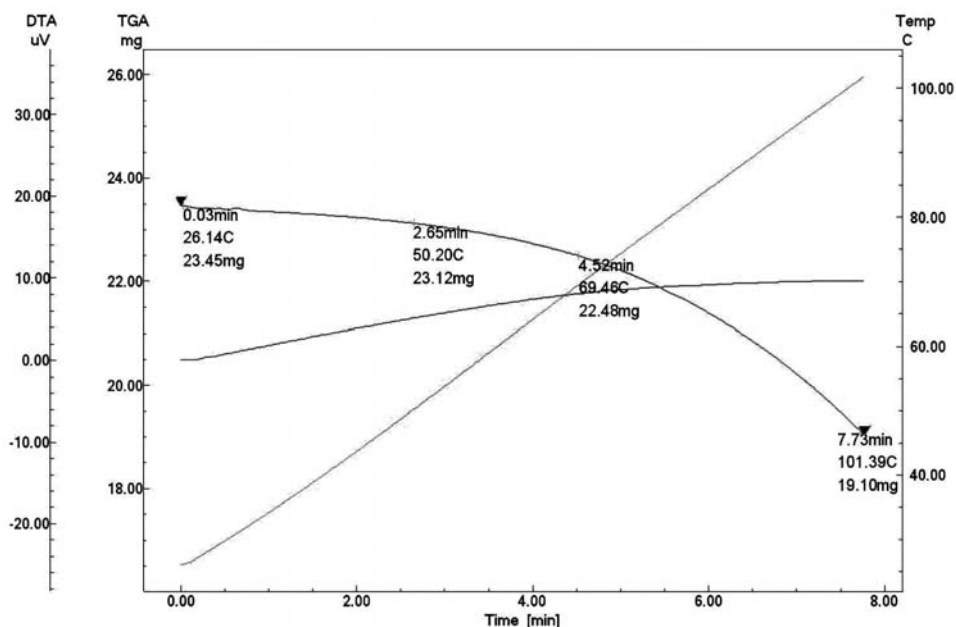


Рис. 3. Дериватограмма эфирного масла чабреца.

торной основы-носителя, что свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между биологически активным веществом аппликационной лекарственной формы и вспомогательными веществами.

Выводы

1. Разработанная вагинальная лекарственная форма эфирного масла чабреца (суппозитории на гидрофильной основе) – механическая смесь действующих и вспомогательных веществ, поскольку ее ингредиенты не взаимодействуют.

2. Приготовление основы-носителя вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца при температурах, принятых в технологическом процессе суппозиторных масс (70–80°C), не приводит к деструкции компонентов данной лекарственной формы.

3. Введение в суппозиторную основу эфирного масла чабреца целесообразно проводить при температуре 52–53°C с моментальным разливом суппозиторной массы в формы и быстрым охлаждением.

Список литературы

1. Занько С.Н. Вагинальный кандидоз / С.Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2006. – №1(7). – С. 64–71.
2. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении / О.Ф. Серова, В.А. Туманова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №1. – С. 33–41.
3. Ткаченко К.Г. Эфирномасличные растения и эфирные масла: достижения и перспективы, современные тенденции изучения и применения / К.Г. Ткаченко // Вестник Удмуртского университета. – 2011. – Вып. 1. – С. 88–100.
4. Воздействие эфирных масел сибирского региона на условно-патогенные микроорганизмы / Е.Г. Струкова, А.А. Ефремов, А.А. Гонтова, Л.В. Соколова // Химия рас-

- тительного сырья. – 2009. – №4. – С. 79–82.
5. Голованов В.А. Применение фитопрепаратов для придания антимикробных свойств текстильным материалам / В.А. Голованов, А.С. Абрамова, О.П. Сумская // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2011. – №6(52). – Т. 4. – С. 6–9.
 6. Мельникова Н.В. Встановлення параметрів фармацевтичної доступності мазі та овулів з ефірною олією чебрецю для лікування вагінальних захворювань / Н.В. Мельникова, Л.О. Пучкан, Л.А. Фуклева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. 24. – №1. – С. 96–97.
 7. Пучкан Л.А. Разработка и исследование новых фитотерапевтических препаратов с маслом чабреца для лечения вагинальных заболеваний у женщин / Л.А. Пучкан, А.А. Мищенко, Н.В. Мельникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №4(175). – Т. 25. – С. 250–252.
 8. Цагареишвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетиические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм / Г.В. Цагареишвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый. – Тбилиси : Мецниереба, 1987. – 263 с.
 9. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье : Просвіта, 2006. – 140 с.
 10. Королев Д.В. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом / Д.В. Королев, К.А. Суворов. – СПб. : СПбГТИ(ТУ), 2003. – 33 с.
 11. Тиманюк В.А. Биофизика / В.А. Тиманюк, Е.Н. Животова. – Харьков : Золотые страницы, 2003. – 704 с.
 12. Трунова Т.В. Термогравиметричні дослідження супозиторіїв з N, N-дибензиламідом маленової кислоти (дибамком) / Т.В. Трунова, Т.В. Крутських, О.С. Кухтенко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №4. – С. 35–38.
 13. Стрільець О.П. Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією / О.П. Стрільець // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5. – №4. – С. 29–31.
- References**
1. Zan'ko, C. N. (2006). Vaginal'nyj kandidoz [Vaginal candidiasis] *Okhrana materinstva i detstva*, 1(7), 64–71. [in Belarus].
 2. Serova, O. F., Tumanova, V. A., Zarochentseva, N. V., & Menshikova, N. S. (2007). Ostryj vul'vovaginal'nyj kandidoz. Sovremennij vzglyad na problemu [Acute vulvovaginal candidiasis: the present view of the problem, treatment innovation]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, 1, 33–41. [in Russian].
 3. Tkachenko, K. G. (2011). E'firnomaslichnye rasteniya i e'firnye masla: dostoinstva i perspektivi [Essential oils plants and essential oils: progress and perspectives, modern tendencies of research and application]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*, 1, 88–100. [in Russian].
 4. Strukova, E. G., Efremova, A. A., Gontova, A. A., & Sokolova, L. V. (2009). Vozdejstvie e'firnykh masel sibirskogo regiona na uslovno-patogennye mikroorganizmy [Effects of essential oils on the Siberian region of opportunistic pathogens]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 4, 79–82. [in Russian].
 5. Golovanov, V. A., Abramova, A. S., & Sumskaia, O. P. (2011). Primenenie fitopreparatov dlya pridaniya antimikrobnnykh svoystv tekstil'nym materialam [Application phytopreparations to make antimicrobial properties of textile materials]. *Vostochno-Evropejskij zhurnal peredovykh texnologij*, 6(52), 6–9. [in Ukrainian].
 6. Melnykova, N. V., Puchkan, L. O., & Fukleva, L. A. (2011). Vstanovlennia parametriv farmatsevtichnoi dostupnosti mazi ta ovuliv z efirmoiu oliieiu chebretsiu dlia likuvannia vahinalnykh zakhvoriuvan [Setting pharmaceutical ointments and ovulas availability of essential oil of thyme to treat vaginal diseases]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 24(1), 96–97. [in Ukrainian].
 7. Puchkan, L. O., Mishhenko, A. A., & Mel'nikova, N. V. (2014). Razrabotka i issledovanie novykh fitoterapevticheskikh preparatov s maslom chabreca dlya lecheniya vaginal'nykh zabojevanij u zhenshin [Development and research of new phytotherapeutic drugs with thyme oil for the treatment of vaginal diseases in women]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina Farmaciya*, 4(175), 250–252. [in Russian].
 8. Cagageishvili, G. V., Golovkin, V. A., & Groshovyj, T. A. (1987). *Biofarmacevticheskie, farmakokineticheskie i tekhnologicheskie aspekty sozdaniya myagkikh lekarstvennykh form [Biopharmaceutical, pharmacokinetic and technological aspects of soft medicinal forms (rectal drugs)]*. Tbilisi: Mecniereba. [in Georgia].
 9. Golovkin, V. A., Golovkin, V. V., & Tkachenko, Yu. P. (2006). *Lekarstvennye sredstva dlya rektal'nogo primeneniya v pediatrii [Medicines for rectal administration in pediatrics]*. Zaporozhye: Prosvita. [in Ukrainian].
 10. Korolev, D. V., & Suvorov, K. A. (2003). *Opreddenie fiziko-khimicheskikh svoystv komponentov i smesej derivatograficheskim metodom [Determination of physicochemical properties of the components and mixtures grav method]*. Saint Petersburg [in Russian].
 11. Timaniuk, V. A., & Zhivotova, E. N. *Biofizika [Biophysics]*. (2003). Kharkov: Zolotie stranici. [in Ukrainian].
 12. Trunova, T. V., Krutskikh, T. V., & Kukhtenko, O. S. (2010). Termogravimetrychni doslidzhennia supozytoriiiv z N, N-dybenzylamidom malonovoi kysloty (dybamkom) [Thermogravimetric study suppositories with N, N-dibenzylamid malonic acid (dibamk)]. *Farmatsevtichnij chasopys*, 4, 35–38. [in Ukrainian].
 13. Strilets, O. P. (2010). Termografichne doslidzhennya novoho kombinovanoho preparatu iz hipotenzivnoyu diyeyu [Thermographic study of the new combined drug antihypertensive effect]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 5(4), 29–31. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Мельникова Н.В., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.
Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Бурлака Б.С., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

Відомості про авторів:

Мельникова Н.В., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Гладышев В.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Бурлака Б.С., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

Information about authors:

Melnykova N. V., Aspirant of the Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.

Gladyshev V. V, D.hab., Professor, Head of the Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: gladishevvv@gmail.com.

Burlaka B. S. Ph.D., Associate Professor of the Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 24.12.2014 р.



Б. С. Бурлака

Перспективи створення нового інтраназального лікарського засобу на основі природної сировини для комплексної терапії алергічних ринітів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: інтраназальні лікарські форми, алергічний риніт, природна сировина.

З метою надання технологічної характеристики сольових лікарських форм, що застосовуються як евакуаційні агенти при терапії алергічних ринітів, на основі відомостей фахової літератури вивчили склади відомих назальних сольових розчинів. Виявили, що виробники фармацевтичних препаратів як діючі речовини сольових розчинів здебільшого використовують натрію хлорид, морську воду, рідше – комплекс мікроелементів (магнію, натрію, кальцію) в різних співвідношеннях. Незважаючи на асортимент лікарських препаратів, що спрямовані на терапію та профілактику алергічного риніту в пацієнтів, дотепер відсутній безпечний засіб, який повною мірою може забезпечувати лікувальний ефект. Для розширення асортименту вітчизняних інтраназальних препаратів перспективно використовувати комплекс магнієвмісних мінералів на основі сировини природного походження.

Перспективы создания нового интраназального лекарственного средства на базе сырья природного происхождения для комплексной терапии аллергического ринита

Б. С. Бурлака

С целью технологической характеристики солевых лекарственных форм, которые используются как эвакуационные агенты при терапии аллергических ринитов, на основе специализированной литературы изучили составы известных назальных солевых растворов. Установили, что в качестве действующих веществ солевых растворов производители фармацевтических препаратов в большинстве случаев используют натрия хлорид, морскую воду, реже – комплекс микроэлементов (магния, натрия, кальция) в различных соотношениях. Несмотря на ассортимент лекарственных препаратов, направленных на терапию и профилактику аллергического ринита у пациентов, до настоящего времени нет безопасного средства, который в полной мере может обеспечить лечебный эффект. Для расширения ассортимента отечественных интраназальных препаратов перспективно использовать комплекс магнийсодержащих минералов на основе сырья природного происхождения.

Ключевые слова: интраназальные лекарственные формы, аллергический ринит, природное сырье.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 48–50

The creation of new intranasal drug based on raw materials of natural origin for allergic rhinitis combined therapy

B. S. Burlaka

Aim. The article is devoted to the choice of active substances and excipients in creation of new intranasal drug for adjuvant therapy of allergic rhinitis.

Results. Pharmaceutical manufacturers in most cases usually use sodium chloride, sea water and minerals complex (magnesium, sodium, calcium) in various ratios as active substances of brines. As the result of studies literature data have been done on intranasal saline nature drug, which are used for the treatment and prevention of allergic rhinitis.

Conclusion. To expand the range of domestic intranasal drugs the use of complex magnesium-containing minerals on the basis of raw materials of natural origin is a promising direction.

Key words: Intranasal Drug Administration, Allergic Rhinitis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 48–50

Алергічний риніт – захворювання слизової оболонки носа, в основі якого лежить алергічне запалення, що викликане дією алергенів різної природи, є доволі поширеним серед населення, нерідко перебігає з частими ускладненнями, призводить до зниження працездатності та якості життя пацієнтів. Несвоєчасна або недостатньо ефективна терапія може призвести до хронічного перебігу хвороби та приєднання інших патологій, таких як синусит, бронхіальна астма тощо [1].

Первинно викликане алергічне запалення у слизовій оболонці носової порожнини може зберігатися протягом кількох тижнів після впливу алергену. Запальний процес у слизовій оболонці носової порожнини, що

спричинений алергенами, призводить до накопичення еозинофілів, дендритних клітин, Т-лімфоцитів, а також до активації епітеліальних клітин і збільшення продукування адгезивних молекул ендотеліальними клітинами [2].

Терапевтична допомога при алергічному риніті може мати такі напрями:

- а) механічна евакуація алергенів;
- б) застосування фармакотерапевтичних препаратів, котрі спрямовані на пригнічення алергічного процесу;
- в) застосування алерген-специфічної терапії;
- г) раціональне комбінування названих напрямів для отримання належного ефекту [4,5].

Таблиця 1

Сольові розчини, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа

№ реєстраційного посвідчення	Назва препарату	Склад діючих і допоміжних речовин	Виробник
UA/10621/01/01	НАЗОМАРИН ДР. ТАЙСС Спрей назальний по 20 мл у флаконах №1.	<i>діюча речовина:</i> 1 г розчину містить 9,9 мг сухого соляного залишку морської води; <i>допоміжні речовини:</i> бензалконію хлорид, спирт бензиловий, кислота хлористоводнева розведена, вода очищена.	Др. Тайсс Натурварен ГмБХ, ФРН.
UA/10994/01/01	ФІЗИОМЕР Краплі назальні/очні по 5 мл у контейнерах №30.	<i>діюча речовина:</i> sea water; 1 контейнер містить води стерильної морської ізотонічної 5 мл.	ГОЕМАР ЛЕ ЛАБОРАТОІРЕ ДЕ ЛА МЕР С.А.С., Франція.
UA/11305/01/01	ФІЗИОМЕР Спрей назальний, розчин по 115 мл у контейнерах №1 разом із насадкою-розпилювачем (2 види); по 135 мл або по 210 мл у контейнерах №1 разом із насадкою-розпилювачем.	<i>діюча речовина:</i> sea water; 1 контейнер містить води стерильної морської ізотонічної: спрей для дітей віком від 1 місяця – 115 мл; спрей для дітей віком від 3 років – 115 мл; спрей для дорослих і дітей віком від 6 років – 135 мл; спрей для дорослих і дітей віком від 10 років – 210 мл.	ГОЕМАР ЛЕ ЛАБОРАТОІРЕ ДЕ ЛА МЕР С.А.С., Франція.
UA/11794/01/01	АКВА МАРІС® СТРОНГ Спрей назальний, розчин по 30 мл у флаконі з дозуючим пристроєм №1.	<i>діюча речовина:</i> 100 % стерильна морська вода Адриатичного моря; 1 мл розчину містить 100% стерильної морської води Адриатичного моря.	«Ядран» Галенська Лабораторія д.д., Хорватія.
UA/12832/01/01	АКВАМАКС Краплі назальні 0,65% по 20 мл у флаконі з кришкою-крапельницею зі скляною піпеткою №1 у коробці.	<i>діюча речовина:</i> 1 мл препарату містить натрію хлориду 6,5 мг; <i>допоміжні речовини:</i> спирт бензиловий, бензалконію хлорид, натрію дигідрофосфат безводний, натрію гідрофосфат безводний, вода очищена.	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна.
UA/12832/02/01	АКВАМАКС Спрей назальний 0,65% по 20 мл, 50 мл, 100 мл у флаконах із клапаном-насосом, назальною або оральною насадкою-розпилювачем №1.	<i>діюча речовина:</i> 1 мл препарату містить натрію хлориду 6,5 мг; <i>допоміжні речовини:</i> спирт бензиловий, бензалконію хлорид, натрію дигідрофосфат безводний, натрію гідрофосфат безводний, вода очищена.	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна.
UA/12845/01/01	СЕПТОАКВА® ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ Спрей назальний, розчин по 30 мл у флаконі №1 з пульверизатором із клапаном у картонній коробці.	<i>діючі речовини:</i> 1 мл спрею назального, розчину містить: натрію хлориду 8,8 мг, магнію сульфату гептагідрату 2,5 мг, магнію хлориду гексагідрату 1,8 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,5 мг, натрію гідрокарбонату 0,1 мг. <i>допоміжна речовина:</i> вода очищена.	КРКА, д.д., Ново место, Словенія.
UA/12848/01/01	СЕПТОАКВА® ДЛЯ ДІТЕЙ Спрей назальний, розчин по 30 мл у флаконі №1.	<i>діючі речовини:</i> 1 мл спрею назального, розчину містить: натрію хлориду 8,8 мг, магнію сульфату гептагідрату 2,5 мг, магнію хлориду гексагідрату 1,8 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,5 мг, натрію гідрокарбонату 0,1 мг. <i>допоміжна речовина:</i> вода очищена.	КРКА, д.д., Ново ме- сто, Словенія.
UA/12862/01/01	АКВА МАРІС® ПЛЮС Спрей назальний, розчин по 30 мл у флаконах № 1 із дозуючим пристроєм.	<i>діюча речовина:</i> вода Адриатичного моря; 100 г розчину містять ізотонічну стерильну воду Адриатичного моря - 25 г; <i>допоміжні речовини:</i> д-пантенол, вода очищена.	«Ядран» Галенська Лабораторія д.д., Хорватія.
UA/13376/01/01	НОСАЛЕН Краплі назальні, розчин, 6,5 мг/мл по 5 мл, 10 мл у флаконах №1, №5.	<i>діюча речовина:</i> натрію хлорид; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,5 мг; <i>допоміжні речовини:</i> натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; бензалконію хлорид; вода для ін'єкцій.	ТОВ «Ніко», м. Макіївка, Донецька обл., Україна.
UA/1877/01/01	НО-СОЛЬ® ЗВОЛОЖУЮЧИЙ Краплі назальні 0,65% по 10 мл у флаконі №1.	<i>діюча речовина:</i> натрію хлорид; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,5 мг; <i>допоміжні речовини:</i> натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; спирт бензиловий; бензалконію хлорид; вода для ін'єкцій.	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.
UA/1877/02/01	НО-СОЛЬ® ЗВОЛОЖУЮЧИЙ Спрей назальний 0,65% по 10 мл або 15 мл у флаконі №1.	<i>діюча речовина:</i> натрію хлорид; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,5 мг; <i>допоміжні речовини:</i> натрію дигідрофосфат, дигідрат; натрію гідрофосфат, додекагідрат; спирт бензиловий; бензалконію хлорид; вода для ін'єкцій.	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.
UA/6238/01/01	МАРИМЕР Спрей назальний по 50 мл або по 100 мл у флаконах №1.	<i>діюча речовина:</i> 100 мл розчину містять стерильний розчин морської води 31,82 мл; <i>допоміжні речовини:</i> вода очищена.	Лабораторії ЖІЛЬБЕР, Франція.
UA/6238/02/01	МАРИМЕР Краплі назальні по 5 мл у одноразових флаконах-крапельницях №6, №12.	<i>діюча речовина:</i> 100 мл розчину містять стерильний розчин морської води 31,82 мл; <i>допоміжні речовини:</i> вода очищена.	Лабораторії ЖІЛЬБЕР, Франція.
UA/6622/01/01	ХЬОМЕР 150 Спрей назальний по 150 мл у балончику №1 у комплекті з насадкою для дорослих; по 150 мл у балончику №1 у комплекті з насадкою для дітей.	<i>діюча речовина:</i> 100 г спрею містять 100 г стерильної ізотонічної нерозведеної морської води.	Лабораторізі УРГО, Франція.
UA/8585/01/01	САЛІН Спрей назальний 0,65% по 30 мл у флаконах №1.	<i>діюча речовина:</i> 1 мл препарату містить 6,5 мг натрію хлориду; <i>допоміжні речовини:</i> натрію гідрофосфат дигідрат, натрію дигідрофосфат дигідрат, бензалконію хлорид, вода очищена.	Іstituto де Анжелі С.р.л., Італія.

Мета роботи

Здійснити технологічну характеристику сольових лікарських форм, які застосовуються як евакуаційні агенти при терапії алергічних ринітів.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили склади відомих назальних сольових розчинів на основі відомостей, що подані в тезах, статтях, патентах, авторефератах дисертацій та інших джерелах фахової літератури.

Результати та їх обговорення

Евакуаційний напрям терапевтичної допомоги при алергічному риніті зумовлений необхідністю механічного видалення алергенів зі слизової порожнини носової ділянки. Для цього застосовують сольові розчини різного складу. Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [6], на вітчизняному ринку за фармакотерапевтичною групою «Засоби, що використовуються при захворюваннях порожнини носа» (код АТС R01AX10) найбільш поширені сольові розчини, що наведені в таблиці 1.

Серед асортименту назальних лікарських форм переважають імпортовані препарати, частка вітчизняних – тільки 31,25%. Як діючу речовину сольових розчинів виробники здебільшого використовують натрію хлорид, морську воду, рідше – комплекс мікроелементів (магнію, натрію, кальцію) в різних співвідношеннях. Такі інтраназальні розчини за своєю природою переважно є гіпо- або ізотонічними плазмі крові, винятком є препарат Аква Маріс® Стронг (виробник «Ядран» Галенська Лабораторія д.д.,

Хорватія) – гіпертонічний розчин стерильної морської води. Як розчинник використовують воду очищену або воду для ін'єкцій. Для забезпечення стабільності назальних лікарських форм деякі виробники до складу композицій додають консерванти: похідні четвертинних амонієвих сполук (безалконію хлорид) та ароматичних спиртів (спирт бензиловий). Для нормалізації показника рН використовують речовини різної хімічної природи: натрій гідрофосфат дигідрат, натрію дигідрофосфат дигідрат, кислоти хлористоводневу.

Незважаючи на наявний асортимент лікарських препаратів, що спрямовані на терапію та профілактику алергічного риніту в пацієнтів, нині відсутній безпечний засіб, який повною мірою може забезпечувати лікувальний ефект. Під час розробки нового інтраназального засобу для фармакотерапії алергічних ринітів раціонально використовувати вітчизняну мінеральну сировину, що буде не тільки забезпечувати евакуацію алергенів, але й матиме протизапальну активність завдяки якісному складу.

Висновки

Здійснили пошук даних фахової літератури щодо інтраназальних лікарських засобів сольової природи, котрі застосовують для лікування та профілактики алергічних ринітів.

Виявили, що для розширення асортименту вітчизняних інтраназальних препаратів перспективно використовувати комплекс магнієвмісних мінералів на основі сировини природного походження.

Список літератури

1. Браславский В.Е. Назальный спрей Аква Марис в комплексной терапии круглогодичного аллергического ринита / В.Е. Браславский, К.В. Сафрыгин, О.А. Ежова // *Аллергология*. – 2003. – №4. – С. 40–41.
2. Дробик О.С. Аллергический ринит – современные подходы к терапии / О.С. Дробик, О.Ю. Насунова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2013. – №21. – С. 18–24.
3. Garavello W. Hypertonic or isotonic saline for allergic rhinitis in children / W. Garavello, M. Romagnoli, R.M. Gaini // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2005. – Vol. 16. – №1. – P. 91–92.
4. Solelhac G. Management of allergic rhinitis / G. Solelhac, D. Charpin // *F1000Prime Rep*. – 2014. – Vol. 6. – P. 94.
5. Comparison of buffered and nonbuffered nasal saline irrigations in treating allergic rhinitis / S. Chusakul, S. Warathanasin, N. Suksangpanya // *Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123. – №1. – P. 53–56.
6. Інформаційно-пошукова система «Державного реєстру лікарських засобів України» станом на 01.12.2014 р. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.

References

1. Braslavsky, V. E., Safrygin, K. V., & Ezova, O. A. (2003). Nazal'nyj sprej Akva Maris v kompleksnoj terapii kruglogodichnogo allergicheskogo rinita [Aqua Maris nasal spray in combined therapy of perennial allergic rhinitis]. *Allergologiya*, 4, 40–41. [in Russian].
2. Drobik, O. S., & Nasunova, A. Yu. (2013) Allergicheskij rinit – sovremennye podkhody k terapii [Allergic rhinitis – current therapy approaches]. *E'ffektivnaya farmakoterapiya*, 21, 18–24. [in Russian].
3. Garavello, W., Romagnoli, M., & Gaini, R. M. (2005) Hypertonic or isotonic saline for allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 16, 91–92. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00215.x.
4. Solelhac, G., & Charpin, D. (2014) Management of allergic rhinitis. *F1000Prime Rep.*, 6, 94.
5. Chusakul, S., Warathanasin, S., Suksangpanya, N., Phannaso, C., Ruxrungham, S., Snidvongs, K., & Aeumjaturapat, S. (2013). Comparison of buffered and nonbuffered nasal saline irrigations in treating allergic rhinitis. *Laryngoscope*, 123(1), 53–56. doi: 10.1002/lary.23617.
6. *Informatsiino-poshukova systema «Derzhavnoho reiestru likarskykh zasobiv Ukrainy»*. Retrieved from <http://www.drlz.kiev.ua>.

Відомості про автора:

Бурлака Б.С., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет,
E-mail: burlakabogdan@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4539-7331.

Сведения об авторе:

Бурлака Б.С., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: burlakabogdan@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4539-7331.

Information about author:

Burlaka B. S. Ph.D., Associate Professor of the Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University,
E-mail: burlakabogdan@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4539-7331.

Надійшла в редакцію 13.01.2015 р.



Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, Т. А. Шарапова, К. В. Александрова, О. М. Камишний,
Н. М. Поліщук

Синтез і протимікробні властивості 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантин,
органічний синтез,
ПМР-спектроскопія,
антибактеріальні,
протигрибкові засоби.

Відомо, що похідні ксантину виявляють різноманітну біологічну дію і тому є перспективним матеріалом для створення нових лікарських засобів. З метою пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину синтезували неописаний у фаховій літературі ряд 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів. Нагрівання 8-бромо-1-н-пропілтеоброміну з надлишком гідразин гідрату в середовищі водного діоксану призводить до утворення 8-гідразино-1-н-пропілтеоброміну, який є зручним синтоном для наступної модифікації ксантинової молекули. Взаємодія 8-гідразинотеоброміну з альдегідами призвела до утворення ряду відповідних 8-бензиліденгідразинопохідних. Структуру синтезованих сполук однозначно довели методом ПМР-спектроскопії. Здійснили первинне скринінгове дослідження протимікробної активності синтезованих сполук, що показало перспективність наступного пошуку антистафілококових і протигрибкових засобів у цьому ряді.

Синтез и противомикробные свойства 8-бензилденгидразино-1-н-пропилтеоброминов

Д. Г. Иванченко, Н. И. Романенко, Т. А. Шарапова, Е. В. Александрова, А. М. Камышный, Н. Н. Полищук

Известно, что производные ксантина оказывают разнообразное биологическое действие и поэтому являются перспективным материалом для создания новых лекарственных средств. С целью поиска новых биологически активных соединений среди производных ксантина синтезировали неописанный в специализированной литературе ряд 8-бензилденгидразино-1-н-пропилтеоброминов. Нагревание 8-бромо-1-н-пропилтеобромина с избытком гидразина гидрата в среде водного диоксана ведет к образованию 8-гидразино-1-н-пропилтеобромина – удобного синтона для дальнейшей модификации ксантиновой молекулы. Взаимодействие 8-гидразинотеобромина с альдегидами привело к образованию ряда соответствующих 8-бензилденгидразинопроизводных. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ПМР-спектроскопии. Проведено первичное скрининговое исследование противомикробной активности синтезированных соединений, показавшее перспективность дальнейшего поиска антистафилококковых и противогрибковых средств в данном ряду.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия, антибактериальные, противогрибковые средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 51–55

Synthesis and antimicrobial properties of 8-benzylidenhydrazino-1-n-propyltheobromines

D. G. Ivanchenko, M. I. Romanenko, T. A. Sharapova, K. V. Aleksandrova, A. M. Kamyshny, N. M. Polishchuk

It is known that xanthine derivatives demonstrate diverse biological effects and therefore serve as a perspective material for further modifications aimed at creating brand new medicinal substances.

Aim. In order to search new biologically active compounds among xanthine derivatives a range of undescribed earlier 8-benzylidenhydrazino-1-n-propyltheobromines has been synthesized.

Methods and results. Heating of 8-bromo-1-n-propyltheobromine with an excess of hydrazine hydrate in aqueous dioxane leads to the formation of 8-hydrazino-1-n-propyltheobromine that is a convenient synthon for further modification of xanthine molecule. Interaction of 8-hydrazinoptheobromine with aldehydes has lead to formation of a range of respective 8-benzylidenhydrazinoderivatives. Structure of synthesized compounds has been definitely proved by NMR-spectroscopy.

Conclusion. Primary screening research of antimicrobial activity of 8-benzylidenhydrazine derivatives has been conducted, it reveals the viability of further search for antistaphylococcal and antifungal drugs within this range.

Key words: Xanthine, Organic Synthesis, NMR-spectroscopy, Antibacterial, Antifungal Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 51–55

Незважаючи на використання в останнє десятиліття нових інструментів, постійне вдосконалення техніки оперативного втручання, застосування сучасних антисептиків і дезінфектантів, зберігається ризик розвитку інфекційних ускладнень при ендопротезуванні тазостегнових і колінних суглобів [1]. Найкращих результатів у лікуванні імплантат-асоційованої інфекції (ІАІ) після операцій вдається досягти поєднуючи хірургічне втручання з тривалою етіотропною терапією, ефективність якої визначається раціональним підбором антимікробного препарату [2]. «Ідеальний» антибактеріальний препарат для лікування хірургічної інфекції

повинен характеризуватись бактерицидною дією щодо конкретного збудника, створювати високі концентрації в кістках, суглобах і м'яких тканинах і мати високий профіль безпеки. Складність полягає в тому, що дотепер для більшості антибіотиків немає переконливої доказової бази щодо їх застосування при ІАІ [3].

Нині загальновизнано, що провідна роль *S. aureus* і *S. epidermidis* в етіології ІАІ багато в чому зумовлена їхньою здатністю швидко формувати багаторівневі мікробні біоплівки на поверхні штучних імплантатів [4]. Наявність збудників у складі біоплівок ускладнює діагностику ІАІ та суттєво знижує ефективність антибактеріальної терапії [5].

Раніше [6–9] встановили, що 1,8-дизаміщені теоброміну виявляють доволі високу діуретичну, протизапальну, анальгетичну, антиоксидантну, гіполіпідемічну та протимікробну дію.

Отже, проблема пошуку нових високоєфективних протимікробних засобів, що знайшли б застосування в лікуванні ІАІ, є актуальною та перспективною.

Мета роботи

Розробка простих лабораторних методів синтезу 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів і вивчення біологічної дії синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (робоча частота – 200 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведені в таблицях 1, 2.

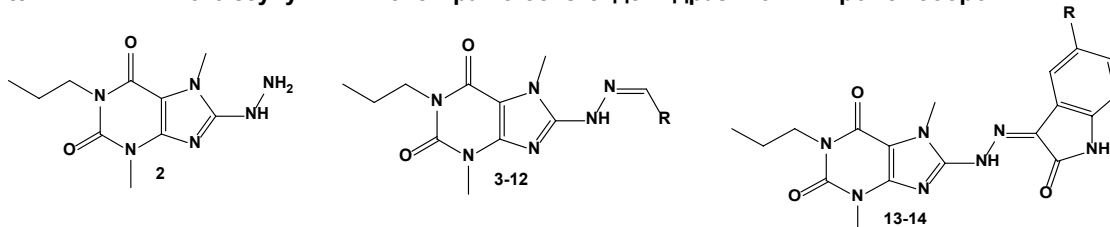
Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–7)

Сполука	T _{плавл} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	236–237	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ O ₂	92
3	244–245	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₂	91
4	223–224	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₃	94
5	231–232	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₂	89
6	198–199	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₃	90
7	232–233	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₃	82
8	249–250	C ₁₇ H ₁₉ N ₇ O ₄	88
9	235–236	C ₁₇ H ₁₉ N ₇ O ₄	78
10	241–242	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₄	78
11	248–249	C ₁₈ H ₂₁ BrN ₆ O ₄	69
12	203–204	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₆ O ₂	90
13	290–291	C ₁₈ H ₁₉ N ₇ O ₃	89
14	299–300	C ₁₈ H ₁₈ BrN ₇ O ₃	87

Таблиця 2

Величини хімічного зсуву в ПМР-спектрах 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів



№	R	δ-шкала, м.ч.							
		C ^o NH (с, 1H)	CH=N (с, 1H)	CH _{аром}	N ^o CH ₂ (т, 2H)	NCH ₃ (с, 3H)	CCH ₂ C (м, 2H)	CH ₂ C (т, 3H)	Інші
2		8,11	–	–	3,73	3,53; 3,33	1,51	0,81	4,32 (с, 2H) – NH ₂
3	C ₆ H ₅	11,45	8,08	7,64 (д, 2H); 7,37 (м, 3H)	3,78	3,91; 3,34	1,52	0,82	–
4	C ₆ H ₄ OH-2	11,38	8,36	7,53 (д, 1H); 7,20 (т, 1H); 6,86 (м, 2H)	3,78	3,80; 3,36	1,51	0,82	10,69 (с, 1H) – OH
5	C ₆ H ₄ Cl-2	11,64	8,49	7,92 (д, 1H); 7,48 (м, 1H); 7,35 (м, 2H)	3,77	3,90; 3,35	1,52	0,84	–
6	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	11,47	8,02	7,30-7,12 (м, 3H); 6,91 (д, 1H)	3,77 (т, 5H) + OCH ₃	3,91; 3,35	1,52	0,84	–
7	C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ -4	11,37	8,01	7,55 (д, 2H); 6,91 (д, 2H)	3,77	3,90; 3,33	1,52	0,83	4,02 (кв, 2H) – OCH ₂ ; 1,23 (т, 3H) – CCH ₃
8	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	11,80	8,12	8,20 (д, 2H); 7,84 (д, 2H)	3,75	3,92; 3,35	1,52	0,84	–
9	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	11,78	8,50	8,0 (т, 2H); 7,74 (т, 1H); 7,57 (т, 1H)	3,75	3,89; 3,35	1,52	0,84	–
10	C ₆ H ₄ (OH-2)OCH ₃ -3	11,22	7,97	7,19 (с, 1H); 7,02 (д, 1H); 6,79 (д, 1H)	3,78 (т, 5H) + OCH ₃	3,90; 3,36	1,52	0,84	9,40 (с, 1H) – OH
11	C ₆ H ₂ (OH-4) (OCH ₃ -3)Br-5	11,30	7,90	7,28 (с, 1H); 7,18 (с, 1H)	3,72	3,89; 3,32	1,51	0,84	9,80 (с, 1H) – OH; 3,87 (с, 3H) – OCH ₃
12	C(Br)=CHC ₆ H ₅	11,32	7,78 (м, 2H)	7,50-7,20 (м, 5H)	3,80 (т, 5H) + N ^o CH ₃	3,65	1,54	0,82	–
13	H	11,19	–	7,54 (д, 1H); 7,30 (т, 1H); 7,06 (т, 1H); 6,94 (д, 1H)	3,80	3,91; 3,37	1,55	0,86	13,1 (с, 1H) – NH
14	Br	11,18	–	7,56 (с, 1H); 7,38 (д, 1H); 6,79 (д, 1H)	3,81	3,90; 3,32	1,50	0,87	13,06 (с, 1H) – NH

Таблиця 3

Протимікробна та протигрибкова активність синтезованих сполук

Сполука	МІК, мкг/мл			
	E. coli	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans
2	100	50	50	50
3	100	100	200	50
4	100	100	200	25
5	100	100	200	25
6	200	200	200	25
8	200	200	100	100
9	200	200	100	200
10	100	50	100	50
11	100	50	100	50
12	100	50	100	50
13	200	50	200	100
14	200	100	100	50
Ампіцилін	12,5	50	25	–
Ністатин	200	100	100	50

Результати та їх обговорення

Синтез 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2). Розчин 30,1 г (0,1 моль) 8-бромо-1-н-пропілтеоброміну (1) [10], 50 мл (1 моль) гіdraзин гідрату, 100 мл води, 150 мл діоксану кип'ятять 1 годину, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтрують, промивають водою, сушать.

Синтез 8-бензиліденгіdraзино-1-н-пропілтеобромінів (3–14). Розчин 1,26 г (0,005 моль) 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2), 0,006 моль відповідного альдегіду чи ізатину, 15 мл води, 15 мл діоксану, 5 крапель $\text{HCl}_{\text{конц}}$ кип'ятять 5 хв, охолоджують, додають 20 мл води, осад, що утворився, відфільтровують, промивають пропанолом-2, водою та кристалізують із водного діоксану.

Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосували еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взяли *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримали з баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідемслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [11]. Під час досліджень готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер – Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожну пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (106 КУО/мл).

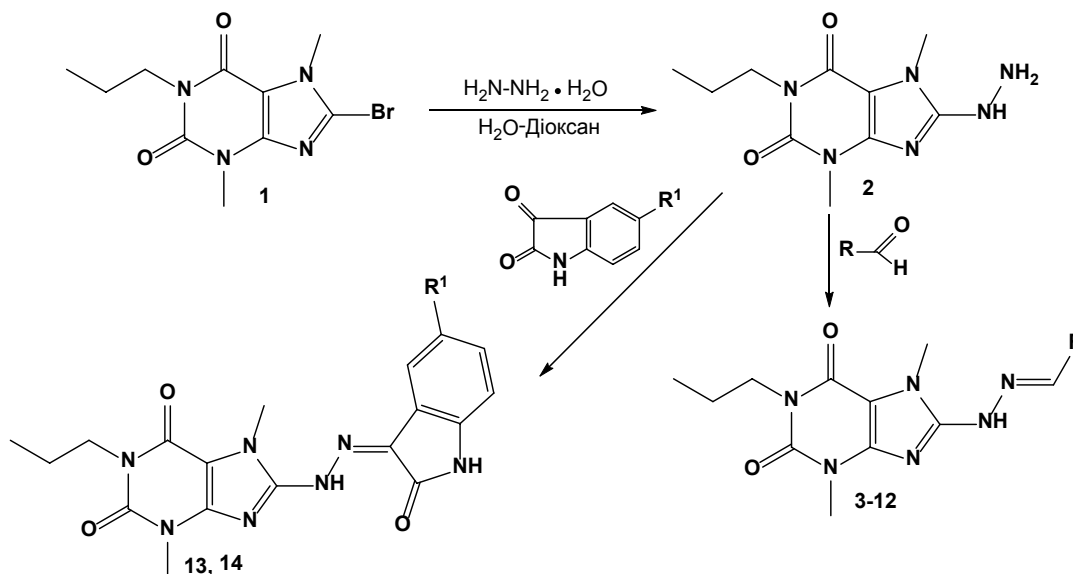
Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК). У дослідженнях використовували як розчинник сполук диметилсульфоксид. Вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково проведений контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Дані з біологічної дії похідних 8-бензиліденгіdraзино-1-н-пропілтеобромінів наведені в таблиці 3.

Нагрівання 8-бромо-1-н-пропілтеоброміну (1) з надлишком гіdraзин гідрату в середовищі водного діоксану призводить до утворення 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2) (схема 1). Реакцією гіdraзиноксантину (2) з альдегідами в середовищі водного пропанолу-2 отримали відповідні 8-бензиліденгіdraзиноксантини (3–13). Взаємодія 8-гіdraзино-1-н-пропілтеоброміну (2) з ізатином і 5-бромізатином реалізується утворенням 8-(2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3-)-гіdraзинопохідних.

Будова всіх синтезованих сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії. Так, наявність пропілового замісника в положенні 1 ксантинового ядра доводиться триплетами при 3,81–3,72 м.ч. (2H, N¹CH₂) та 0,86–0,81 м.ч. (3H, CCH₃), а також мультиплетами при 1,55–1,5 м.ч. (2H, CH₂). Протони C⁸NH-групи одержаних гіdraзонів зареєстрували у спектрах у вигляді синглетів у межах 11,8–11,19 м.ч.

Схема 1



(1H). Наявність у структурі азометинового угруповання підтверджується синглетами при 8,5–7,9 м. ч. (1H) в їхніх ПМР-спектрах. Урацилову частину молекули характеризують синглети протонів N⁷CH₃ та N³CH₃ груп при 3,92–3,53 м.ч. (3H) та 3,37–3,3 м.ч. (3H) відповідно. Форма, розташування та інтенсивність сигналів протонів залишків альдегідів, ізатину та 5-бромізатину в положенні 8 повністю відповідає їхній будові (табл. 2).

Під час первинного скринінгового дослідження протимікробної активності 8-бензиліденгідразинопохідних щодо референтних штамів мікроорганізмів і грибів роду *Candida* встановили, що речовини, які досліджували, виявляють слабку та помірну дію. Показник антибактеріальної активності сполук 8-гідразино-1-н-пропілтеоброміну (2), 8-(2-гідрокси-3-метоксибензиліден)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (10), 8-(5-бromo-4-гідрокси-3-метоксибензиліден)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (11), 8-(2-бromo-3-фенілаліліден)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (12), 8-(2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3-)гідразино-1-н-пропілтеоброміну (13) щодо *Staphylococcus aureus* наближається до ампіциліну і становить 50 мкг/мл. Слід відзначити, що збільшення кількості замісників в ароматичному ядрі призводить до посилення антистафілококової активності, а протигрибкова ак-

тивність зменшується. Високу протигрибкову активність до тест-штаму *Candida albicans* показали сполуки 4–6, їхня активність становить 25 мкг/мл і вдвічі перевищує активність еталону порівняння. Показник протигрибкової дії сполук 2, 3, 10–12 та 8-(5-бromo-2,3-дигідроіндолон-2-іліден-3-)гідразино-1-н-пропілтеобромін (14) становить 50 мкг/мл і прирівнюється до ністатину (табл. 3), що вказує на перспективність пошуку антистафілококових і протигрибкових засобів у цьому ряді.

Для остаточних висновків необхідно здійснити додаткові дослідження, робота триває.

Висновки

1. Запропонували лабораторну методику одержання 8-гідразино-1-н-пропілтеоброміну – вихідний синтон для наступної модифікації ксантинової молекули.
2. Розробили доступні лабораторні методики синтезу нових 8-бензиліденгідразино-1-н-пропілтеобромінів – потенційних біоактивних сполук.
3. Вивчили ПМР-спектральні характеристики речовин, що отримали.
4. Здійснили первинне скринінгове дослідження протимікробної активності 8-бензиліденгідразинопохідних, що показало перспективність пошуку антистафілококових і протигрибкових засобів у цьому ряді.

Список літератури

1. Moriarty T.F. Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies / T.F. Moriarty, S.A.J. Zaat, H.J. Busscher. – N.Y. : Springer, London : Heidelberg Dordrecht, 2013. – 566 p.
2. Prosthetic-joint infections / W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – №16. – P. 1645–1654.
3. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections / U. Geipel // *Int. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol. 6. – №5. – P. 234–240.
4. Shirliff M.E. The Role of Biofilms in Device-Related Infections / M.E. Shirliff, J.G. Leid. – N.Y. : Springer, 2009. – 272 p.
5. Stewart P.S. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms / P.S. Stewart, J.W. Costerton // *The Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – № 9276. – P. 135–138.
6. Пат. № 38873 Україна, МПК C07D 473/00. 8-N-(фурил-2) метиламіно-1-п-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, Н.В. Крісанова. – № u200809552; заявл. 21.07.08; опубл. 26.01.09 // Бюл. № 2.
7. 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.
8. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних ксантину. II. 1-п-хлоробензил-8-амінотеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, А.В. Таран, В.І. Корнієнко // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2012. – №2(9). – С. 44–47.
9. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. III. 8-аміно-1-п-хлоробензилтеоброміни / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук // *Актуальні питання*

фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №2(15). – С. 45–49.

10. Пат. № 86107 Україна, МПК C07D 473/00. Піперазинію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтіоацетат, який виявляє діуретичну дію / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура – № u201308690; заявл. 10.07.13; опубл. 10.12.13 // Бюл. № 23.
11. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широков та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.

References

1. Moriarty, T. F., Zaat, S. A. J., & Busscher, H. J. (2013). *Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies*. NY: Springer, London: Heidelberg Dordrecht.
2. Zimmerli, W., Trampuz, A., & Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.*, 351, 1645–1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
3. Geipel, U. (2009). Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int. J. Med. Sci.*, 6, 234–240.
4. Shirliff, M. E., & Leid, J. G. (2009). *The Role of Biofilms in Device-Related Infections*. NY: Springer.
5. Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The Lancet*, 358(9276), 135–138. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05321-1.
6. Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Samura, B. A., Krisanova, N. V. (2009). Pat. № 38873 UA, C07D 473/00. 8-N-(Furyl-2)methylamino-1-p-chlorobenzyl theobromin, having diuretic, anti-inflammatory and antioxidant action. № u200809552; date of patent Jan. 26, 2009. *Biul.*, 2. [in Ukrainian].
7. 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

- 1,8-disubstituted compounds of theobromine. I. 1-Benzyl-8-aminotheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1(8), 36–39. [in Ukrainian].
8. Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., Samura, B. A., Taran, A. V., & Kornienko, V. I. (2012). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh ksantynu. II. 1-p-khlorobenzyl-8-aminoteobrominy [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted compounds of theobromine. II. 1-p-Chlorobenzyl-8-aminotheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2(9), 44–47. [in Ukrainian].
9. Ivanchenko, D. G., Romanenko, M. I., Kamyshny, A. M., & Polishchuk, N. M. (2014). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu. III. 8-amino-1-p-khlorobenzylteobrominy [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted compounds of theobromine. III. 8-Amino-p-chlorobenzyltheobromines]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2(15), 45–49. [in Ukrainian].
10. Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Kornienko, V. I., & Samura, B. A. (2013). Pat. № 38873 UA, C07D 473/00. Piperazinium 1-n-butyltheobromine-8-ylthioacetate exhibiting diuretic action. №u201308690; date of patent Dec. 26, 2013. *Biul*, 23. [in Ukrainian].
11. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov V. P., Smirnov V. V., Biriukova S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv* [The study of the specific activity of antimicrobial medicines]. Kyiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Іванченко Д.Г., к. фарм. н., доцент 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.

Шарапова Т.А., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет.

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

Камишний О.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет.

Полищук Н.М., к. мед. н., ст. викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Иванченко Д.Г., к. фарм. н., доцент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Романенко М.И., д. фарм. н., профессор каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Шарапова Т.А., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Александрова Е.В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Камышный А.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Полищук Н.Н., к. мед. н., ст. преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Ivanchenko D.G., Ph.D., Associate Professor of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: ivanchenkodima@yandex.ru.

Romanenko M.I., Dr.hab., Professor of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Sharapova T.A., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Aleksandrova K.V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Kamyshny O.M., Dr.hab., Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University.

Polishchuk N.M., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 14.11.2014 р.



І. А. Лукіна, О. В. Мазулін, Г. П. Смойловська, Г. В. Мазулін, І. М. Шевченко

Амінокислотний склад трави *Polygonum hydropiper* L. та *Polygonum persicaria* L. флори України

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: вискоєфективна рідинна хроматографія, *Polygonaceae*, амінокислоти, лікарські рослини.

Лікарські рослини – цінні джерела амінокислот. Визначення їх у рослинній сировині та фітопрепаратах має великий науковий і практичний інтерес, зважаючи на їхню високу біологічну активність. Вони містяться в рослинах у легкозасвоєваних людським організмом комплексах і біологічно доступних концентраціях, тому мають більшу фізіологічну активність у порівнянні з синтетичними аналогами. З метою амінокислотного аналізу у траві *Polygonum hydropiper* L. і *Polygonum persicaria* L. флори України вивчили амінокислотний склад методом ВЕРХ. Виявили, що досліджувані об'єкти містять до 15 амінокислот. Протягом порівняльного аналізу амінокислотного складу обох об'єктів встановили його ідентичність, але слід наголосити, що у траві *Polygonum hydropiper* L. визначили дещо вищу концентрацію амінокислот, ніж у *Polygonum persicaria* L. ($8,88 \pm 0,8\%$ проти $6,49 \pm 0,6\%$ відповідно). Це свідчить про перспективність використання обраних об'єктів для наступних досліджень.

Аминокислотный состав травы *Polygonum hydropiper* L. и *Polygonum persicaria* L. флоры Украины

И. А. Лукина, А. В. Мазулин, Г. П. Смойловская, Г. В. Мазулин, И. Н. Шевченко

Лекарственные растения – ценные источники аминокислот. Определение их в растительном сырье и фитопрепаратах имеет большой научный и практический интерес ввиду их высокой биологической активности. Они содержатся в растениях в легкоусвояемых человеческим организмом комплексах и биологически доступных концентрациях, поэтому имеют более высокую физиологическую активность по сравнению с синтетическими аналогами. С целью аминокислотного анализа в траве *Polygonum hydropiper* L. и *Polygonum persicaria* L. флоры Украины изучен аминокислотный состав методом ВЭЖХ. Установлено, что исследуемые объекты содержат до 15 аминокислот. В ходе сравнительного анализа аминокислотного состава обоих объектов установили его идентичность, но следует отметить, что в траве *Polygonum hydropiper* L. несколько выше концентрация аминокислот, чем в *Polygonum persicaria* L. ($8,88 \pm 0,2664\%$ против $6,49 \pm 0,1947\%$ соответственно). Это свидетельствует о перспективности использования выбранных объектов для дальнейших исследований.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, *Polygonaceae*, аминокислоты, лекарственные растения. **Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2015. – № 1 (17). – С. 56–59

The amino acid composition of *Polygonum hydropiper* L. and *Polygonum persicaria* L. herbs of Ukrainian flora

I. A. Lukina, O. V. Mazulin, H. P. Smoilovska, H. V. Mazulin, I. N. Shevchenko

Herbs are valuable sources of amino acids. Defining them in the plant material and herbal remedies has great scientific and practical interest due to their high biological activity. They are present in plants in easily digestible for a human body complexes and biologically available concentrations, and therefore they have higher physiological activity comparing to synthetic analogues.

Aim. For the purpose of amino acid analysis in *Polygonum hydropiper* L. and *Polygonum persicaria* L. herbs of Ukrainian flora the amino acid composition has been studied by HPLC method.

Results. It has been established that the tested objects contain up to 15 amino acids. A comparative analysis of the amino acid composition of both objects showed that it is identical, nevertheless it should be noted that the concentration of amino acids in *Polygonum hydropiper* L. is somewhat higher than in *Polygonum persicaria* L.: $8,88 \pm 0,2664\%$ vs $6,49 \pm 0,1947\%$ respectively.

Conclusion. It indicates the availability of the selected items for further research.

Key words: Chromatography, High Preserve Liquid, *Polygonaceae*, Amino Acids, Plants, Medicinal.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 56–59

Амінокислоти – речовини первинного синтезу, що містяться в надземних і підземних органах майже усіх квіткових рослин, синтезуються з простих неорганічних сполук і беруть участь у синтезі білків, коферментів, флавоноїдів, стероїдних сполук, поліфенолів, складних вуглеводів, жирів, вітамінів і пігментів [3]. Вони містяться в рослинах у легкозасвоєваних для людського організму комплексах і біологічно доступних концентраціях, а тому мають вищу фізіологічну активність у порівнянні з синтетичними аналогами. Саме це зумовлює актуальність роботи щодо відбору найцінніших видів рослин, які містять комплекс амінокислот. Нині відомі майже 300 рослинних амінокислот, 20 із

них входять до складу структурних білків і ферментів. За даними останніх наукових досліджень, у рослинах у вільному або зв'язаному стані знаходиться близько 30% амінокислот від загальної концентрації органічних речовин [1,4]. Поширеність амінокислот у рослинах та їхня висока біологічна активність сприяють ефективній дії на організм як лікарської сировини, так і препаратів із неї. Тому рослинні амінокислоти відіграють важливу роль у функціонуванні різноманітних систем і органів людського організму та характеризуються вираженими фармакотерапевтичними властивостями, а також сприяють швидшому засвоєнню та потенціюють дію інших наявних у рослинах біологічно активних сполук [1,4,6].

У медичній практиці амінокислоти використовують для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, печінки, нервово-психічних розладів, а також для профілактики атеросклерозу. Такі незамінні амінокислоти, як лейцин, ізолейцин і валін підвищують імунітет і пригнічують розвиток злоякісних пухлин, метіонін використовують як гепатопротекторний засіб, солі аспарагінової кислоти – для лікування захворювань серцево-судинної системи, глютамінову кислоту – для терапії захворювань ЦНС [1,3,5].

Однак дотепер рослину сировину *Polygonum hydropiper L.* та *Polygonum persicaria L.* не розглядали як джерело для легкозасвоюваних форм амінокислот у комплексі з іншими біологічно активними сполуками для їх застосування під час лікування низки патологічних захворювань. Отже, визначення амінокислот у лікарській рослинній сировині та фітопрепаратах має великий науковий і практичний інтерес, зважаючи на їхню високу біологічну активність.

Мета роботи

Вивчення якісного складу та кількісного вмісту вільних і зв'язаних у складі білка амінокислот у траві *Polygonum hydropiper L.* (гірчак перцевий) і *Polygonum persicaria L.* (гірчак почечуйний) флори України.

Матеріали і методи дослідження

Траву *Polygonum hydropiper L.* та *Polygonum persicaria L.* збрали влітку під час фази масового цвітіння (липень – серпень 2013 р.) у с. Володимирівка Запорізької області.

Для якісного дослідження наявності вільних амінокислот використовували нінгідринову реакцію, яку здійснили з водних і водно-спиртових екстрактів трави г. перцевого та г. почечуйного. Під час реакції спостері-

гали появу червоно-синього забарвлення, що свідчить про наявність у витягу амінокислот [8].

Для підтвердження якісного складу та виявлення кількісного вмісту зв'язаних у складі білка, а також вільних амінокислот використовували методику, котра запропонована Штейном і Муром, на високоефективному рідинному хроматографі моделі ААА 881 (Чеська Республіка) [2,7].

Для визначення зв'язаних у складі білка амінокислот точну наважку подрібненої сировини (близько 0,1 г) піддавали кислотному гідролізу 6 М розчином хлористоводневої кислоти на водяному огрівнику при температурі 105°C протягом 24 год, сухий залишок розчиняли в цитратному буферному розчині.

Розчин вводили в колонки приладу розміром 0,8×60 см (№1) і 0,7×60 см (№2), заповнені катіоном марки Ostion LGAN.

Вільні амінокислоти визначали за тією самою методикою без попереднього гідролізу білкових сполук.

Амінокислоти ідентифікували методом стандартних добавок. Концентрацію визначали вимірюючи площу відповідних піків. Аналіз результатів здійснили на основі 6 визначень і опрацювали методом варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

Визначили якісний і кількісний склад трави *Polygonum hydropiper L.* та *Polygonum persicaria L.*, результати досліджень наведені в таблиці 1.

Протягом досліджень визначили вміст 15 амінокислот у вільному та зв'язаному стані, 9 із них є незамінними. Ідентифікували якісний склад речовин в обох видах, що

Таблиця 1

Вміст амінокислот у надземній частині *Polygonum hydropiper L.* та *Polygonum persicaria L.*, яку заготували в с. Володимирівка Запорізької області (липень – серпень 2013 р.), у мг/100 мг, ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), $n = 6$

Назва амінокислот	<i>Polygonum hydropiper L.</i>		<i>Polygonum persicaria L.</i>	
	Вільні	Зв'язані	Вільні	Зв'язані
Незамінні амінокислоти				
Валін	0,07 ± 0,0021	0,42 ± 0,0126	0,05 ± 0,0015	0,27 ± 0,0081
Ізолейцин	0,11 ± 0,0033	0,66 ± 0,0198	0,08 ± 0,0024	0,47 ± 0,0141
Лейцин	0,19 ± 0,0057	0,69 ± 0,0207	0,09 ± 0,0027	0,58 ± 0,0174
Лізин	0,17 ± 0,0051	0,52 ± 0,0156	0,11 ± 0,0033	0,66 ± 0,0198
Метіонін	0,03 ± 0,0009	0,18 ± 0,0054	0,02 ± 0,0006	0,12 ± 0,0036
Треонін	0,09 ± 0,0027	0,48 ± 0,0144	0,05 ± 0,0015	0,27 ± 0,0081
Фенілаланін	0,07 ± 0,0021	0,31 ± 0,0093	0,05 ± 0,0015	0,31 ± 0,0093
Замінні амінокислоти				
Аланін	0,27 ± 0,0081	1,39 ± 0,0417	0,14 ± 0,0042	0,86 ± 0,0258
Аргінін	0,22 ± 0,0066	1,21 ± 0,0363	0,13 ± 0,0039	0,74 ± 0,0222
Аспарагінова кислота	0,04 ± 0,0012	0,23 ± 0,0069	0,04 ± 0,0012	0,24 ± 0,0072
Гістидин	0,08 ± 0,0024	0,47 ± 0,0141	0,04 ± 0,0012	0,24 ± 0,0072
Гліцин	0,07 ± 0,0021	0,36 ± 0,0108	0,04 ± 0,0012	0,24 ± 0,0072
Серин	0,05 ± 0,0015	0,11 ± 0,0033	0,02 ± 0,0006	0,12 ± 0,0036
Тирозин	0,05 ± 0,0015	0,3 ± 0,009	0,03 ± 0,0009	0,2 ± 0,006
Цистин	0,24 ± 0,0072	1,55 ± 0,0465	0,2 ± 0,0006	1,17 ± 0,0351
Сума амінокислот	1,75 ± 0,0525	8,88 ± 0,2664	1,09 ± 0,057	6,49 ± 0,1947

досліджували. Встановили вміст загальної суми вільних і зв'язаних амінокислот. Протягом порівняльного аналізу якісного амінокислотного складу обох об'єктів встановили його ідентичність, але слід наголосити, що у траві *Polygonum hydropiper* L. визначили дещо вищу концентрацію вільних і зв'язаних амінокислот, ніж у *Polygonum persicaria* L. – $1,75 \pm 0,16\%$ та $8,88 \pm 0,8\%$ проти $1,09 \pm 0,1\%$ та $6,49 \pm 0,6\%$ відповідно. В обох об'єктах домінували такі амінокислоти: аланін, цистин, аргінін (замінні), лейцин, лізин, ізолейцин (незамінні). Вміст ізолейцину у траві *Polygonum hydropiper* L. у вільному та зв'язаному стані становить відповідно $0,11 \pm 0,0033\%$ та $0,66 \pm 0,0198\%$, лейцину – $0,19 \pm 0,0057\%$ та $0,69 \pm 0,0207\%$, лізину – $0,17 \pm 0,0051\%$ та $0,52 \pm 0,0156\%$, аланіну – $0,27 \pm 0,0081\%$ та $1,39 \pm 0,0417\%$, аргініну – $0,22 \pm 0,0066\%$ та $1,21 \pm 0,0363\%$, цистину – $0,24 \pm 0,0072$ та $1,55 \pm 0,0465\%$. Аналізуючи вміст домінуючих амінокислот у вільному та зв'язаному стані у траві *Polygonum persicaria* L., отримали такі результати: ізолейцин – $0,08 \pm 0,0024\%$ та $0,47 \pm 0,0141\%$, лейцин – $0,09 \pm 0,0027\%$ та $0,58 \pm 0,0174\%$, лізин – $0,11 \pm 0,0033\%$ та $0,66 \pm 0,0198\%$, аланін – $0,14 \pm 0,0042\%$ та $0,86 \pm 0,0258\%$, аргінін – $0,13 \pm 0,0039\%$ та $0,74 \pm 0,0222\%$, цистин – $0,2 \pm 0,0006\%$ та $1,17 \pm 0,0351\%$ відповідно.

Аналізуючи вміст амінокислот у траві *Polygonum hydropiper* L. та *Polygonum persicaria* L., можна прогнозувати фармакологічний ефект цих рослин, а також фі-

тосубстанцій на їхній основі. Дані щодо якісного складу і кількісного вмісту замінних і незамінних амінокислот свідчать про перспективність використання об'єктів, що обрали, для одержання комплексних фітопрепаратів і наступних досліджень як джерела природних біологічно активних речовин.

Висновки

Уперше дослідили якісний склад і кількісний вміст вільних і зв'язаних у складі білка амінокислот у траві *Polygonum hydropiper* L., *Polygonum persicaria* L. флори України.

Визначили наявність до 15 амінокислот, 9 з них є незамінними.

Дослідили концентрацію амінокислот у траві об'єктів, що обрали. Встановили, що в *Polygonum hydropiper* L. дещо вища концентрація вільних і зв'язаних амінокислот, ніж у *Polygonum persicaria* L. – $1,75 \pm 0,16\%$ та $8,88 \pm 0,8\%$ проти $1,09 \pm 0,1\%$ та $6,49 \pm 0,6\%$ відповідно.

У надземній рослинній сировині *Polygonum hydropiper* L. і *Polygonum persicaria* L. домінували такі амінокислоти: аланін, аргінін, цистин, лейцин, лізин та ізолейцин.

Результати свідчать про перспективність використання цієї рослинної сировини та будуть надалі враховані в роботі для поглибленого вивчення обраних об'єктів як джерела природних біологічно активних речовин.

Список літератури

1. Гонтова Т.М. Амінокислотний склад густих екстрактів з трави та коренів живокосту шорсткого / Т.М. Гонтова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – Т. 12. – №2. – С. 4–5.
2. Амінокислотний склад рослинної сировини оману британського у вегетаційний період / О.К. Єренко, О.В. Мазулін, П.А. Логвін, Г.В. Мазулін // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – Т. 9. – №2. – С. 10–12.
3. Ісюк М.В. Дослідження амінокислотного складу герані сибірської / М.В. Ісюк, І.Л. Бензель, Л.В. Бензель // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – Т. 10. – №3. – С. 4–6.
4. Луценко Ю.О. Дослідження амінокислотного складу листя плюща звичайного / Ю.О. Луценко, Р.Є. Дармограй, М.Р. Сімонов // Запорозький медичний журнал. – 2010. – Т. 12. – №3. – С. 110–112.
5. Одинцова В.М. Амінокислотний склад деяких видів роду гірчак флори України / В.М. Одинцова, О.В. Мазулін, О.М. Денисенко // Фармацевтичний журнал. – 2008. – №5. – С. 111–114.
6. Одинцова В.М. Амінокислотний вміст у траві гірчака пташиного, непомітного, різнолистого флори України у вегетаційний період / В.М. Одинцова, О.В. Мазулін, О.М. Денисенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2006. – Т. 1. – №15. – С. 119–121.
7. Смойловская Г.П. Содержание аминокислот в видах рода *Achillea* L. флоры Украины / Г.П. Смойловская, А.В. Мазулин, Е.В. Гречаная // Запорозький медичний журнал. – 2008. – Т. 2. – №47. – С. 135–136.
8. Использование нингидриновой реакции для количественного определения б-аминокислот в различных объектах :

методичні рекомендації / А.В. Симонян, А.А. Саламатов, Ю.С. Покровская, А.А. Аванесян. – Волгоград, 2007. – 106 с.

References

1. Hontova, T. (2012). Aminokyslotnyi sklad gustyrh ekstraktiv z travy ta koreniv zhyvokostu shortsogo [Amino acid composition of thick extracts from herbs and roots of comfrey rough]. *Aktualni pytanntia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 12(2), 4–5. [in Ukrainian].
2. Yerenko, O., Mazulin, O., Lohvin, P. & Mazulin, H. (2012). Aminokyslotnyi sklad roslynnoi syrovyny omanu brytanskogo u vegetatsiyni period [Amino acid composition of plant material mislead the British in the growing season]. *Aktualni pytanntia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 9(2), 10–12. [in Ukrainian].
3. Isiuk, M., Benzal, I. & Benzal, L. (2012). Doslidzhennia aminokyslotnogo skladu herani sybirskoi [Research amino acid composition of the Siberian geranium]. *Aktualni pytanntia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 10(3), 4–6. [in Ukrainian].
4. Lutsenko, Yu. O., Darmohrai, R. Ye. & Simonov, M. R. (2010). Doslidzhennia aminokyslotnogo skladu lystia pliuscha zvychnogo. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 12(3), 110–112. [in Ukrainian].
5. Odintsova, V. M., Mazulin, O. V. & Denysenko, O. M. (2008). Aminokyslotnyi sklad deiakykh vydiv rodu hirchak flory Ukrainy [Amino acid composition of some species of flora bitterling Ukraine]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 5, 111–114. [in Ukrainian].
6. Odintsova, V. M., Mazulin, O. V. & Denysenko, O. M. (2006). Aminokyslotnyi vmist u travy hirchaka ptashynogo, nepomitnogo, riznolistogo flory Ukrainy [Amino acid content in grass

- Gorchakov bird unnoticeably riznolystoho flora of Ukraine in the growing season]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1(15), 119–121. [in Ukrainian].
7. Smojlovska, G. P., Mazulin, A. V. & Grechannaya, E. V. (2008). Soderzhanie aminokislot v vidakh roda *Achillea* L. flory Ukrainy. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 2(47), 135–136.
8. Simonyan, A. V., Salamatov, A. A., Pokrovskaya, Yu. S., & Avanesian, A. A. (2007) *Ispol'zovanie ningidrinovoj reakcii dlya kolichestvennogo opredeleniya b-aminokislot v razlichnykh ob`ektakh [Using the quantitative ninhydrin reaction to determine b-amino acids in the various objects]*. Volgograd. [in Russian].

Відомості про авторів:

Лукіна І.А., магістр, здобувач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: lukina_iryana@ukr.net.

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

Смойловська Г.П., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Мазулін Г.В., к. фарм. н., асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.

Шевченко І.М., к. фарм. н., асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Лукина И.А., магистр, соискатель каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: lukina_iryana@ukr.net.

Мазулин А.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Смойловская Г.П., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Мазулин Г.В., к. фарм. н., ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Шевченко И.Н., к. фарм. н., ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Lukina I.A., Master of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: lukina_iryana@ukr.net.

Mazulin O.V., Dr. hab., Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Smoilovska H.P., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Mazulin H.V., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Shevchenko I.M., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 03.11.2014 р.



К. В. Александрова, С. В. Левіч, О. С. Шкода, Д. М. Юрченко

Синтез і фізико-хімічні властивості водорозчинних похідних 3-бензилксантину

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантини, органічний синтез, ІЧ-спектроскопія, ЯМР-спектроскопія.

Одним із основних напрямів пошуку нових малотоксичних біологічно активних речовин є створення водорозчинних сполук. З цією метою розробили методику синтезу не описаних у фаховій літературі водорозчинних 3-бензил-8-метилксантинідів-7 взаємодією 3-бензил-8-метилксантину з основами у водному або водно-спиртовому середовищі. Розробили універсальний метод одержання 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти, її аміду та водорозчинних солей. На прикладі 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти запропонували альтернативний метод отримання її алкілових естерів. Будову й індивідуальність цих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

Синтез и физико-химические свойства водорастворимых производных 3-бензилксантина

Е. В. Александрова, С. В. Левич, А. С. Шкода, Д. Н. Юрченко

Одним из основных направлений поиска новых малотоксичных биологически активных веществ является создание растворимых в воде соединений. С этой целью разработана методика синтеза не описанных в специализированной литературе водорастворимых 3-бензил-8-метилксантинидов-7 взаимодействием 3-бензил-8-метилксантина с основаниями в водной или водно-спиртовой среде. Разработан универсальный метод получения 3-бензил-8-метилксантинил-7-ацетатной кислоты, ее амида и водорастворимых солей. На примере 3-бензил-8-метилксантинил-7-уксусной кислоты предложен альтернативный метод получения ее алкиловых эфиров. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии и хроматографией в тонком слое сорбента.

Ключевые слова: ксантины, органический синтез, ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 60–65

Synthesis and physical-chemical properties of water-soluble 3-benzylxanthine derivatives

K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, O. S. Shkoda, D. M. Yurchenko

Aim. One of the main ways of new biologically active substances search with low toxicity is synthesis of water-soluble compounds. So we developed synthesis methodic of new water-soluble 3-benzyl-8-methylxanthinides-7 by interaction of 3-benzyl-8-methylxanthine with bases in aqueous or aqueous-alcoholic medium.

Methods and results. Universal method of obtaining 3-benzyl-8-methylxanthinyl-7-acetic acid, its amide and water-soluble salts has been developed. Also, as example, we offered alternative method of synthesis of 3-benzyl-8-methylxanthinyl-7-acetic acid's esters. The structure and individuality of synthesized compounds has been proved due by elemental analysis, IR-, ¹H NMR-spectroscopy and thin-layer chromatography.

Key words: Xanthenes, Organic Synthesis, Infrared-spectroscopy, NMR-spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 60–65

Дослідження зі створення нових малотоксичних біологічно активних речовин здійснюють серед різноманітних класів органічних сполук як природного, так і синтетичного генезу. Одним із основних напрямів цих досліджень є пошук водорозчинних сполук – зручних об'єктів як для скринінгових *in vitro*, так і поглиблених *in vivo* фармакологічних досліджень [1–3]. Значну увагу синтетиків привертають похідні ксантину, які мають кислотні властивості [4,5], що сприяє варіативності хімічної модифікації [6–8], наприклад, утворенню різноманітних солей із широким спектром біологічної активності. Так, серед водорозчинних похідних ксантину знайдені речовини з вираженими антиоксидантними, діуретичними й аналептичними властивостями [9–13].

Основними методами одержання водорозчинних похідних ксантину є пряма взаємодія основ (у тому числі тих, що містять відомі фармакофори) з молекулою ксантину [4] або введення основних чи кислотних залишків у положення 7 і 8 ксантинового біциклу [2,3].

Виходячи з викладеного, пошук біологічно активних речовин серед водорозчинних солей заміщених ксантинів є перспективним та актуальним напрямом сучасної фармацевтичної хімії.

Мета роботи

Розробка синтетичних підходів до одержання нових не описаних раніше у фаховій літературі водорозчинних похідних 3-бензил-8-метилксантину та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на приладі фірми Bruker Alpha (фірми «Bruker», ФРН) в області 4000–400 см⁻¹ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ¹H ЯМР-спектри записували на приладі Varian Mercury VX-200 (фірми «Varian» – США) розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз виконали

на приладі Elementar Vario L cube. Хроматографічні дослідження виконали на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ (фірми «Сорбполимер», Російська Федерація). Системи для хроматографування: «ацетон-пропанол-2» у співвідношенні 2:3, «пропанол-2-бензол» у співвідношенні 10:1 та проявляли в УФ-світлі при довжині хвилі 200–300 нм.

3-Бензил-8-метилксантин (1) синтезований за методом [14].

Натрій 3-бензил-8-метилксантинід-7 (2а). Суміш 0,77 г (0,003 моль) 8-метилксантину 1 та 0,15 г (0,0036 моль) натрій гідроксиду в 10 мл води кип'яють до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, який відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Амоній 3-бензил-8-метилксантинід-7 (2б). До суспензії 0,77 г (0,003 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1 в 10 мл води додають 0,5 мл 25% водного розчину амоніаку та кип'яють суміш до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад, котрий відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Амонійні солі 3-бензил-8-метилксантину (2с-е). Суміш 0,77 г (0,003 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1, 0,0036 моль моноетаноламіну (сполука 2с), діетиламіну (сполука 2д) або морфоліну (сполука 2е), 2 мл води, 10 мл пропанолу-2 нагрівають до утворення розчину і фільтрують. Фільтрат охолоджують до 4°C. Через добу осад відфільтровують, промивають ацетоном і сушать.

3-Бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатна кислота (3). Метод А. До 2,56 г (0,01 моль) 3-бензил-8-метилксантину 1 додають 15 мл ДМФА та 1,84 г (0,022 моль) NaHCO_3 , нагрівають протягом 15 хв. Після цього додають 1,04 г (0,011 моль) хлороацетатної кислоти та кип'яють суміш 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, виливають у 50 мл води та доводять рН до 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C та переосаджують із водного розчину NaHCO_3 .

Метод Б. До розчину 0,01 моль відповідного 3-бензил-8-метилксантиніду-7 (2а-е) в 15 мл ДМФА додають 0,88 г (0,011 моль) NaHCO_3 , 1,04 г (0,011 моль) хлороацетатної кислоти та кип'яють суміш 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, виливають у 50 мл води та доводять рН до 2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і переосаджують із водного розчину NaHCO_3 .

Метод В. 3,13 г (0,01 моль) аміду 4 або 3,56 г (0,01 моль) естеру 6 розчиняють у 90 мл 0,5 н водного розчину NaOH та кип'яють протягом 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують і нейтралізують 0,1 н розчином H_2SO_4 до рН=2. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і переосаджують із водного розчину NaHCO_3 .

ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3640 (ОН); 3168 (NH); 3099 ($\text{CH}_{\text{аром}}$);

1701, 1680 (C=O); 1630 (C=N); 1599 (C=C).

^1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 12,54 (с, 1H) – OH; 11,18 (с, 1H) – N^1H ; 7,41–7,12 (м, 5H) – $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,06 (с, 2H) – $\text{N}^3\text{-CH}_2$; 5,02 (с, 2H) – $\text{N}^7\text{-CH}_2$; 2,29 (с, 3H) – $\text{C}^8\text{-CH}_3$.

За методом А або Б синтезують амід 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (4), як алкілюючий агент використовували 1,02 г (0,011 моль) хлороацетаміду.

ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3190 (NH); 3098 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 1714, 1691 (C=O); 1666 (C=N); 1573 (C=C).

^1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 11,13 (с, 1H) – N^1H ; 7,65 (с, 2H) – NH_2 ; 7,39–7,15 (м, 5H) – $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,06 (с, 2H) – $\text{N}^3\text{-CH}_2$; 4,89 (с, 2H) – $\text{N}^7\text{-CH}_2$; 2,29 (с, 3H) – $\text{C}^8\text{-CH}_3$.

Амонійні солі 8-метилксантиніл-7-ацетатних кислот (5а-г). Метод А. До 0,5 г (0,0016 моль) кислоти 3 додають 10 мл води та 0,0016 моль відповідного аміну та нагрівають до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад відповідної солі, його відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером і сушать при 80–85°C.

Метод Б. Суміш 1,57 г (0,005 моль) кислоти 3, 0,005 моль відповідного аміну, 5 мл води та 20 мл пропанолу-1 підігрівують до утворення розчину і фільтрують. Фільтрат охолоджують до 0°C протягом доби, осад відфільтровують, промивають ацетоном, діетиловим етером, сушать при 80–85°C.

n-Пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (6). Метод А описаний у роботі [15].

Метод Б. До розчину 0,01 моль відповідного 3-бензил-8-метилксантиніду-7 (2а-е) в 15 мл ДМФА додають 0,011 моль *n*-пропілового естеру хлороацетатної кислоти та кип'яють протягом 2 год. Гарячий розчин фільтрують, фільтрат охолоджують, виливають в 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і перекристалізують із пропанолу-1.

Метод В. Нагріваючи суміш 3,14 г (0,01 моль) 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти 3, 80 мл пропанолу-1 та 6 мл концентрованої сульфатної кислоти, додають діоксан до повного розчинення кислоти. Розчин, що утворився, кип'яють протягом 5 год, охолоджують і виливають у 300 мл води. Утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C і перекристалізують із пропанолу-1.

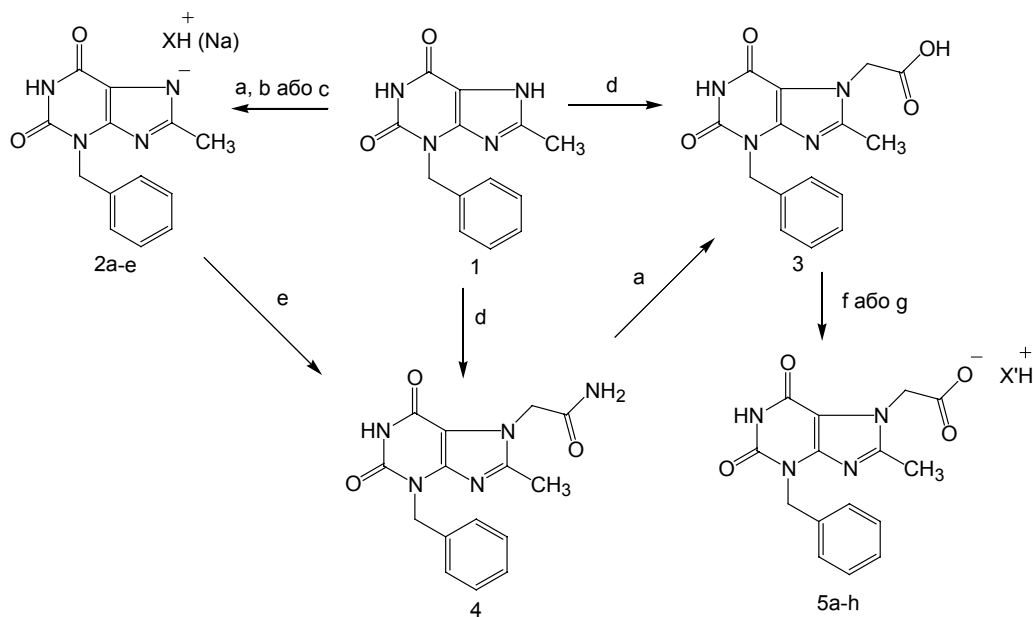
ІЧ-спектр (ν , cm^{-1}): 3210 (NH); 3020 ($\text{CH}_{\text{аром}}$); 1710, 1681 (C=O); 1610 (C=N); 1539 (C=C); 1153, 1020 (C-O-C).

^1H ЯМР-спектр (δ -шкала, м.ч.): 11,19 (с, 1H) – N^1H ; 7,52–7,08 (м, 5H) – $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,12 (с, 2H) – $\text{N}^7\text{-CH}_2$; 5,07 (с, 2H) – $\text{N}^3\text{-CH}_2$; 4,06 (т, 2H, $J = 6,59$ Гц) – OCH_2 ; 2,34 (с, 3H) – $\text{C}^8\text{-CH}_3$; 1,57 (м, 2H, $J = 7,14$ Гц) – CH_2 ; 0,89 (т, 3H, $J = 7,51$ Гц) – CH_3 .

Результати та їх обговорення

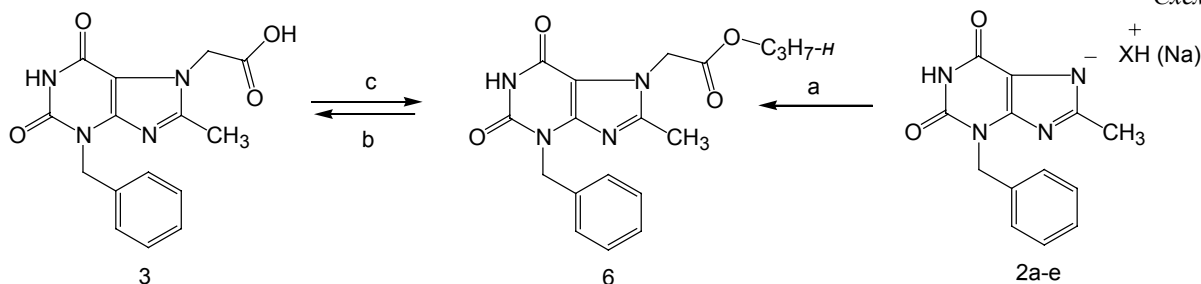
За даними фахової літератури, ксантиніди-7 є класом потенційно біологічно активних речовин, що мають широкий спектр фармакологічної активності [9–11]. Зважа-

Схема 1



a) NaOH, H₂O; b) NH₄OH, H₂O; c) амін, H₂O, C₃H₇OH-*i*;
 d) алкільний реагент, NaHCO₃, ДМФА; e) алкільний реагент, ДМФА;
 f) амін, H₂O; g) амін, H₂O, C₃H₇OH-*n*
 X = амоніак, моноетаноламін, N,N-діетиламін, морфолін
 X' = амоніак, моноетаноламін, діетиламін, піролідін, піперазин,
 морфолін, бензиламін, N,N-диметилбензиламін

Схема 2



a) алкільний реагент, ДМФА; b) NaOH, H₂O; c) C₃H₇OH-*n*, H₂SO₄, діоксан
 X = амоніак, моноетаноламін, N,N-діетиламін, морфолін

ючи на це, розробили методику синтезу водорозчинних солей 3-бензил-8-метилксантину. Нетривале кип'ятіння 3-бензил-8-метилксантину 1 із натрій гідроксидом або амоній гідроксидом у воді та моноетаноламіном, діетиламіном або морфоліном у середовищі водного пропанолу-2 призводить до утворення відповідних 3-бензил-8-метилксантинідів-7 2a-e (схема 1).

Наступний етап нашої роботи – синтез 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти 3 із наступним отриманням відповідних ацетатів 5a-h (схема 1).

Як показано на схемах 1 і 2, кислоту 3 отримали як прямою взаємодією 3-бензил-8-метилксантину 1 або відповідних ксантинідів-7 2a-e з хлорацетатною кислотою, так і шляхом гідролізу її амиду 4 або *n*-пропілового естеру 6.

Кислота 3 – блідо-жовта кристалічна речовина, розчинна у пропанолі-1, діоксані, ДМФА, ДМСО, а також у водних розчинах лугів. Взаємодіє з водним розчином натрій гідрокарбонату з бурхливим виділенням CO₂, що свідчить про наявність карбоксигрупи.

В ІЧ-спектрі сполуки 3 зафіксована поширена смуга поглинання асоційованої гідроксигрупи в області 3640 см⁻¹. У спектрі також наявні характеристичні інтенсивні смуги поглинання карбонільної групи при 1701–1680 см⁻¹.

У спектрі 1H ЯМР кислоти 3 зареєстрований сигнал протону карбоксильної групи у вигляді малоінтенсивного поширеного синглету в дуже слабкому полі при 12,54 м.ч., а також інтенсивний синглет метиленової групи при 5,02 м.ч., що свідчить про наявність ацетатного залишку. Також відповідно наявні всі інші резонансні сигнали. Так, однопротонний синглет урацільного (N1H) фрагмента при 11,18 м.ч. підтверджує структуру ксантинового біциклу. Про наявність метильної групи в положенні 8 ксантинової молекули свідчить інтенсивний синглет при 2,29 м.ч., а на природу замісника в положенні 3 вказують мультиплетний сигнал ароматичних протонів в області 7,41–7,12 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць і синглет метиленової групи при 5,06 м.ч.

У спектрі ^1H ЯМР 8-метилксантиніл-7-ацетаміду 4 амідні протони ацетамідного залишку в положенні 7 утворюють синглет при 7,65 м.ч., а протони метиленової групи резонують у вигляді інтенсивного синглету при 4,89 м.ч. Урацилову частину молекул амідів характеризують синглети N^1H -групи при 11,13 м.ч. (1H) і метиленової групи при 5,06 м.ч. (2H), а також мультиплет ароматичних протонів в області 7,39–7,15 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць.

Водорозчинні 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетати 5a-h отримали нетривалим нагріванням кислоти 3 із первинними, вторинними, третинними амінами та амоніаком у водному чи спиртово-водному середовищі (схема 1).

Амонійні солі 5a-h являють собою білі або блідо-жовті кристалічні сполуки, розчинні в воді, нерозчинні в діетиловому етері й ацетоні.

Алкілові естери органічних кислот є зручними синтонами для їх наступної хімічної модифікації, зокрема шляхом нуклеофільного заміщення. Для отримання таких реакційоздатних сполук запропонували альтернативний метод синтезу *n*-пропіл 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетату 6: кип'ятіння кислоти 3 у пропанолі-1 за наявності невеликої кількості діоксану та концентрованої сульфатної кислоти (схема 2).

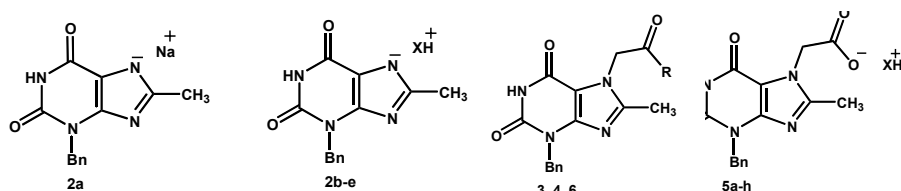
Синтезований *n*-пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (6) – біла аморфна речовина, розчинна в етанолі, пропанолі-1, діоксані, ДМФА, ДМСО та нерозчинна у воді.

В ІЧ-спектрі естеру 6 зареєстрували смуги валентних коливань естерового залишку при 1020 см^{-1} , а також полоси поглинання груп NH , CO , $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, $\text{CH}_{\text{аром}}$ у відповідних межах.

У ^1H ЯМР-спектрі естеру 6 відсутній сигнал гідроксильної групи карбоксилу, що характерний для вихідної

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 2–18



Сполука	X/R	$T_{\text{плавл}}$	R_f	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %			Вихід, %
				C	H	N		C	H	N	
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2a	–	>300	–	56,42	4,28	19,84	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{NaO}_2$	56,12	3,98	20,14	96,2
2b	NH_3	>300	–	56,83	5,83	25,93	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$	57,13	5,53	25,63	78,9
2c	$\text{NH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	>300	–	57,07	6,33	21,77	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$	56,77	6,03	22,07	86,0
2d	$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	>300	–	62,29	7,34	20,96	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$	61,99	7,04	21,26	81,2
2e		>300	–	59,16	6,46	20,10	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$	59,46	6,16	20,40	81,0
3	OH	285-6	0,82*	57,02	4,79	18,13	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$	57,32	4,49	17,83	97,7
4	NH_2	>300	0,60**	57,20	4,53	22,65	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$	57,50	4,83	22,35	74,4
5a	NH_3	290-1	–	54,78	5,47	21,44	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$	54,38	5,17	21,14	92,0
5b	$\text{NH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	205-6	–	54,09	5,34	18,96	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$	54,39	5,64	18,66	89,6
5c	$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	182-3	–	58,60	6,80	17,78	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$	58,90	6,50	18,08	87,4
5d		204-6	–	58,91	6,31	18,47	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$	59,21	6,01	18,17	84,4
5e		252-3	–	56,69	5,74	21,29	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$	56,99	6,04	20,99	89,0
5f		213-4	–	57,15	6,08	17,15	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$	56,85	5,78	17,45	91,2
5g		203-4	–	63,00	5,80	16,32	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$	62,70	5,50	16,62	89,3
5h		197-9	–	64,43	6,35	15,28	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$	64,13	6,05	15,58	69,1
6	$\text{OC}_3\text{H}_7\text{-n}$	165-7	0,72**	60,96	5,96	16,02	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$	60,66	5,66	15,72	86,3

Примітки: * – для хроматографування використовували систему «ацетон-пропанол-2» (2:3); ** – для хроматографування використовували систему «пропанол-2-бензол» (10:1).

8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти 3. Натомість наявні протони метильної та метиленових груп естерового залишка, що резонують у вигляді двох триплетів при 4,06 м.ч. (2H) та при 0,89 м.ч. (3H) та одного мультиплету при 1,57 м.ч. (2H) відповідно. Також у спектрі зареєстрували інтенсивні синглети протонів двох метиленових груп, що пов'язані з атомами Нітрогену в положеннях 3 і 7 (2H) при 5,07 м.ч і 5,12 м.ч. та метильної групи в положенні 8 (3H) 2,34 м.ч. Імідний протон урацильного фрагмента зафіксували у слабкому полі при 11,19 м.ч, а наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним розщепленням в області 7,52–7,08 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць.

Фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики естеру 6 відповідають даним інших авторів[15].

Фізико-хімічні властивості всіх синтезованих речовин наведені в таблиці 1.

Список літератури

- 8-(Sulfostyryl)xanthines: water-soluble A_{2A} -selective adenosine receptor antagonists / C.E. Muller, J. Sandoval-Ramirez, U. Schobert et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 1998. – Vol. 6. – P. 707–719.
- Исследование диуретической активности аммониевых солей 7,8-дизамещенных производных 3-метилксантина / А.В. Таран, В.И. Корниенко, Б.А. Самура и др. // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2010. – №3. – С. 14–17.
- Исследование острой токсичности и диуретической активности аммонийных солей 1,7-дизамещенных 3-метилксантинил-8-тиоуксусной кислоты / В.И. Корниенко, Б.А. Самура, В.Е. Литаров и др. // *Запорожский медицинский журнал*. – 2008. – №5. – С. 128–130.
- Синтез аммониевых солей в ряду некоторых метилированных ксантинов / Д.В. Свентух, Б.А. Приймєнко, И.Б. Самура и др. // *Запорожский медицинский журнал*. – 2005. – №5. – С. 162–164.
- Pobudkowska A. The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals – Methyl xanthines / A. Pobudkowska, U. Domańska, J.A. Kryśka // *J. Chem. Thermodynamics*. – 2014. – Vol. 79. – P. 41–48.
- Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists / R.V. Kalla, E. Elzein, T. Perry et al. // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 3682–3692.
- A Xanthine-Based Epithelium-Dependent Airway Relaxant KMUP-3 (7-[2-[4-(4-Nitrobenzene)piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethylxanthine) Increases Respiratory Performance and Protects against Tumor Necrosis Factor- α -Induced Tracheal Contraction, Involving Nitric Oxide Release and Expression of cGMP and Protein Kinase G / R.-Y. Lin, B.-N. Wu, Y.-C. Lo et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 316. – P. 709–717.
- Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthines by a safety-catch protection strategy / M.B. Allwood, B. Cannan, D.M. van Aalten, I.M. Eggleston // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 12294–12302.
- Пат. 82191 Україна, МПК C07D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензил(феніл)-8-гідроксиметилксантинів, які виявляють антиоксидантну дію / М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, С.Г. Носач; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u201301306; заявл. 04.02.2013; опубл. 25.07.2013 // *Бюл. № 14*.

Висновки

Розробили методику синтезу не описаних у фаховій літературі водорозчинних 3-бензил-8-метилксантинідів-7 взаємодією 3-бензил-8-метилксантину з основами у водному або водно-спиртовому середовищі.

Розробили універсальний метод одержання 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти, її амідів та водорозчинних солей.

На прикладі 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти запропонували альтернативний метод отримання алкілових естерів – зручних синтонів для наступної хімічної модифікації.

Будову й індивідуальність синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІС-, ^1H ЯМР-спектроскопії та хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

- Пат. 84022 Україна, МПК C07D 473/00. Натрій 3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксанід-7, який виявляє діуретичну дію / М.В. Дячков, І.Ф. Беленічев, К.В. Александрова, О.С. Шкода; заявники та патентовласники Запорізь. держ. мед. ун-т та автори. – № u201303949; заявл. 01.04.2013; опубл. 10.10.2013 // *Бюл. № 19*.
- Прийменко А.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості деяких 7-замещенных 8-(гідроксиметил)-3-метил-3,7-дигідро-1H-пури-2,6-диона / А.О. Приймєнко, Д.В. Васильєв, Е.В. Александрова // *Научные ведомости. Серия: Медицина*. – 2013. – №4. – С. 203–207.
- (3-Бензилксантиніл-8)метилтіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрозуючого стресу in vitro / К.В. Александрова, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтіярова, О.С. Шкода, С.В. Левіч // *Запорожский медицинский журнал*. – 2011. – №5. – С. 137–139.
- Pozzi E. Acebrophylline: an airway mucoregulator and anti-inflammatory agent / E. Pozzi // *Arch. Chest. Dis.* – 2007. – №67. – P. 106–115.
- Шкода О.С. 8-Заміщені 3-бензилксантину як перспективні сполуки для пошуку біологічно активних речовин / О.С. Шкода, С.В. Левіч, К.В. Александрова // *Фармацевтичний часопис*. – 2013. – №1(25). – С. 23–28.
- Левіч С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину / С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2013. – №1(11). – С. 54–58.

References

- Muller, C. E., Sandoval-Ramirez, J., Schobert, U., et al. (1998) 8-(Sulfostyryl)xanthines: water-soluble A_{2A} -selective adenosine receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6, 707–719.
- Taran, A. V., Kornienko, V. I., Samura, B. A., et al. (2010) Issledovanie diureticheskoy aktivnosti ammonievyykh soley 7,8-dizameschennykh proizvodnykh 3-metilksantina [Research of diuretic activity of ammonium salts of 7,8-disubstituted 3-methylxanthine derivatives]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 14–17. [in Ukrainian].
- Kornienko, V. I., Samura, B. A., Litarov, V. E., et al. (2008) Issledovanie ostroj toksichnosti i diureticheskoy aktivnosti ammonijnykh soley 1,7-dizameschennykh 3-metilksantinil-8-tiouksusnoj kisloty [Research of acute toxicity and diuretic activity of ammonium salts of 1,7-disubstituted

- 3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 128–130. [in Ukrainian].
- Sventuh, D. V., Prijmenko, B. A., Samura, I. B., et al. (2005) Sintez ammonievuykh solej v ryadu nekotorykh metilirovaniykh ksantinov [Synthesis of ammonium salts among some methylated xanthines]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 162–164. [in Ukrainian].
 - Pobudkowska, A., Domanska, U., & Kryska, J. A. (2014) The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals – Methyl xanthines. *J. Chem. Thermodynamics*, 79, 41–48.
 - Kalla, R. V., Elzein, E., Perry, T., Li, X., Palle, V., Varkhedkar, V., et al. (2006) Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)xanthines: high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 49, 3682–3692.
 - Lin, R.-Y., Wu, B.-N., Lo, Y.-C., An, L.-M., Dai, Z.-K., Lin, Y.-T., et al. (2006) Xanthine-Based Epithelium-Dependent Airway Relaxant KMUP-3(7-[2-[4-(4-Nitrobenzene) piperazinyl]ethyl]-1,3-dimethylxanthine) Increases Respiratory Performance and Protects against Tumor Necrosis Factor- α -Induced Tracheal Contraction, Involving Nitric Oxide Release and Expression of cGMP and Protein Kinase G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316, 709–717. doi: 10.1124/jpet.105.092171.
 - Allwood, M. B., Cannan, B., van Aalten, D. M. F., Eggleston, I. M. (2007) Efficient synthesis of 1,3,7-substituted xanthines by a safety-catch protection strategy. *Tetrahedron*, 63, 12294–12302. doi:10.1016/j.tet.2007.09.067.
 - Dyachkov, M. V., Shkoda, O. S., Aleksandrova, K. V., Belenichev, I. F., Nosach, S. G. (2013) Pat UA 82191, C07D 473/00. Water-soluble salts of 3-benzyl(phenyl)-8-hydroxymethylxanthines, that show antioxidant action. – №u201301306; rec. 04.02.13; pub. 25.07.13. *Bul.*, 14. [in Ukrainian].
 - Dyachkov, M. V., Belenichev, I. F., Aleksandrova, K. V., Shkoda, O. S. (2013) Pat. UA 84022, C07D 473/00. Sodium 3-(4-methylphenyl)-8-hydroxymethyl-xanthinide-7, that show diuretic action. – №u201303949; rec. 01.04.13; pub. 10.10.13. *Bul.*, 19. [in Ukrainian].
 - Prijmenko, A. O., Vasil'ev, D. A., Aleksandrova, E. V. (2013) Sintez, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svojstva nekotorykh N7-zameschennykh 8-(gidroksimetil)-3-metil-3,7-digidro-1N-purin-2,6-diona [Synthesis physicochemical and biological properties of some N₇-substituted 8-(hydroxymethyl)-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione]. *Nauchnye vedomosti. Seriya: Medicina*, 4, 203–207. [in Russian].
 - Aleksandrova, K. V., Belenichev, I. F., Bukhtiarova, N. V., Shkoda, O. S., Levich, S. V. (2011) (3-Benzylksantynil-8) metyltioacetaty: antyoksydantna diia v umovakh modelovanoho nitrozoiuchoho stresu in vitro [(3-Benzylxanthinyl-8) methylthioacetates: antioxidant action in conditions of model of nitroic stress in vitro]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5, 137–139. [in Ukrainian].
 - Pozzi, E. (2007) Acebropphylline: an airway mucoregulator and anti-inflammatory agent. *Arch. Chest. Dis.*, 67, 106–15.
 - Shkoda, O. S., Levich, S. V., Aleksandrova, K. V. (2013) 8-Zamishcheni 3-benzylksantynu yak perspektyvni spoluky dlia poshuku biolohichno aktyvnykh rechovyn [8-Substituted 3-benzylxanthines as perspective compounds for search of biologically active substances]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 23–28. [in Ukrainian].
 - Levich, S. V., Shkoda, O. S., & Aleksandrova, K. V. (2013) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyosti S-zamishchenykh pokhidnykh 3-benzyl-8-metyl-7-[(4-fenil-5-tio-4H-1,2,4-triazol-3-il)metyl]-ksantynu [Synthesis and physicochemical properties of S-substituted derivatives of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthine]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 54–58. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет, E-mail: rshlevas@gmail.com.

Левіч С.В., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Шкода О.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Юрченко Д.М., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Александрова Е.В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: rshlevas@gmail.com.

Левич С.В., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Шкода А.С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Юрченко Д.Н., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Aleksandrova K.V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Levich S. V., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Shkoda O. S., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Yurchenko D.M., Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 15.10.2014 р.



Ю. В. Карпенко, О. А. Бражко, Л. О. Омелянчик

Комп'ютерний прогноз біологічної активності похідних 2-метил(феніл)-6,9-епоксибензо[g]хіноліну-4,5,10-тріону та 5-метил-(1,2,4-тріазоло[4,3-а]хіноліну)

Запорізький національний університет

Ключові слова: прогнозування,
1,2,4-тріазол, протипухлинні
засоби, антиконвульсанти,
залежність «структура-дія».

З метою визначення напряму досліджень біоактивності речовин на основі структур 5,8-діоксохіноліну і фурану (1–8), хіноліну і тріазолу (9–12) створили комбінаторну бібліотеку біорегуляторів із використанням комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Встановили, що з теоретично можливих будуть відібрані найбільш імовірні базові структури нових сполук із необхідною біологічною активністю, які найбільше відповідають поставленим завданням. Важливим аспектом прогнозування речовин є відсутність високої токсичності, терато-, канцеро-, мутагенності. Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про пошук серед наведених двох напрямів біорегуляторів, що можуть проявляти антинеопластичну, антирадикальну, анальгетичну, протизапальну, діуретичну та інші види біологічної активності.

Компьютерный прогноз биологической активности производных 2-метил (фенил)-6,9-эпоксибензо[g]хинолина-4,5,10-триона и 5-метил-(1,2,4-триазоло[4,3-а]хинолина)

Ю. В. Карпенко, А. А. Бражко, Л. О. Омелянчик

С целью определения направления исследований биологической активности веществ на основе структур 5,8-диоксохинолина и фурана (1–8), хинолина и триазола (9–12) создана комбинаторная библиотека биорегуляторов с использованием компьютерной программы PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Установлено, что из теоретически возможных будут отобраны наиболее вероятные базовые структуры новых соединений с необходимой биологической активностью, которые наиболее удовлетворяют поставленным задачам. Важный момент прогнозирования исследуемых веществ – отсутствие высокой токсичности, терато-, канцеро-, мутагенности. Данные компьютерного прогноза свидетельствуют о поиске среди приведенных двух направлений биорегуляторов, которые могут проявлять антинеопластическую, антирадикальную, анальгетическую, противовоспалительную, диуретическую и другие виды биологической активности.

Ключевые слова: прогнозирование, 1,2,4-триазол, противоопухолевые средства, антиконвульсанты, зависимость «структура-действие».

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 66–70

Computer prediction of biological activity of 2-methyl(phenyl)-6,9-epoxybenzo [g]quinoline-4,5,10-trion and 5-methyl-(1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoline)

Yu. V. Karpenko, O. A. Brazhko, L. O. Omelyanchik

Aim. Using the computer program PASS (Prediction Activity Spectra for Substances) the combinatorial library of bioregulators has been created in order to determine the direction of bioactive substances research on the basis of the structures of 5,8-dioxoquinoline and furan (1-8), quinoline and triazole (9-12).

Materials and results. It has been established that more relevant structures will be selected from theoretically possible structures of new compounds with desired biological activity, which satisfy the task. An important aspect of prediction for the test substances is the absence of high toxicity, terato-, carcino-, mutagenic effect.

Conclusion. These computer predictions shows the search of two directions of bio-regulators, which may have an antineoplastic, antiradical, analgesic, anti-inflammatory, diuretic and other types of biological activities.

Key words: Forecasting, 1,2,4-triazole, Antineoplastic Agents, Anticonvulsants, Structure-Activity Relationship.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 66–70

Одними з пріоритетних критеріїв, який оцінюють при створенні нових ефективних лікарських засобів, є висока вибіркова дія та відсутність небажаних ефектів. Досвід медичної хімії та фармакології свідчить про відсутність абсолютної специфічності дії більшості відомих лікарських засобів: крім фармакологічних ефектів, котрі використовують для терапії конкретних патологій, вони мають й інші, що призводять до побічної дії та токсичності.

Пошук нових високоефективних і малотоксичних біомолекул здійснюють як серед природних, так і серед штучних сполук. Переважно ці дослідження присвячені

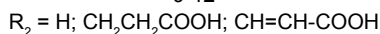
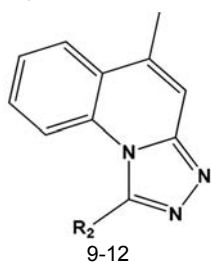
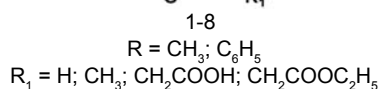
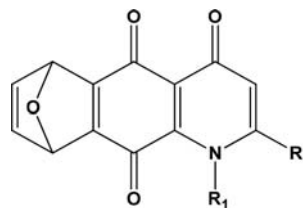
азотовмісним гетероциклам, зокрема похідним хіноліну, що демонструють значний потенціал як антимікробні, антималярійні, фунгістатичні та протипаразитичні препарати. Похідні цього азаетероциклу також проявляють анальгетичну, нейротропну та протизапальну дію, є сполуки із протипухлинною та імуномодельною властивостями, відомі як високоефективні антиоксиданти, є перспективними для лікування вірусу Herpes. Хінолінові сполуки використовують і як пестициди, ветеринарні препарати, барвники та хімічні реагенти [1–5].

Велику зацікавленість викликає можливість поєднання структур декількох гетероциклів в одній молекулі, наприклад хіноліну та фурану, що може призвести до

посилення біологічної активності цих комбінованих сполук або до появи нових властивостей. Відомо, що похідні 1,2,4-тріазоло[4,3-*a*]хіноліну характеризуються антиконвульсантною дією, їх призначають для лікування синдрому розладу нервової системи [6,7].

Мета роботи

Створення комбінаторної бібліотеки біорегуляторів, що поєднують структури 5,8-діоксохіноліну та фурану (1–8), хіноліну та тріазолу (9–12), здійснення віртуального скринінгу похідних гетероциклів із використанням комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances) для визначення напряму досліджень їхньої біоактивності.



Матеріали і методи дослідження

Віртуальний скринінг сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS, яка за структурною формулою хімічної речовини прогнозує більше ніж 1200 видів біологічної активності, що включають основні й побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність [8–10]. Робота системи PASS заснована на аналізі залежностей «структура-активність» для речовин із навчальної вибірки, що містить понад 60 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні

сполуки). Навчальна вибірка постійно поповнюється новими даними про біологічно активні речовини, що відбираються з публікацій у науково-технічній літературі та з численних баз даних. Середня точність прогнозу становить майже 85%, що цілком достатньо для практичного застосування системи PASS [9].

Результати прогнозу надаються у вигляді списку назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) і відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно за підвибірками активних і неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. Pa та Pi інтерпретуються як оцінки ступеня належності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина Pa і чим менше величина Pi, тим більший шанс виявити цю активність в експерименті [8–10].

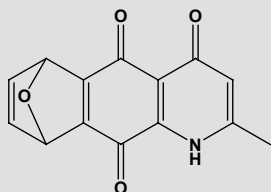
Результати та їх обговорення

Передбачення вірогідності прояву речовиною конкретних видів біологічної активності дають можливість визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної речовини і які речовини з тих, що є в розпорядженні дослідника, найімовірніше матимуть необхідні ефекти [7,8]. Основа для такого передбачення пов'язана із твердженням, що біологічна активність речовини є функцією його біологічної структури. Отже, прогноз роблять на основі структурної формули хімічної сполуки, він можливий на етапі планування синтезу. З теоретично можливих будуть відібрані найбільш вірогідні базові структури нових сполук із необхідною біологічною дією, яка найбільш відповідає поставленим завданням. Грунтуючись на даних комп'ютерного прогнозу, дослідник може виявити нові ефекти і механізми дії для раніше вивчених речовин. Результати попереднього оцінювання загального біологічного потенціалу сполук наведені в таблиці 1.

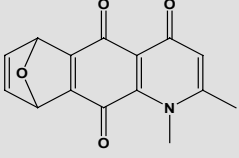
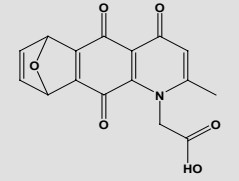
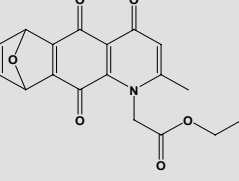
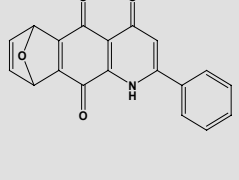
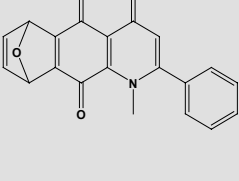
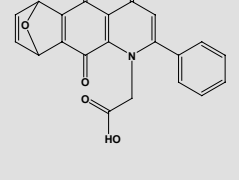
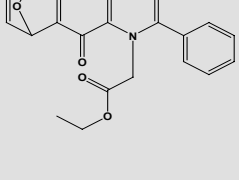
Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу демонструє перспективність пошуку антинеопластичної, антибактеріальної, анальгетичної та інших видів активності у ряду цих сполук. Важливим моментом прогнозування речовин, які дослідили, є відсутність у них високої токсичності, терато-, канцеро-, мутагенності та ембріотоксичності.

Таблиця 1

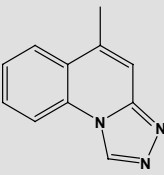
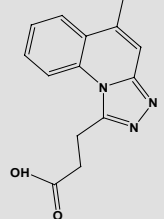
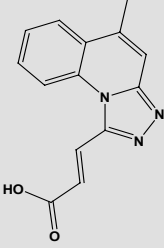
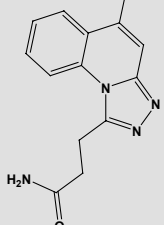
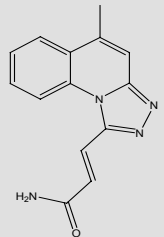
Результати прогнозу біологічної активності деяких 2-метил(феніл)-6,9-епоксибензо[*g*]хіноліну-4,5,10-тріону

№	Хімічна структура	Прогноз біологічної активності			
		Механізм дії	Pa*	Pi*	Вид біологічної активності
1		Antineoplastic	0,934	0,004	Антинеопластична
		Antineoplastic (breast cancer)	0,712	0,005	Антинеопластична (рак молочної залози)
		Antineoplastic (colorectal cancer)	0,693	0,005	Антинеопластична (рак товстої кишки)
		Antineoplastic (colon cancer)	0,682	0,005	Антинеопластична (рак дванадцятипалої кишки)
		Antineoplastic (melanoma)	0,532	0,005	Антинеопластична (меланома)
		Prostate cancer treatment	0,459	0,014	Лікування раку простати
		Cytostatic	0,449	0,033	Пригнічення розмноження клітин

Продовження таблиці 1

2		Antineoplastic	0,900	0,005	Антинеопластична
		Antineoplastic (colorectal cancer)	0,648	0,007	Антинеопластична (рак товстої кишки)
		Antineoplastic (colon cancer)	0,633	0,007	Антинеопластична (рак дванадцятипалої кишки)
		Antineoplastic (breast cancer)	0,612	0,010	Антинеопластична (рак молочної залози)
		Apoptosis agonist	0,606	0,026	Антагоніст клітинної смерті
		Antineoplastic (lung cancer)	0,522	0,012	Антинеопластична (рак легенів)
		Antineoplastic (sarcoma)	0,466	0,005	Антинеопластична (саркома)
3		Antineoplastic	0,775	0,015	Антинеопластична
		Polarisation stimulant	0,570	0,017	Стимулянт поляризації
		Antidyskinetic	0,539	0,054	Лікування хвороби Паркінсона
		Rhinitis treatment	0,474	0,025	Лікування риніту
		Platelet aggregation stimulant	0,512	0,063	Стимуляція агрегації тромбоцитів
		Antifungal	0,470	0,036	Протигрибкова
		Antineoplastic (colorectal cancer)	0,450	0,016	Антинеопластична (рак товстої кишки)
4		Antineoplastic	0,750	0,018	Антинеопластична
		Antieczematic	0,615	0,079	Протиекземна
		Antifungal	0,445	0,040	Протигрибкова
		Platelet aggregation stimulant	0,473	0,086	Стимуляція агрегації тромбоцитів
		Antineoplastic (breast cancer)	0,405	0,031	Антинеопластична (рак молочної залози)
		Antineoplastic (colorectal cancer)	0,396	0,022	Антинеопластична (рак товстої кишки)
		Vasodilator, coronary	0,419	0,047	Судинорозширювальна, коронарна
5		Antineoplastic	0,932	0,005	Антинеопластична
		Antineoplastic (breast cancer)	0,736	0,005	Антинеопластична (рак молочної залози)
		Antineoplastic (colorectal cancer)	0,727	0,005	Антинеопластична (рак товстої кишки)
		Antineoplastic (colon cancer)	0,717	0,005	Антинеопластична (рак дванадцятипалої кишки)
		Antineoplastic (lung cancer)	0,526	0,012	Антинеопластична (рак легенів)
		Antineoplastic (melanoma)	0,516	0,006	Антинеопластична (меланома)
		Cytostatic	0,506	0,024	Пригнічення розмноження клітин
6		Antineoplastic	0,912	0,005	Антинеопластична
		Antineoplastic (colorectal cancer)	0,694	0,005	Антинеопластична (рак товстої кишки)
		Antineoplastic (colon cancer)	0,681	0,005	Антинеопластична (рак дванадцятипалої кишки)
		Antineoplastic (breast cancer)	0,642	0,008	Антинеопластична (рак молочної залози)
		Antineoplastic (melanoma)	0,563	0,005	Антинеопластична (меланома)
		Membrane permeability inhibitor	0,619	0,077	Інгібітор проникності мембрани
		Antineoplastic (lung cancer)	0,549	0,011	Антинеопластична (рак легенів)
7		Antineoplastic	0,811	0,010	Антинеопластична
		Polarisation stimulant	0,563	0,018	Стимулянт поляризації
		Platelet aggregation stimulant	0,555	0,042	Стимуляція агрегації тромбоцитів
		Antineoplastic (breast cancer)	0,509	0,018	Антинеопластична (рак молочної залози)
		Antineoplastic (colon cancer)	0,472	0,014	Антинеопластична (рак дванадцятипалої кишки)
		Cytostatic	0,447	0,033	Пригнічення розмноження клітин
		Apyrase inhibitor	0,432	0,052	Інгібітор ферменту гідролізу АТФ
8		Antineoplastic	0,919	0,005	Антинеопластична
		Antineoplastic (melanoma)	0,789	0,003	Антинеопластична (меланома)
		Prostate cancer treatment	0,783	0,004	Лікування раку простати
		Antineoplastic (lung cancer)	0,765	0,005	Антинеопластична
		Antileukemic	0,755	0,005	Антилейкімічна
		Antineoplastic (breast cancer)	0,728	0,005	Антинеопластична (рак молочної залози)
		Antineoplastic (carcinoma)	0,542	0,004	Антинеопластична
		Antineoplastic (squamous cell carcinoma)	0,539	0,004	Антинеопластична (плоскоклітинний рак)
Antiviral (Picornavirus)	0,451	0,075	Антивірусна		

Таблиця 2

№	Хімічна структура	Прогноз біологічної активності			
		Механізм дії	Pa*	Pi*	Вид біологічної активності
1		Kidney function stimulant	0,677	0,014	Стимуляція функції нирок
		Anticonvulsant	0,614	0,017	Антиконвульсанта
		Anxiolytic	0,607	0,014	Анксиолітична
		Antimigraine	0,550	0,005	Антимігрена
		Antineurotic	0,507	0,107	Протиневритична
		Chloride channel activator	0,402	0,005	Активатор хлоридного каналу
		Skeletal muscle relaxant	0,419	0,025	Релаксant скелетних м'язів
		Antiepileptic	0,403	0,019	Антиепілептична
2		Kidney function stimulant	0,636	0,026	Стимуляція функції нирок
		Antieczematic	0,665	0,058	Протиекземна
		Platelet aggregation inhibitor	0,503	0,009	Інгібітор агрегації тромбоцитів
		Anticonvulsant	0,499	0,036	Антиконвульсанта
		Phobic disorders treatment	0,562	0,141	Лікування розладів фобій
		Vasoprotector	0,455	0,054	Протектор судин
		Antiviral (Rhinovirus)	0,447	0,050	Антивірусна
		Insulin promoter	0,441	0,046	Промоутер інсуліну
3		Antieczematic	0,622	0,076	Протиекземна
		Kidney function stimulant	0,581	0,050	Стимуляція функції нирок
		Platelet aggregation inhibitor	0,518	0,008	Інгібітор агрегації тромбоцитів
		Membrane integrity agonist	0,577	0,080	Агоніст цілісності мембрани
		Insulysin inhibitor	0,490	0,053	Інгібітор інсуліну
		Antiviral (Rhinovirus)	0,435	0,059	Антивірусна
		Antiinflammatory	0,422	0,085	Протизапальна
		Antiviral (Picornavirus)	0,416	0,097	Антивірусна
4		Anticonvulsant	0,622	0,016	Антиконвульсанта
		Kidney function stimulant	0,483	0,108	Стимуляція функції нирок
		Diabetic neuropathy treatment	0,394	0,048	Лікування діабетичної нейропатії
		Antineurotic	0,454	0,132	Протиневритична
		Muscle relaxant	0,353	0,041	М'язовий релаксant
		Uterine relaxant	0,336	0,037	Релаксant шийки матки
		Platelet aggregation inhibitor	0,335	0,037	Інгібітор агрегації тромбоцитів
		Mucositis treatment	0,380	0,121	Лікування мукозиту
5		Insulysin inhibitor	0,463	0,063	Інгібітор інсуліну
		Platelet aggregation inhibitor	0,405	0,020	Інгібітор агрегації тромбоцитів
		Muscle relaxant	0,411	0,028	М'язовий релаксant
		Anticonvulsant	0,378	0,074	Антиконвульсанта
		Skeletal muscle relaxant	0,329	0,052	Релаксant скелетних м'язів
		Antinociceptive	0,380	0,124	Антиноцицептивна
		Kidney function stimulant	0,398	0,169	Стимуляція функції нирок
		Platelet aggregation stimulant	0,378	0,161	Інгібітор агрегації тромбоцитів

Сполуки 1–8 мають відносно невеликий спектр біологічної активності, більш спрямованою є протипухлинна дія. Унаслідок зміни замісника в 1 положенні молекули хіноліну для кожної сполуки прогнозується послаблення протипухлинної активності та поява індивідуальних видів біологічної активності, величина вірогідності яких для кожної сполуки також індивідуальна. Так, введення залишків оцтової кислоти й етилового естеру оцтової кислоти сприяє появі протигрибкової, противірусної, судинорозширювальної активностей. Введення фенілу у 2 положення послаблює протипухлинну активність, але розширює спектр дії.

У результаті комп'ютерного прогнозування похідних триазолу[4,3-*a*]хіноліну (табл. 2) виявили, що при заміні

водню на залишок карбонової кислоти зменшується прогнозована активність, але значно розширюється її спектр, з'являються нові види біологічної активності. Так, при введенні залишку пропанової кислоти спостерігають протиекземну активність, а пропенової кислоти – противірусну й протизапальну. Амідвання карбонових кислот призводить до зменшення активності «структури-лідера» та появи нових – протиневритичної, антиноцицептивної та м'язорелаксуючої активностей.

Дані комп'ютерного прогнозу свідчать про перспективність пошуку серед названих напрямів біорегуляторів, що можуть виявляти антинеопластичну, антирадикальну, анальгетичну, протизапальну, діуретичну та інші види біологічної активності.

Висновки

1. Створена комбінаторна бібліотека біорегуляторів, що поєднують структури 5,8-діоксохіноліну та фурану (1–8), хіноліну та триазолу (9–12).
2. Віртуальний скринінг гетероциклу (хіноліну) та фурану є перспективним для одержання нетоксичних

сполук з антинеопластичною біологічною активністю.

3. Скринінг похідних триазолу[4,3-а]хіноліну показав перспективність пошуку біологічно активних речовин з анальгетичною, протизапальною, антирадикальною, діуретичною та іншими видами біологічної дії серед цього ряду сполук.

Список літератури

1. Бражко О.А. Пошук біологічно активних речовин серед 2- і 4-тіопохідних хіноліну / О.А. Бражко // Вісник Запорізького державного університету. – 2003. – №1. – С. 120–126.
2. Бражко О.А. Біологічна активність похідних хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами : дис. на здобуття наукового ступеня д.біол.н. : 02.00.10 / О.А. Бражко. – К., 2005. – 456 с.
3. Savini L. Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo [4,3-a]quinolines / L. Savini, L. Chiasserini, W. Filippelli and other // *Il Farmaco*. – 2002. – Vol. 56. – P. 939–945.
4. Бражко О.А. Пошук біологічно активних речовин серед амідів та гідразидів (хінолін-2-ілітіо- і 4-ілітіо)карбонowych кислот / О.А. Бражко, Л.О. Омелянчик, М.П. Завгородній // Запоріжский медицинский журнал. – 2004. – Т. 2. – №1. – С. 39–42.
5. Омелянчик Л.О. Біологічна активність похідних 2- і 4-гідразінохінолінів / Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній, Д.С. Коваленко // Вісник Запорізького державного університету. – 2004. – №2. – С. 108–112.
6. Synthesis and Anticonvulsant Activity of 1-Formamide-triazolo[4,3-a]quinolone Derivatives / C.X. Wei, X.Q. Deng, K.Y. Chai, et al. // *Arch Pharm Res*. – 2010. – Vol. 33. – №5. – P. 655–662.
7. Design and synthesis of 6-alkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives with anticonvulsant activity / Zh. Chun-Bo, Y. Chuan-Wen, D. Xian-Qing, Q. Zhe-Shan // *Medicinal Chemistry Research*. – 2011. – №21. – P. 3294–3300.
8. Колесніков О. PASS-скринінг похідних піримідину / О. Колесніков, В. Черних, Л. Шемчук // Матеріали Міжнародної наукової конференції «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». – Запоріжжя, 2004. – С. 192–199.
9. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков // *Российский химический журнал*. – 2006. – Т. 1. – №2. – С. 66–75.
10. PASS [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>.
11. bioactive substances of 2-and 4-thioderivatives of quinoline]. *Visnyk Zaporizkoho derzhavnoho universytetu*, 1, 120–126. [in Ukrainian].
12. Brazhko, O. A. (2005). *Biologichna aktyvnist pokhidnykh khinolinu ta akrydynu z azoto- ta sirkovmisnymy funktsionalnymy hrupamy* (Dis... dokt. biol. nauk). [Biological activity of quinoline derivatives and acridine of nitrogen and sulfur-containing functional groups. Dr. med. sci. diss.] Kyiv. [in Ukrainian].
13. Chiasserini, L., Pellerano, C., Filippelli W., & Falcone G. (2002). Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinolines. *Il Farmaco*, 56, 939–945. doi: 10.1016/S0014-827X(01)01166-1.
14. Brazhko, O. A., Omelianchuk, L. O., & Zavorodnij, M. P. (2004). Posuk biologichno aktyvnykh rehovyn sered amidiv ta hidrazydiv (khinolin-2-iltio- i 4-iltio)karbonovykh kyslot [Search bioactive substances of amides and hydrazides (quinolin-2-iltio and 4-iltio) carboxylic acids]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 2(1), 39–42. [in Ukrainian].
15. Omelianchuk, L. O., Brazhko, O. A., Zavorodnij, M. P., & Kovalenko, D.S. (2004). Biologichna aktyvnist' pokhidnykh 2- i 4-hidrazynokhinoliniv [The biological activity of derivatives of 2-and 4-hidrazynokhinoliniv]. *Visnyk Zaporizkoho derzhavnoho universytetu*, 2, 108–112. [in Ukrainian].
16. Wei, C. X., Deng, X. Q., Chai, K. Y., Sun, Z. G., & Quan, Z. S. (2010). Synthesis and Anticonvulsant Activity of 1-Formamide-triazolo[4,3-a]quinolone. *Derivatives Arch Pharm Res*, 33(5), 655–662. doi: 10.1007/s12272-010-0502-0.
17. Chun-Bo, Zh., Chuan-Wen, Y., Xian-Qing, D., & Zhe-Shan, Q. (2011). Design and synthesis of 6-alkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives with anticonvulsant activity. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 3294–3300. doi: 10.1007/s00044-011-9875-y.
18. Kolesnikov, O. V., Chernykh, V., & Shemchuk, L. (2004). RASS-skryninh pokhidnykh pyrimidynu [PASS-skryninh pyrimidine derivatives]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky* Proceedings of the International Scientific Conference, (P. 192–199). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
19. Filimonov, D. A., & Poroikov, V. V. (2006). Prognoz spektra biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedinenij [Prediction of biological activity spectrum for organic compounds]. *Rossiyskij khimicheskij zhurnal*, 1(2), 66–75. [in Russian].
20. PASS Retrieved from <http://www.ibmh.msk.su/PASS>.

References

Відомості про авторів:

Карпенко Ю.В., ст. лаборант, Запорізький національний університет, E-mail: karpenko.y.v@gmail.com.

Бражко О.А., д. біол. н., професор каф. хімії, Запорізький національний університет.

Омелянчик Л.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. хімії, Запорізький національний університет.

Сведения об авторах:

Карпенко Ю.В., ст. лаборант, Запоріжский национальный университет, E-mail: karpenko.y.v@gmail.com.

Бражко А.А., д. биол. н., профессор каф. химии, Запоріжский национальный университет.

Омелянчик Л.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. химии, Запоріжский национальный университет.

Information about authors:

Karpenko Y.V., senior Assistant of the Department of Chemistry, Zaporizhzhya National University E-mail: karpenko.y.v@gmail.com.

Brazhko A.A., D.hab., Professor of the Department of Chemistry, Zaporizhzhya National University.

Omelyanchik L.O., D.hab., Professor of the Department of Chemistry, Zaporizhzhya National University.

Надійшла в редакцію 23.10.2014 р.



Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, діастолічна функція, периндоприл, лозартан, амлодипін.

Можливість корекції порушень діастолічної функції лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії є недостатньо вивченою. З метою визначення впливу двох антигіпертензивних комбінацій (периндоприл/амлодипін і лозартан/амлодипін) на стан діастолічної функції у спокої та після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію обстежили 134 чоловіків. Виконали добовий моніторинг артеріального тиску, трансторакальну ехокардіоскопію, субмаксимальний навантажувальний тест. Після обстеження всім пацієнтам призначили антигіпертензивну терапію. Виявили, що під впливом фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну швидкість трансмітрального потоку та амплітуда руху фіброзного кільця мітрального клапана під час ранньої діастолічної фази достовірно збільшились. Зафіксували скорочення часу ізоволюметричного розслаблення та сповільнення раннього діастолічного потоку лівого шлуночка. Поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка на фоні терапії комбінацією периндоприлу й амлодипіну знизилась від 55,8% до 31% ($p < 0,05$). Встановили позитивний вплив комбінації периндоприлу та амлодипіну на стан діастолічної функції на тлі фізичного навантаження, що полягав у зменшенні патологічних результатів діастолічного стрес-тесту. Ці зміни асоціювались із покращенням толерантності до фізичного навантаження. Терапія лозартаном та амлодипіном скорочувала час сповільнення діастолічного потоку у спокої та після навантаження. Комбінація лозартану й амлодипіну не знижувала поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка та не впливала на толерантність до фізичного навантаження. Це свідчить, що 6-місячна терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну має суттєвіший вплив на покращення діастолічної функції лівого шлуночка, ніж використання комбінації лозартану та амлодипіну.

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на состояние диастолической функции левого желудочка в покое и после физической нагрузки у больных артериальной гипертензией

М. Ю. Колесник

Возможность коррекции нарушений диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии изучена недостаточно. С целью определения влияния двух антигипертензивных комбинаций (периндоприл/амлодипин и лозартан/амлодипин) на состояние диастолической функции в покое и после физической нагрузки у больных артериальной гипертензией обследовали 134 мужчин. Провели суточный мониторинг артериального давления, трансторакальную эхокардиоскопию, субмаксимальный нагрузочный тест. После обследования всем пациентам назначили антигипертензивную терапию. Установили, что под влиянием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина скорость трансмитрального потока и амплитуда движения фиброзного кольца митрального клапана во время ранней диастолы достоверно увеличились. Зафиксировано сокращение времени изоволюметрического расслабления и замедления раннего диастолического потока левого желудочка. Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка на фоне терапии комбинацией периндоприла и амлодипина снизилась с 55,8% до 31% ($p < 0,05$). Установлено положительное влияние комбинации периндоприла и амлодипина на состояние диастолической функции на фоне физической нагрузки, которое заключалось в уменьшении патологических результатов диастолического стресс-теста. Указанные изменения ассоциировались с улучшением толерантности к физической нагрузке. Терапия лозартаном и амлодипином сокращала время замедления диастолического потока в покое и после нагрузки. Комбинация лозартана и амлодипина не снижала распространенность диастолической дисфункции левого желудочка и не влияла на толерантность к физической нагрузке. Это свидетельствует, что 6-месячная терапия фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина имеет более выраженное влияние на улучшение диастолической функции левого желудочка, чем использование комбинации лозартана и амлодипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диастолическая функция, периндоприл, лозартан, амлодипин.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 71–76

The effect of combined antihypertensive therapy on left ventricular diastolic function in resting and postexercise patients with arterial hypertension

M. Yu. Kolesnyk

The correction of left ventricular diastolic function abnormalities hasn't been well investigated in arterial hypertension. The aim of the study was to determine the effects of two antihypertensive combinations (perindopril/amlodipine and losartan/amlodipine) on the state of diastolic function at rest and after exercise in patients with arterial hypertension.

Results. The early diastolic transmitral flow velocity and mitral annular tissue doppler velocities increased under fixed-dose combination

of perindopril and amlodipine. The combination shortened the transmitral E-wave deceleration time and isovolumetric left ventricular relaxation time. The prevalence of diastolic dysfunction decreased from 55.8% to 31% on therapy with perindopril and amlodipine ($p < 0.05$). The treatment reduced the frequency of pathologic results of diastolic exercise stress test. These changes were associated with improved exercise tolerance. Therapy with amlodipine and losartan shortened the deceleration time of early diastolic flow at rest and after exercise. The combination of amlodipine and losartan hasn't reduced the prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and hasn't improved exercise tolerance.

Conclusions. The six-month treatment with fixed-dose combination of perindopril and amlodipine has a pronounced effect on improving of LV diastolic function compared with a combination of losartan and amlodipine.

Key words: Hypertension, Diastolic Dysfunction, Perindopril, Losartan, Amlodipine.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 71–76

Порушення діастолічної функції та розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) є характерними ознаками патологічного ураження міокарда при артеріальній гіпертензії (АГ). Вони здійснюють безпосередній вплив на прогноз хворих незалежно від рівня артеріального тиску (АТ) [1]. Виходячи з цього, однією з головних вимог до сучасної антигіпертензивної терапії є не тільки адекватний контроль АТ, але й наявність позитивного впливу на стан органів-мішеней. У дослідженні LIFE доведено, що регрес гіпертрофії ЛШ за електрокардіографічними та ехокардіографічними критеріями асоційований зі зниженням кардіоваскулярного ризику [2,3]. Усі антигіпертензивні засоби першої лінії впливають на гіпертрофію ЛШ, але різняться за ефективністю [4]. Результати робіт із медикаментозної корекції діастолічних порушень ЛШ є неоднозначними, а часом мають суперечливий характер. Так, за даними дослідження ASCOT, параметри діастолічної функції погіршувалися на тлі терапії атенололом, проте поліпшувались у хворих, які отримували амлодипін [5]. У дослідженні TOPCAT та ALDO-CHF призначення спіронолактону позитивно впливало на стан діастолічної функції, але не призводило до покращення прогнозу [6,7]. Відомо, що діастолічна дисфункція ЛШ знижує толерантність до фізичного навантаження, обмежуючи якість життя пацієнтів [8]. Використання стрес-ехокардіографії дає змогу не тільки об'єктивізувати функціональний стан хворих, але й дослідити стан діастолі під впливом навантаження. Можливість покращення толерантності до фізичного навантаження шляхом нормалізації діастолічної функції ЛШ вивчена дотепер недостатньо.

Мета роботи

Визначення впливу двох антигіпертензивних комбінацій (периндоприл+амлодипін і лозартан+амлодипін) на стан діастолічної функції у спокої та після фізичного навантаження у хворих з АГ.

Пацієнти і методи дослідження

У відкритому проспективному дослідженні взяли участь 134 чоловіки віком 35–65 років із неускладненою АГ. Критерії залучення: синусовий ритм, здатність виконати пробу із дозованим фізичним навантаженням, відсутність або нерегулярний прийом антигіпертензивної терапії, письмова інформована згода на участь. Критерії виключення: вторинні гіпертензії, ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 1 та 2 типу на інсулінотерапії, активні інфекційні й онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше ніж 45%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 60 мл/хв за формулою MDRD.

Обстеження учасників здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ №384 від 24.05.2012 р.). Усім пацієнтам виконали добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систолічний (КСР) розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки, а також відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ, індекс об'єму лівого передсердя (ЛП). Масу міокарда ЛШ з індексацією до площі поверхні тіла (ІММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Параметри діастолічної функції ЛШ аналізували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії [9]. Вимірювали швидкість кровоплину під час раннього наповнення ЛШ (Е) і систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А). Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) і час ізовольметричного розслаблення ЛШ (IVRT). У режимі тканинного доплера досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e' септ та e' лат). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням Е/е'. Нормативним значенням вважали Е/е' < 8, патологічним – > 13. Якщо показник Е/е' був у діапазоні 9–13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності гіпертрофії ЛШ та/або збільшенні індексу об'єму ЛП більше ніж 34 мл/м².

Субмаксимальний навантажувальний тест виконували на тредмілі T2100 із використанням системи «Cardiosoft 6.0» (General Electric, США) за стандартним протоколом Bruce. Стрес-тест завершували при досягненні пацієнтом 85% від розрахованої за віком максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) або при появі інших стандартних критеріїв припинення. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали у метаболічних еквівалентах (МЕТ). Одразу після припинення фізичного навантаження хворих повертали у горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення Е/е' методом тканинної доплерографії. Показник реєстрували не пізніше другої хвилини відновлювального періоду. Патологічним вважали Е/е' > 13 [10].

Після обстеження пацієнтам призначали антигіпертензивну терапію. За обраною терапевтичною стратегією хворих поділили на дві групи. 104 учасники дослідження (перша група) отримували фіксовану комбінацію периндоприлу в дозі 5 мг та амлодипіну в дозі 5 мг (Бі-

престаріум, Servier, Франція). 30 чоловіків (друга група) приймали комбіновану терапію – лозартан у стартовій дозі 50 мг (Лозап, Zentiva, Чеська Республіка) та амлодипін в дозі 5 мг (Аген, Zentiva, Чеська Республіка). Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали через 1 і 3 місяці шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ та офісного вимірювання. За необхідністю хворим першої групи змінювали дозу фіксованої комбінації на 10 мг периндоприлу та 10 мг амлодипіну. Пацієнтам другої групи за потребою підвищували дозу лозартану до 100 мг та амлодипіну до 10 мг. Якщо терапія була недостатньо ефективною, хворим обох груп додатково призначали індапамід у дозі 1,5 мг (Аріфон ретард, Servier, Франція). Через 6 місяців пацієнтам амбулаторно виконували повторний добовий моніторинг АТ, стандартну трансторакальну ехокардіографію та стрес-ехокардіографію із дозованим фізичним навантаженням на тредмілі.

Статистично результати опрацьовували з використанням пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США, ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Аналіз розподілу показників виконували за критерієм Колмогорова – Смірнова та Шапіро – Уїлка. Дані описової статистики наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники наведені в абсолютних значеннях і відсотках. Динаміку кількісних параметрів оцінювали за тестом Стьюдента для зв'язаних груп, а в разі ненормального розподілу ознаки – за критерієм Вілкоксона. Зміни якісних показників у зв'язаних групах аналізували за критерієм Мак-Немара. Усі статистичні тести були двобічними, значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика хворих за групами наведена у таблиці 1. Пацієнти були зіставними за віком, антропометричними характеристиками, рівнем офісного та середньодобового АТ, толерантністю до фізичного на-

вантаження, стандартними біохімічними показниками, товщиною інтима-медіального комплексу сонних артерій і частотою призначення статинів. Кількість активних курців була більшою в першій групі.

За період спостереження потреба в підвищенні дози фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну виникла у 59 (55%) учасників, із них 21 (20%) пацієнту додатково призначали індапамід. Дози лозартану до 100 мг та амлодипіну до 10 мг підвищили 19 (66%) пацієнтам другої групи, з них 5 (17%) хворим також додали індапамід. Побічні ефекти у вигляді помірного сухого кашлю (3 пацієнти), набряків нижніх кінцівок (3 особи) та відчуття серцебиття (2 хворих) зафіксували у 8 (9%) учасників першої групи. У другій групі 2 пацієнти (6,6%) скаржилися на набряки нижніх кінцівок. Потреби скасувати препарати не виникало.

Цільовий рівень АТ, за даними офісного вимірювання, вдалося досягнути у 71% хворих першої та у 55% другої групи ($\chi^2=1,87$; $p=0,12$). За рівнем офісного систолічного артеріального тиску (САТ) у кінці дослідження пацієнти були зіставними, а рівні офісного діастолічного (ДАТ) та середньодобового САТ і ДАТ були нижчими у хворих першої групи (табл. 2). Пікові рівні САТ і ДАТ під час повторної стрес-ехокардіографії на тредмілі стали нижчими за шість місяців терапії в обох групах. Однак статистично значуще збільшення толерантності до фізичного навантаження спостерігали лише у хворих першої групи.

На початку дослідження хворі у групах були зіставними за всіма ехокардіографічними параметрами, крім часу сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця мала особливості, що наведені в таблиці 3. У пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну, зафіксували зменшення кінцево-сistolічного розміру ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки, а також ІММЛШ. Фракція

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 (n=104)	Група 2 (n=30)	p
Вік, роки	52±8	52±8	0,78
Тривалість хвороби, роки	5 (2–10)	7 (4–12)	0,19
Активні курці, кількість хворих (%)	46 (44%)	4 (13%)	0,002
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,4 (25,9–31,2)	31 (26,9–33,2)	0,09
Обвід талії, см	102±11	103±9	0,72
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	154±20	151±24	0,44
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	98±13	100±14	0,55
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	146±16	147±19	0,72
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	90±11	92±13	0,48
Креатинін плазми, мкмоль/л	80 (74–87)	73 (68–93)	0,25
ШКФ за MDRD, мл/хв	95±17	99±20	0,27
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,4 (4,8–6,1)	5,6 (5,1–6,2)	0,14
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7±1,28	6,1±1,5	0,15
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,03±1,1	4,12±1,25	0,72
Сечова кислота, мкмоль/л	365 (312–430)	367 (303–426)	0,85
Товщина інтима-медіального комплексу сонних артерій, мм	0,91 (0,78–1,04)	0,84 (0,78–0,94)	0,31
Приймання статинів, кількість хворих (%)	89 (85%)	24 (80%)	0,39

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску та параметрів толерантності до фізичного навантаження

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n=104)			Друга група (n=30)			P* ₁₋₂
	До лікування	Після лікування	P#	До лікування	Після лікування	P#	
Офісний САТ, мм рт.ст.	154±20	134±16	<0,0001	151±24	138±21	<0,0001	0,23
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	98±13	86±10	<0,0001	100±14	93±14	<0,0001	0,004
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	146±16	131±11	<0,0001	147±19	138±19	<0,0001	0,008
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	90±11	80±8	<0,0001	92±13	86±13	<0,0001	0,002
ЧСС спокою, уд/хв	72±11	72±11	0,75	74±10	71±19	0,27	0,59
Пікова ЧСС, уд/хв	140±15	139±15	0,32	143±9	142±12	0,48	0,34
Піковий САТ, мм рт.ст.	210±26	197±24	<0,0001	214±41	193±34	0,008	0,54
Піковий ДАТ, мм рт.ст.	94±13	86±12	<0,0001	92±15	85±15	0,0002	0,71
МЕТ, од.	8,6±2,14	9,5±2,1	<0,0001	9,00±1,91	9,3±2,1	0,23	0,65

Примітки: # – у порівнянні з параметрами на початку лікування; * – порівнюючи першу та другу групи після лікування.

Таблиця 3

Динаміка структурно-функціонального стану та параметрів діастолічної функції лівого шлуночка

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n=104)			Друга група (n=30)			P* ₁₋₂
	До лікування	Після лікування	P#	До лікування	Після лікування	P#	
Лінійний розмір ЛП, см	4,3±0,58	4,3±0,54	0,96	4,4±0,49	4,3±0,49	0,07	0,76
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	27,7 (23,3-34,8)	28,1 (22,5-32,7)	0,2	26,4 (22,8-30,3)	24,2 (21,5-27)	0,07	0,01
КДР, см	5,2±0,54	5,2±0,58	0,77	5,1±0,45	5,2±0,47	0,21	0,9
КСР, см	3,2±0,53	3,1±0,54	0,03	3,1±0,5	3,1±0,39	0,25	0,55
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,21 (1,05-1,37)	1,17 (1,04-1,3)	0,004	1,2 (1-1,37)	1,15 (1,06-1,38)	0,25	0,72
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,08 (0,9-1,23)	0,99 (0,9-1,15)	0,001	1,16 (0,97-1,24)	1,03 (0,93-1,17)	0,004	0,52
ІММЛШ, г/м ²	138 (105-164)	124 (104-147)	<0,0001	128 (106-155)	129 (113-152)	0,7	0,54
Наявність гіпертрофії ЛШ, кількість пацієнтів (%)	73 (70%)	60 (57%)	0,0072	20 (67%)	19 (63%)	1,0	0,67
ВТС ЛШ	0,42 (0,37-0,49)	0,41 (0,35-0,47)	0,03	0,44 (0,38-0,49)	0,39 (0,35-0,44)	0,008	0,46
Фракція викиду ЛШ, %	68±7	70±7	0,01	68±9	71±5	0,01	0,41
E, м/с	0,59±0,14	0,64±0,13	0,002	0,63±0,16	0,62±0,12	0,72	0,45
A, м/с	0,62±0,12	0,62±0,12	0,76	0,65±0,12	0,68±0,24	0,48	0,08
E/A	0,97 (0,74-1,18)	1,02 (0,86-1,18)	0,01	0,93 (0,79-1,21)	0,96 (0,8-1,11)	0,42	0,14
DT, мс	197 (174-247)	189 (169-225)	0,003	174 (181-169)	197 (184-212)	0,02	0,49
IVRT, мс	91 (74-105)	86 (72-98)	0,01	87 (74-100)	89 (74-102)	0,7	0,33
e септ., см/с	7,6±2,18	8,3±2,2	0,00005	8,1±2,43	7,6±2	0,1	0,11
e лат., см/с	10 (8-12,1)	11 (9,9-12,8)	0,000002	11 (7,9-15,2)	11,2 (9-12,9)	0,76	0,69
E/e' септ. спокою	7,8 (6,7-9,7)	7,7 (6,6-9,2)	0,14	8,1 (6,7-9,4)	8,3 (6,6-9,1)	0,86	0,59
E/e' лат. спокою	5,8 (4,9-6,9)	5,6 (4,9-6,6)	0,24	5,4 (4,6-7,2)	5,2 (4,6-6,5)	0,27	0,35
E/e' середній спокою	6,8 (5,8-8,2)	6,6 (5,8-8)	0,069	6,8 (5,8-8)	6,6 (5,7-7,5)	0,8	0,94
E/e' септ. постнавантажувальний	8,2 (6,5-9,6)	8,1 (6,9-9,8)	0,72	8,5 (6,8-9,7)	8,2 (7,4-10,4)	0,87	0,39
E/e' лат. постнавантажувальний	6,1 (5,1-8)	6,1 (5,2-7,3)	0,055	6,1 (5-7,1)	6,4 (5,6-7,6)	0,16	0,29
E/e' середній постнавантажувальний	7,3 (6-8,7)	7,2 (6,3-8,5)	0,15	7,1 (5,9-8,8)	7,4 (6,5-8,8)	0,57	0,35
DT після навантаження, мс	182 (152-214)	171 (151-199)	0,13	173 (156-225)	166 (156-182)	0,01	0,37
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, кількість пацієнтів (%)	58 (55,8%)	32 (31%)	<0,0001	13 (43%)	11 (37%)	0,69	0,65
Пацієнти із постнавантажувальним E/e' > 13, кількість (%)	11 (10,6%)	4 (3,8%)	0,039	1 (3,3%)	2 (6,6%)	1,0	1,0

Примітки: # – у порівнянні з параметрами на початку лікування; * – порівнюючи першу та другу групи після лікування.

викиду ЛШ вірогідно збільшилась. Частка пацієнтів, які мали ехокардіографічні критерії гіпертрофії ЛШ, знизилась від 70% до 57% ($\chi^2=9,47$; $p=0,0072$). Змінився стан діастолічної функції ЛШ: швидкість трансмітрального потоку та амплітуда руху фіброзного кільця мітрального клапана в ранню діастолу збільшилися. Зафіксували скорочення часу ізовольметричного розслаблення та сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ. При цьому показник E/e' залишався незмінним як у спокої, так і після навантаження, хоча мав тенденцію до

зниження. Частка пацієнтів, які мали діастолічну дисфункцію на початку дослідження, зменшилась майже вдвічі ($\chi^2=19,5$; $p<0,0001$). Також кількість пацієнтів, які мали патологічний результат діастолічного стрес-тесту, вірогідно зменшилась ($\chi^2=4$; $p=0,039$).

У хворих, які отримували комбінацію лозартану та амлодіпіну, серед статистично значущих змін було зниження відносної товщини ЛШ унаслідок зменшення товщини задньої стінки, а також збільшення фракції викиду ЛШ. Серед параметрів діастолічної функції вияви-

ли скорочення часу сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ у спокої та після фізичного навантаження.

Ефективність антигіпертензивної комбінації периндоприлу й амлодипіну доведена в багатоцентровому дослідженні ASCOT, що включало 19 тис. пацієнтів з АГ. Використання цієї комбінації забезпечило статистично вірогідне зниження частоти коронарних подій на 13%, серцево-судинної смертності – на 24%, фатального і нефатального інсульту – на 23%, загальної смертності – на 11% у порівнянні з терапією атенололом і бендрофлуменітиазидом [11]. Паралельно здійснили субдослідження з оцінювання впливу обох комбінацій на стан діастолічної функції ЛШ [5]. За даними імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, через 12 місяців терапії в пацієнтів, які отримували амлодипін і периндоприл, була вищою швидкість раннього діастолічного наповнення, меншим – час сповільнення діастолічного потоку. Ефекти терапії не залежали від ступеня зниження АТ і динаміки ІММЛШ. У дослідженні також встановили прогностичну роль показника E/e' у хворих на АГ [12]. Виявили, що зростання E/e' на кожну одиницю асоціювалось зі збільшенням кількості несприятливих серцево-судинних подій на 17%. Проте п'ятирічна терапія амлодипіном і периндоприлом вірогідно не змінила співвідношення E/e' , що також збігається з нашими результатами [13].

Ми вперше виявили позитивний вплив комбінації периндоприлу й амлодипіну на стан діастолічної функції на тлі фізичного навантаження, який полягав у зменшенні патологічних результатів діастолічного стрес-тесту (значення постнавантажувального $E/e' \geq 13$). Фізіологічною реакцією на фізичне навантаження є пропорційне підвищення швидкості діастолічного наповнення (E) та руху сегментальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e'), при цьому співвідношення E/e' залишається незмінним. Однак є когорта хворих, у яких відбувається збільшення E/e' у відповідь на фізичне навантаження. За даними D.J. Holland і співавт., така реакція асоціюється з несприятливим прогнозом і може свідчити про наявність прихованої діастолічної серцевої недостатності [14]. У попередньому дослідженні ми встановили, що незалежними предикторами патологічного збільшення постнавантажувального E/e' у чоловіків з

АГ стали ІММЛШ > 138 г/м² та E/e' у спокої > 8 [15]. Терапія периндоприлом та амлодипіном вірогідно знижує ІММЛШ, зменшує вірогідність патологічних результатів діастолічного стрес-тесту, покращуючи толерантність до фізичного навантаження. Використання саме цієї комбінації може бути патогенетично обґрунтованим для тих хворих на АГ, які мають помірну та виражену гіпертрофію ЛШ, а також значення E/e' у спокої > 8 .

Терапія комбінацією лозартану й амлодипіну, за нашими даними, була менш ефективною щодо відновлення діастолічних порушень. У попередніх дослідженнях монотерапія лозартану призводила до зменшення часу сповільнення раннього діастолічного потоку, що також було підтверджено нашими результатами [16]. Утім автори не використовували тканинну доплерографію для оцінювання діастолі. У дослідженні SILVHIA терапія ірбесартаном у 134 пацієнтів призводила до більшого зниження показника E/e' , ніж терапія атенололом [17]. Проте в іншому плацебо-контрольованому дослідженні терапія валсартаном не впливала на діастолічну функцію ЛШ [18]. Отже, ефективність антагоністів до рецепторів ангіотензину-II у відновленні діастолічних порушень потребує наступних досліджень.

Висновки

1. Шестимісячна терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну мала суттєвіший вплив на регрес гіпертрофії ЛШ і покращення діастолічної функції ЛШ, ніж комбінація лозартану й амлодипіну.

2. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ на тлі терапії комбінацією периндоприлу й амлодипіну знизилась від 55,8 % до 31 % ($p < 0,05$).

3. Встановили позитивний вплив комбінації периндоприлу й амлодипіну на стан діастолічної функції на тлі фізичного навантаження, що полягав у зменшенні патологічних результатів діастолічного стрес-тесту. Названі зміни асоціювались із покращенням толерантності до фізичного навантаження.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні динаміки неінвазивних маркерів міокардіального фіброзу під впливом фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну.

Список літератури

1. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova, L. Thijs, J. Knez et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 29(3). – P. 1–11.
2. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R. Devereux, K. Wachtell, E. Gerdts et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
3. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study / K. Wachtell, P.M. Okin, M.H. Olsen et al. // *Circulation* – 2007. – Vol. 116(7). – P. 700–705.
4. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies / R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs et al. // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54(5). – P. 1084–1091.
5. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy / R.J. Tapp, A. Sharp, A.V. Stanton et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(17). – P. 1875–1881.
6. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann et al. // *NEJM.* – 2014. – Vol. 370(15). – P. 1383–1392.
7. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial / F. Edelmann, R. Wachter, A.G. Schmidt et al. // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309(8). – P. 781–791.
8. The antihypertensive treatment effect on left ventricular diastolic function is reflected in exercise electrocardiogram / C.I. Liakos, A.P. Michaelides, G.P. Vyssoulis et al. // *J Electrocardiol.* – 2012. – Vol. 45(1). – P. 28–35.
9. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
10. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M.I. Burgess, C. Jenkins, J.E. Sharman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1891–1900.
11. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus

- atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P.S. Sever, N. R. Poulter et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366(9489). – P. 895–906.
12. Tissue doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A.S.P. Sharp, R.J. Tapp, S.A. Thom et al. // *Eur. Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 747–752.
 13. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass. An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Substudy / A.J. Barron, A.D. Hughes, A. Sharp et al. // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 252–258.
 14. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise / D.J. Holland, S.B. Prasad, T.H. Marwick et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2010. – Vol. 3. – P. 149–156.
 15. Колесник М.Ю. Виявлення ознак підвищення тиску наповнення лівого шлуночка за допомогою стрес-ехокардіографії з дозованим фізичним навантаженням у чоловіків з неускладненою артеріальною гіпертензією / М.Ю. Колесник // *Серце і судини*. – 2014. – №3. – С. 44–52.
 16. The effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension (J-ELAN) study / K. Yamamoto, H. Ozaki, K. Takayasu et al. // *Hypertens. Res*. – 2011. – Vol. 34(3). – P. 325–330.
 17. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, K. Malmqvist et al. // *Am. J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 19(9). – P. 927–936.
 18. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial / S.D. Solomon, R. Janardhanan, A. Verma et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369(9579). – P. 2079–2087.
- References**
1. Kuznetsova T., Thijs L., Knez J., Herbots L., Zhang Z., & Staessen J. (2014). Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc*, 3(3), 1–11. doi: 10.1161/JAHA.114.000789.
 2. Devereux, R., Wachtell, K., Gerds, E., Boman, K., Nieminen, M., Papademetriou, V., et al. (2004). Prognostic significance or left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*, 292(19), 2350–2356. doi:10.1001/jama.292.19.2350.
 3. Wachtell, K., Okin, P., Olsen, M., Dahlöf, B., Devereux, R., Ibsen, H., et al. (2007). Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study. *Circulation*, 116(7), 700–705. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666594.
 4. Fagard, R., Celis, H., Thijs, L., & Wouters, S. (2009). Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*, 54(5), 1084–1091. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.
 5. Tapp, R., Sharp, A., Stanton, A., O'Brien, E., Chaturvedi, N., Poulter, N., et al. (2010). Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*, 55(17), 1875–1881. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.084.
 6. Pitt, B., Pfeffer, M., Assmann, S., Boineau, R., Anand, I., Claggett, B., et al. (2014). Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *NEJM*; 370(15), 1383–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
 7. Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A., Kraigher-Krainer, E., Colantonio, C., Kamke W., et al. (2013). Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*, 309(8), 781–791. doi: 10.1001/jama.2013.905.
 8. Liakos, C., Michaelides, A., Vyssoulis, G., Chatzistamatiou, E., Dilaveris, P., Markou, M., et al. (2012). The antihypertensive treatment effect on left ventricular diastolic function is reflected in exercise electrocardiogram. *J Electrocardiol*, 45(1), 28–35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2011.07.014.
 9. Nagueh, S., Appleton, C., Gillebert, T., Marino, P., Oh, J., Smiseth, O., et al. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*; 22(2), 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
 10. Burgess, M., Jenkins, C., Sharman, J., Marwick, T. (2006). Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*, 47(9), 1891–1900. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.042.
 11. Dahlöf, B., Sever, P., Poulter, N., Wedel, H., Beevers, D., Caulfield, M., et al. (2005). Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489), 895–906. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
 12. Sharp, A., Tapp, R., Thom, S., Francis, D., Hughes, A., Stanton, A., et al. (2010). Tissue doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J*, 31(6), 747–752. doi: 10.1093/eurheartj/ehp498.
 13. Barron, A., Hughes, A., Sharp, A., Baksi, A., Surendran, P., Jabbour, R., et al. (2014). Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass. An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Substudy. *Hypertension*, 63(2), 252–258. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01360.
 14. Holland, D., Prasad, S., & Marwick, T. (2010). Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging*, 3(2), 149–156. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152.
 15. Kolesnyk, M. Yu. (2014). Vyiavlennia oznak pidvyshchennia tysku napovnennia livooho shlunochka za dopomohoiu stres-ekhoardiografii z dozovanyim fizychnym navantazhenniam u choloivikiv z neuskkladnenoiu arterialnoiu hipertenziieiu [Estimation of increased left ventricular filling pressure with exercise stress echocardiography in men with uncomplicated arterial hypertension]. *Sertse i sudyny*, 3, 44–52. [in Ukrainian].
 16. Yamamoto, K., Ozaki, H., Takayasu, K., Akehi, N., Fukui, S., Sakai, A., et al. (2011). The effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension (J-ELAN) study. *Hypertens Res*, 34(3), 325–330. doi: 10.1038/hr.2010.237.
 17. Müller-Brunotte, R., Kahan, T., Malmqvist, K., Ring, M., & Edner, M. (2006). Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens*, 19(9), 927–936. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.009.
 18. Solomon, S., Janardhanan, R., Verma, A., Bourgoun, M., Daley, W., Purkayastha, D., et al. (2007). Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet*, 369(9579), 2079–2087. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60980-5.

Відомості про автора:

Колесник М.Ю., к. мед. н., доцент каф. сімейної медицини і терапії ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: zsmumk@gmail.com.

Сведения об авторе:

Колесник М.Ю., к. мед. н., доцент каф. семейной медицины и терапии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zsmumk@gmail.com.

Information about author:

Kolesnyk M.Y., Ph.D., Associate Professor of the Department of Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: zsmumk@gmail.com.

Надійшла в редакцію 15.02.2015 р.



Особенности динамики показателей окислительной модификации белков и активность каталазы в плазме крови у потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом в зависимости от пола, возраста и уровня базальной гликемии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: каталаза, гликемия, экспериментальный гестационный диабет.

С целью изучить особенности динамики показателей окислительной модификации белков и активность каталазы в плазме крови у крыс линии Вистар, потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом, в зависимости от пола, возраста и уровня базальной гликемии проведено исследование на 160 животных. Определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом, степень окислительной модификации белков плазмы по методу В. Halliwell, уровень альдегидфенилгидразонов и кетонфенилгидразонов. Установлено, что у потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом концентрация кетонфенилгидразонов в плазме крови практически достигает концентрации альдегидфенилгидразонов, что, возможно, свидетельствует о «срыве» резервно-адаптационных возможностей организма. Данные процессы происходили на фоне достоверного снижения активности антиоксидантной системы. Более выраженные нарушения наблюдали у самцов, потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом; они развивались параллельно с нарушениями в углеводном и жировом обменах и прогрессировали с возрастом.

Особливості динаміки показників окислювальної модифікації білків та активності каталази у плазмі крові в нащадків самиць з експериментальним гестаційним діабетом залежно від статі, віку та рівня базальної глікемії

О. В. Ганчева

З метою вивчити особливості динаміки показників окислювальної модифікації білків та активність каталази у плазмі крові у щурів лінії Вістар, нащадків самок з експериментальним гестаційним діабетом, залежно від статі, віку та рівня базальної глікемії здійснили дослідження на 160 тваринах. Визначали концентрацію глюкози глюкозооксидазним методом, ступінь окислювальної модифікації білків плазми за методом В. Halliwell, рівень альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів. Встановлено, що у нащадків самиць з експериментальним гестаційним діабетом концентрація кетонфенілгідразонів у плазмі крові майже досягає концентрації альдегідфенілгідразонів, що, можливо, свідчить про «зрив» резервно-адаптаційних можливостей організму. Ці процеси перебігали на тлі вірогідного зниження активності антиоксидантної системи. Більш значні порушення спостерігали в самців, нащадків самок з експериментальним гестаційним діабетом; вони розвивалися паралельно із порушеннями у вуглеводному та жировому обміні і прогресували з віком.

Ключові слова: каталаза, глікемія, експериментальний гестаційний діабет.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 77–81

Peculiarities of oxidative modification of proteins indices in blood plasma of the female rats' offspring with experimental gestational diabetes depending on sex, age and basal glycemia level

O. V. Gancheva

Aim. Peculiarities of oxidative modification of proteins indices and catalase activity of the female rats' offspring with experimental gestational diabetes have been studied experimentally.

Methods and results. It is established that concentration of ketone phenylhydrazone (the later sign of oxidative protein injury) markedly reaches the concentration of aldehyde phenylhydrazone.

Conclusion. It may probably identify disruption of reserve compensatory abilities of the organism. At the same time reliable decrease of antioxidative system activity has been observed. Male offspring of rats with experimental gestational diabetes demonstrated more expressed disturbances along with alterations of carbohydrate and lipid metabolism, which increases with the age.

Key words: Catalase, Blood Glucose, Animal Experimentation, Gestational Diabetes.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 77–81

Известно, что любой адаптивный или патологический процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода (АФК) и усиления свободно-радикального окисления биосубстратов [1]. В ответ на это происходит активизация антиоксидантной системы (АОС). Ее представляют низкомолекулярные соединения – ловушки радикалов, к которым относятся витамины

(А, С, Е, К), биофлавоноиды, низкомолекулярные тиолы (глутатион и эрготионеин), а также антиперекисные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, каталаза и др.) [2,3]. Конечный результат процесса адаптации – приспособление организма к новым условиям окружающей среды или срыв адаптивных механизмов. Следствием этого является раз-

вите патологического состояния, определяемое в итоге взаимоотношением антиоксидантных и прооксидантных механизмов, иными словами, способностью АОС защитить клетку от свободных радикалов и перекисей [4]. В специализированной литературе накоплены многочисленные данные, касающиеся изучения механизмов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и его роли в нормальном и патологическом функционировании клеток, однако АФК вызывают и окислительную модификацию белков (ОМБ), или, как ее еще называют, перекисное окисление белков [5].

В нашем эксперименте анализ соотношения содержания продуктов ОМБ и активности каталазы плазмы позволит оценить состояние показателей оксидативного стресса в организме нормальных животных и потомков самок с экспериментальным гестационным диабетом (ЭГД). Это даст возможность предположить их роль в тех или иных перестройках организма, направленных на активацию защитно-приспособительных механизмов на клеточном уровне и его гомеостатических систем в целом, установить ее нарушение у животных с пренатально воздействующим негативным фактором – хронической гипергликемией.

Цель работы

Изучить особенности динамики показателей окислительной модификации белков и активность каталазы в плазме крови у крыс линии Вистар, потомков самок с ЭГД, в зависимости от пола, возраста и уровня базальной гликемии.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 80 самках и самцах, потомках самок с нормально протекающей беременностью, возрастом 2, 4, 6 и 18 месяцев, и 80 самках и самцах, потомков самок с ЭГД [6], по 20 животных в каждой группе. Животные находились на стандартном рационе при свободном доступе к воде и пище. При достижении соответствующего возраста животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Во всех группах

животных определяли концентрацию глюкозы глюкозо-оксидазным методом.

Для оценки интенсивности свободно-радикального окисления в плазме крови экспериментальных животных определяли степень ОМБ по методу В. Halliwell [5]. Определяли уровень альдегидфенилгидразонов (АФГ), которые относят к ранним маркерам окисления белков, и кетонфенилгидразонов (КФГ), которые рассматривают как поздние маркеры деструкции белковой молекулы. При определении спонтанной ОМБ АФГ и КФГ свидетельствовали об общей направленности свободно-радикальных процессов окисления в организме, тогда как при стимулированной ОМБ – характеризовали его резервно-адаптационные возможности.

Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы, величину которой в плазме крови определяли спектрофотометрически [7].

Все полученные экспериментальные данные обрабатывали на персональном компьютере пакетом прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, ФРГ), EXCEL из пакета MS Office 2007 (Microsoft Corp., США), пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (M), ее дисперсии и ошибки средней (m). Для установления достоверности различий результатов исследований в опытных и контрольных группах животных определяли коэффициент Стьюдента (St), после чего определяли вероятность различия выборок (p) и доверительный интервал средней по таблицам распределения Стьюдента. Достоверными считали значения, для которых $p_{St} < 0,05$ [8].

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у контрольных животных независимо от пола с возрастом происходит достоверное снижение активности каталазы в плазме (табл. 1). Однако у самок к старости активность фермента возрастает на 12% ($p_{St} < 0,05$), а у самцов остается стабильной.

Таблица 1

Возрастная динамика показателей окислительной модификации белка и активность каталазы в плазме крови у контрольных самцов и самок крыс линии Вистар (M±m)

Серии	Каталаза, мкат/мл	Показатели степени ОМБ			
		Спонтанная, у.ед./мг		Стимулированная, у.ед./мг	
		АФГ	КФГ	АФГ	КФГ
Самцы, 2 мес.	170,2±3,31	33±1	29±1	119±3	52±1
Самки, 2 мес.	160,6±4,22	29±1 ³	25±1 ³	140±5 ³	47±3
Самцы, 4 мес.	130,6±4,3 ¹	33±1	28±1	158±4 ¹	63±2 ^{1,3}
Самки, 4 мес.	141,5±5,5 ²	31±2	27±1	152±3 ²	69±2 ²
Самцы, 6 мес.	117,3±2,1 ^{1,3}	58±4 ¹	45±3 ¹	146±7 ³	73±2 ¹
Самки, 6 мес.	91,9±3,03 ²	51±2 ²	41±2 ²	114±6 ²	74±2
Самцы, 18 мес.	115,4±4,9 ³	59±2 ³	57±3 ^{1,3}	139±3 ³	68±4
Самки, 18 мес.	102,4±4,2 ²	53±2	49±2 ²	125±4	71±3

Примечания: ¹ – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) в группах самцов по отношению к группе предыдущего возраста; ² – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) в группах самок по отношению к группе предыдущего возраста; ³ – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) в группах самцов по отношению к группе самок того же возраста.

Снижение активности антиперекисного фермента каталазы сопровождается у 4-месячных самцов увеличением концентрации АФГ и КФГ (при стимулированной ОМБ) на 21% ($p_{St} < 0,05$) и 33% ($p_{St} < 0,05$) соответственно (табл. 1). К 6-месячному возрасту как у самок, так и у самцов на фоне снижения активности каталазы отмечено увеличение содержания модифицированных белковых молекул. У самцов при спонтанной ОМБ АФГ и КФГ – на 36% ($p_{St} < 0,05$) и в 2 раза ($p_{St} < 0,05$) и, соответственно, при стимулированной – КФГ на 16% ($p_{St} < 0,05$).

У самок в этом возрастном периоде происходит увеличение АФГ и КФГ на 32% ($p_{St} < 0,05$) и 89% ($p_{St} < 0,05$) соответственно при спонтанной ОМБ; на 9% ($p_{St} < 0,05$) и 47% ($p_{St} < 0,05$) при стимулированной ОМБ (табл. 1). К 18 месяцам жизни у самок увеличивается накопление КФГ при спонтанной ОМБ на 17% ($p_{St} < 0,05$), а у самцов – на 27% ($p_{St} < 0,05$) (табл. 1).

Анализ возрастного состояния показателей оксидативного стресса показал динамичность состояния системы. Установлено, что в процессе жизни животного происходит достоверное снижение активности каталазы и, вероятно, других ферментов антиоксидантной защиты на фоне увеличения концентрации окислительно модифицированных белков в плазме. Наиболее выраженные изменения в системе отмечены у животных в периоды

гормональных перестроек, они зависят от интенсивности процессов метаболизма и адаптационных возможностей.

Использованную в нашем эксперименте модель хронической гипергликемии плода (ЭГД), большинство авторов рассматривают как модель метаболического стресса как для самки, так и для ее потомства [9]. Следовательно, накопление продуктов окислительной деструкции белков плазмы у потомков самок с ЭГД можно рассматривать как один из ранних индикаторов нарушения молекулярных механизмов оксидативного стресса и маркера окислительной деструкции других молекул (липиды, ДНК) клетки.

Исследования активности каталазы в плазме крови у крыс, потомков самок с ЭГД, показали низкую активность фермента во всех экспериментальных группах не зависимо от пола и возраста. При этом наблюдали прогрессивное снижение активности фермента к 18 месяцам жизни у самок в 1,8 раза ($p_{St} < 0,05$), а у самцов – в 4 раза ($p_{St} < 0,05$) по сравнению с контролем (табл. 2, 3). «Истощение» антиоксидантной системы сопровождалось окислительной деструкцией белковых молекул, о чем свидетельствовало увеличение показателей спонтанного и стимулированного перекисного окисления белков у самок и самцов (табл. 2, 3).

Таблица 2

Возрастная динамика показателей окислительной модификации белка и активность каталазы в плазме крови у самок крыс линии Вистар, потомков самок с ЭГД (M±m)

Возраст	Серии	Каталаза, мкат/мл	Показатели степени ОМБ			
			Спонтанная, у.ед./мг		Стимулированная, у.ед./мг	
			АФГ	КФГ	АФГ	КФГ
2 мес.	Контроль	160,6±4,22	29±1	25±1	140±5	47±3
	Потомки самок с ЭГД	124,8±3,7 ¹	46±2 ¹	33±1 ¹	211±15 ¹	86±2 ¹
4 мес.	Контроль	141,5±5,5	31±2	27±1	152±3	69±2
	Потомки самок с ЭГД	80,3±5,2 ^{1,2}	38±2 ^{1,2}	31±2	175±3 ^{1,2}	87±2 ¹
6 мес.	Контроль	91,9±3,03	51±2	41±2	114±6	74±2
	Потомки самок с ЭГД	76,25±4,7 ¹	70±4 ^{1,2}	51±3 ^{1,2}	230±9 ^{1,2}	88±3 ¹
18 мес.	Контроль	102,4±4,2	53±2	49±2	125±4	71±3
	Потомки самок с ЭГД	79,2±3,7 ¹	72±3 ¹	53±3	192±7 ^{1,2}	82±3 ¹

Примечания: ¹ – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к контрольной группе; ² – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к группе предыдущего возраста.

Таблица 3

Возрастная динамика показателей окислительной модификации белка и активность каталазы в плазме крови у самцов крыс линии Вистар, потомков самок с ЭГД (M±m)

Возраст	Серии	Каталаза, мкат/мл	Показатели степени ОМБ			
			Спонтанная, у.ед./мг		Стимулированная, у.ед./мг	
			АФГ	КФГ	АФГ	КФГ
2 мес.	Контроль	170,2±3,31	33±1	29±1	119±3	52±1
	Потомки самок с ЭГД	105,6±3,84 ¹	41±2 ¹	35±2 ¹	212±12 ¹	92±3 ¹
4 мес.	Контроль	130,6±4,3	33±1	28±1	158±4	63±2
	Потомки самок с ЭГД	62,7±3,2 ^{1,2}	43±4 ¹	39±1 ¹	227±8 ¹	121±4 ^{1,2}
6 мес.	Контроль	117,3±2,1	58±4	45±3	146±7	73±2
	Потомки самок с ЭГД	64,5±3,4 ¹	74±3 ^{1,2}	49±2	229±7 ¹	86±3 ^{1,2}
18 мес.	Контроль	115,4±4,9	59±2	57±3	139±3	68±4
	Потомки самок с ЭГД	42,4±3,5 ^{1,2}	86±4 ^{1,2}	79±2 ^{1,2}	262±12 ^{1,2}	92±5 ¹

Примечания: ¹ – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к контрольной группе; ² – достоверные отличия параметров ($p_{St} < 0,05$) по отношению к группе предыдущего возраста.

Анализируя состояние показателей оксидативного стресса у потомков самок с ЭГД, необходимо отметить, что динамика ОМБ при стрессе зависит не только от биохимических процессов и внешних стрессовых факторов, но и от адаптационных возможностей организма и вида самого воздействия. Многочисленные исследования показали, что иммобилизационный стресс вызывал существенное изменение ОМБ плазмы крови у беременных крыс [10]. По мнению ряда авторов, стресс, перенесенный матерями на разных сроках беременности, в дальнейшем может оказывать неблагоприятное воздействие на различные физиологические функции потомства [11].

Так, у потомков самок с ЭГД концентрация КФГ (более позднего маркера окислительного повреждения белков) в плазме крови практически достигает значения АФГ, что может свидетельствовать о «срыве» резервно-адаптационных возможностей организма у потомков самок с ЭГД. Данные процессы происходили на фоне достоверного снижения активности антиоксидантной системы. Более выраженные нарушения наблюдали у самцов, потомков самок с ЭГД, они развивались параллельно с нарушениями в углеводном и жировом обменах и прогрессировали с возрастом [6,12].

Выводы

У нормальных контрольных животных в процессе жизни происходит достоверное снижение активности

каталазы и, вероятно, других ферментов антиоксидантной защиты на фоне увеличения концентрации окислительно модифицированных белков в плазме. Наиболее выраженные изменения в системе антиоксидантной защиты наблюдают у животных в периоды гормональных перестроек, они зависят от интенсивности процессов метаболизма и адаптационных возможностей. У потомков самок с ЭГД, по сравнению с группами контроля, активность каталазы достоверно ниже во всех возрастных периодах, а концентрация продуктов ОМБ – выше. Концентрация КФГ (более позднего маркера окислительного повреждения белков) у них в плазме практически достигает значения АФГ, что может свидетельствовать о «срыве» резервно-адаптационных возможностей организма. Более выраженные нарушения показателей оксидативного стресса наблюдают у самцов, потомков самок с ЭГД, они развиваются параллельно с нарушениями в углеводном и жировом обменах и прогрессируют с возрастом.

Перспективы дальнейших исследований. Отмеченные особенности состояния показателей оксидативного стресса у животных, перенесших хроническую внутриутробную гипергликемию, позволяют предположить у них нарушения резервно-адаптационных возможностей организма. Изучению этой проблемы будут посвящены дальнейшие исследования.

Список литературы

1. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий и др. // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – №3. – С. 20–26.
2. The effect of weight reduction on antioxidant enzymes and their association with dietary intake of vitamins A, C and E / M. Ramezanipour, M. Jalali, H. Sadrzade-Yeganeh et al. // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2014. – Vol. 58. – №7. – P. 744–749.
3. Morin, a flavonoid, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats / K. S. Numair, G. Chandramohan, M.A. Alsaif [et al.] // *Afr J Tradit Complement Altern Med.* – 2014. – Vol. 11. – №3. – P. 14–20.
4. Non-specific stress-reaction as indicator of radiosensitivity / O.B. Hanzha, N.K. Rodionova, H.A. Dolyns'kyi et al. // *Fiziol Zh.* – 2008. – Vol. 54. – №6. – P. 72–78.
5. Halliwell B. Free Radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1999. – 320 p.
6. Ганчева О.В. Биохимические корреляты метаболических нарушений у потомков самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом / О.В. Ганчева // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2009. – Т. 8. – №4. – С. 15–19.
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лабораторная диагностика.* – 1998. – №1. – С. 16–19.
8. Закс Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. – М. : Статистика, 1976. – 598 с.
9. Maternal Stress and Behavior Modulate Relationships between Neonatal Stress, Attention, and Basal Cortisol at 8 Months in Preterm Infants / M.T. Tu, R.E. Grunau, J. Petrie-Thomas et al. // *Psychobiol.* – 2007. – Vol. 49. – №2. – P. 150–164.
10. Prenatal Stress Generates Deficits in Rat Social Behavior: Reversal by Oxytocin / P.R. Lee, D.L. Brady, R.A. Shapiro, D.M. Dorsa, J.I. Koenig // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 2. – №7. – P. 152–167.
11. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко и др. – Черновцы : Медакадемия, 2004. – 320 с.
12. Дисфункция β -клеток панкреатических островков у мужского потомства самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом / Ю.М. Колесник, О.В. Ганчева, А.В. Абрамов, А.М. Камышный // *Запорожский медицинский журнал.* – 2007. – Т. 41. – №2. – С. 5–9.

References

1. Gubskij, Yu. I., Belenichev, I. F., Levickij, E. L., Kovalenko, S. I., Gancheva, O. V., Pavlov, S. V., & Marchenko, A. N. (2005) Toksikologicheskie posledstviya okislitel'noj modifikacii belkov pri razlichnykh patologicheskikh sostoyaniyakh (obzor literatury) [Toxicological consequences of protein oxidative modification in different pathological states]. *Suchasni problemy toksykologii*, 3, 20–26. [in Ukrainian].
2. Ramezanipour, M., Jalali, M., Sadrzade-Yeganeh, H., Keshavarz, S. A., Eshraghian, M. R., Bagheri, M., & Emami, S. S. (2014) The effect of weight reduction on antioxidant enzymes and their association with dietary intake of vitamins A, C and E. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 58(7), 744–749.
3. Numair K.S., Chandramohan G., Alsaif M.A., Veeramani, C., & Newehy, A. S. (2014). Morin, a flavonoid, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.*, 11(3), 14–20. doi: 10.4314/ajtcam.v11i3.3.
4. Hanzha, O. B., Rodionova, N. K., Dolyns'kyi, H. A., Kostiukova, L. V., & Druzhyna, M. O. (2008). Non-specific stress-reaction as indicator of radiosensitivity. *Fiziol Zh.*, 54(6), 72–78.

5. Halliwell, B., & Yutteridge, M. C. (1999) *Free Radical in Biology and Medicine*. Oxford : Clarendon Press.
6. Gancheva, O. V. (2009) Biokhimicheskie korrelyaty metabolicheskikh narushenij u potomkov samok kryz s e'ksperimental'nym gestacionnym diabetom [Biochemical correlates of metabolic alteration in offspring of female rats with experimental gestational diabetes] *Klinichna ta eksperimentalna patolohiia*, 8(4), 15–19. [in Ukrainian].
7. Korolyuk, M. A., Ivanova, L. I., Majorova, I. G., & Tokarev, V. E. (1998) Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Detection of catalase activity]. *Laboratornaya diagnostika*, 1, 16–19. [in Russian].
8. Zaks, L. (1976). *Statisticheskoe ocenivanie [Statistical estimation]*. Moscow: *Statistika*. [in Russian].
9. Tu, M. T., Grunau, R. E., Petrie-Thomas, J., Haley, D. W., Weinberg, J., & Whitfield, M. F. (2007) Maternal Stress and Behavior Modulate Relationships between Neonatal Stress, Attention, and Basal Cortisol at 8 Months in Preterm Infants. *Psychobiol.*, 49(2), 150–164. doi: 10.1002/dev.20204.
10. Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M., Koenig, J. I. (2007). Prenatal Stress Generates Deficits in Rat Social Behavior: Reversal by Oxytocin. *Brain Res*, 2(7), 152–167. doi: 10.1016/j.brainres.2007.04.042.
11. Reznikov, A. G., Pishak, V. P., & Nosenko, N. D. (2004) *Prenatal`nyj stress i nejroendokrinnaya patologiya [Prenatal stress and neuroendocrine pathology]*. Chernovci: Medakademiya [in Ukrainian].
12. Kolesnik, Yu. M., Gancheva, O. V., Abramov, A. V., & Kamyshnyj, A. M. (2007) Disfunkciya β -kletok pankreaticheskikh ostrovkov u muzhskogo potomstva samok kryz s e'ksperimental'nym gestacionnym diabetom [Dysfunction of pancreatic β -cell in male offspring of female rats with experimental gestational diabetes]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 42(2), 5–9. [in Ukrainian].

Сведения об авторе:

Ганчева О.В., д. мед. н., профессор каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: Gancheva_olga@mail.ru.

Відомості про автора:

Ганчева О.В., д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, E-mail: Gancheva_olga@mail.ru.

Information about author:

Gancheva O.V., D.hab., Professor of Pathophysiology Department, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: Gancheva_olga@mail.ru.

Надійшла в редакцію 21.01.2015 р.



Н. О. Перцева

Оцінка взаємозв'язку ендотеліальної функції та судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією цукрового діабету 2 типу та артеріальною гіпертонією

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, гемостаз.

З метою визначення зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією цукрового діабету 2 типу й артеріальною гіпертензією здійснили клініко-лабораторне та морфологічне дослідження 69 хворих. Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну вивчили спеціальні клініко-лабораторні параметри: концентрацію маркерів ендотеліальної дисфункції, наявність мікроальбумінурії, швидкість клубочкової фільтрації, рівні сечовини і креатиніну, концентрацію загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, а також тригліцеридів. Встановили, що за умов якісного глікемічного контролю морфологічні критерії пошкодження тромбоцитарного гемостазу чітко корелюють із маркерами ендотеліальної дисфункції, проте не виявляють істотних взаємозв'язків із показниками функції нирок і ліпідного спектра крові.

Оценка взаимосвязи эндотелиальной функции и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с хорошей компенсацией сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензией

Н. О. Перцева

С целью определения связей между эндотелиальной дисфункцией, степенью повреждения функции почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с хорошей компенсацией сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензией провели клинико-лабораторное и морфологическое исследование 69 больных. Кроме общеклинического обследования и определения уровня гликированного гемоглобина изучили специальные клинико-лабораторные параметры: концентрацию маркеров эндотелиальной дисфункции, наличие микроальбуминурии, скорость клубочковой фильтрации, уровни мочевины и креатинина, концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, а также триглицеридов. Установлено, что в условиях качественного гликемического контроля морфологические критерии повреждения тромбоцитарного гемостаза отчетливо коррелируют с маркерами эндотелиальной дисфункции, однако не проявляют существенных взаимосвязей с показателями функции почек и липидного спектра крови.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, гемостаз.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 82–88

Evaluation of relationship between endothelial function and vascular-platelet hemostasis in patients with good compensation of type 2 diabetes mellitus and hypertension

N. O. Pertseva

Aim. Many questions about the relationship between endothelial dysfunction and morphological substrate of hemostasis damage that occur during the progress of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension require clarification and further advance.

Methods and results. In 69 patients with good glycemic compensation using clinical, laboratory, morphological methods and correlational analysis association between endothelial dysfunction, degree of renal function damage, lipidemic profile and morphological changes of vascular-platelet hemostasis has been identified.

Conclusion. It has been established that in the good glycemic control morphological criteria of platelet hemostasis damage clearly correlated with markers of endothelial dysfunction, but did not show significant relationships with indicators of renal function and blood lipid profile.

Key words: Diabetes Mellitus Type 2, Hypertension, Endothelium, Hemostasis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 82–88

За умов прогнозованого зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) пошук оптимальних методів контролю АГ і супутніх станів є особливо актуальним [1]. Нині профілактика мікро- та макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивній корекції багатьох розладів, найважливішими з них є дисфункція ендотелію [2,3] та ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу [4].

При ендотеліальній дисфункції, для якої характерне

порушення всіх регуляторних властивостей стінки судин, зменшується утворення NO, активується синтез і секреція ендотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окислення ліпідів [5]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють зміни системи гемостазу та порушення реологічних функцій – ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [6]. Виразні гемореологічні дефекти визна-

чаються вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії та характеризуються підвищенням в'язкості крові, плазми й агрегаційної здатності еритроцитів і тромбоцитів, а також фібринолітичної активності плазми [7].

Гіперліпідемія та дисліпопротеїнемія погіршують реологічні властивості крові, що призводить до порушення кровообігу й посилення агрегації тромбоцитів. Однією з патогенетичних ланок змін реологічного статусу крові є дестабілізація еритроцитів і тромбоцитів, що виникає при ЦД унаслідок неензиматичного глікування білків, ослаблення антиоксидантних систем та активації перекисного окислення в мембрані клітин [8]. Деендотелізація судин з оглядом базальної мембрани й нагромадження продуктів розпаду клітин, фібрину, еритроцитарних складів, продуктів гемолізу еритроцитарних речовин та інших факторів, що підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, призводять до розвитку хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших ускладнень [9,10].

Сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції мають фрагментарний характер і стосуються переважно впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високого напруження гемодинамічного зусу [7]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД 2 типу в поєднанні з АГ. Потребують з'ясування й опрацювання численні питання, які пов'язані з аналізом зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та морфологічним субстратом ушкодження гемостазу, що відбуваються при розвитку цієї патології та її ускладнень.

Мета роботи

Визначення зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією цукрового діабету 2 типу та артеріальною гіпертензією.

Пацієнти і методи дослідження

Клініко-лабораторне і морфологічне дослідження здійснили у 69 (54 жінки, 15 чоловіків) хворих із доброю компенсацією ЦД 2 типу (концентрація глікованого гемоглобіну до 7%) і гіпертонічною хворобою з АГ 1–3 ступенів. Діагнози верифікували згідно з наказами МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. і №1118 від 21.12.2012 р. Пацієнтів поділили на 2 групи: основну (37 осіб, середній вік – 63,7±5,1 року) і групу порівняння (32 особи, середній вік – 60,6±5,5 року). В обох групах терапія АГ передбачала застосування тіазидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів β-адренорецепторів, антагоністів кальцію, котрі призначали індивідуалізовано в необхідних дозах. До основної групи увійшли пацієнти, в яких в антигіпертензивній терапії використали антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). Групи хворих зіставні за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. У контрольній групі, до якої увійшли 28 волонтерів – практично здорових осіб, вік та індекс маси тіла також статистично значущо не відрізнялись

від показників хворих клінічних груп.

Усі дослідження виконали відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), вивчили такі спеціальні клініко-лабораторні параметри: концентрацію маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну), наявність мікроальбумінурії (МАУ), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), рівні сечовини та креатиніну, концентрацію загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження здійснили відповідно до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем на основі сучасних принципів лабораторних технологій [11]. ШКФ розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Імуноферментний аналіз маркерів ендотеліальної дисфункції виконали на базі діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпропетровськ) за допомогою наборів реактивів виробництва «Technoclon GmbH» та «Biomedica Medizinprodukte» (Австрія).

Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів фракцію збагаченої тромбоцитами плазми використовували для наступного дослідження відповідно до рекомендацій [12]. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдїт. Ультратонкі зрізи робили на ультрамікромомі УМТП-6М («SELMi», Україна). Дослідження виконали за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMi», Україна) при напрузі прискорення 65–90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. Електронномікроскопічне дослідження здійснили за стандартною схемою [13]. Поверхневу цитоархітектоніку еритроцитів і тромбоцитів венозної крові вивчили за допомогою мікроскопа Люмам И-2 («ЛЮМО», РФ) у режимі фазового контрасту при використанні пристрою КФ-5. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за [14].

Статистично результати опрацювали з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Вірогідність розходжень між вибірками визначали з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Відповідність розподілу величин нормальному (Гауса) оцінювали за допомогою визначення коефіцієнтів ексцесу й асиметрії з використанням відповідних таблиць. Визначення необхідного об'єму вибірки у групах дослідження встановлювали за формулою [15]:

$$n = \frac{t^2 s_x^2}{\Delta^2}$$

де n – чисельність вибірки; t – нормоване відхилення, з яким пов'язаний той чи інший рівень значущості; s_x – вибіркова дисперсія; Δ – величина, що визначає межі довірчого інтервалу.

Парний кореляційний аналіз виконали на основі обчислення коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона

(нормальний розподіл) або коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (асиметричний розподіл) із наступним визначенням ступеня його статистичної значущості [15].

Результати та їх обговорення

Клініко-лабораторне дослідження показало, що концентрація HbA1c у пацієнтів із доброю компенсацією ЦД 2 типу та АГ вірогідно перевищувала середній показник групи контролю, але в усіх хворих рівень параметра не виходив за межі 7%, що свідчило про добру компенсацію глікемії. Серед 69 пацієнтів цільові значення артеріального тиску (АТ) (нижче за 130/80 мм рт.ст.) визначили у 49 (71,0%) осіб; значення САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювало з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,55$; $p<0,05$). Це супроводжувалось вірогідним підвищенням концентрацій ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну, що характеризують ступінь ендотеліальної дисфункції (табл. 1). У більшості хворих ці три параметри не виходили за межі референсного діапазону, але суттєво перевищували середні значення групи контролю. Зокрема, в обох групах хворих на ЦД 2 типу та АГ концентрація ендотеліну-1 більше ніж у 4 рази перевищувала контрольний рівень, рівень фактора Вілебранда – майже втричі, концентрація тромбомодуліну в 2,7 рази (група порівняння) і 2,8 рази (основна група) перевищувала відповідні контрольні значення. Враховуючи, що тромбомодулін у нормі надійно пов'язаний із мембраною ендотеліальних клітин і майже відсутній у циркуляції, є підстави інтерпретувати його підвищення в обстежених (поряд із підвищенням рівнів ендотеліну-1 і фактора Вілебранда) як свідчення розвинутої ендотеліальної дисфункції, навіть за умов якісного глікемічного контролю.

За допомогою кореляційного аналізу встановили, що рівні кожного з показників ендотеліальної дисфункції

мали вірогідний позитивний зв'язок між собою, а також із концентрацією глікованого гемоглобіну. Рівень HbA1c вірогідно корелював із величинами САТ, альбумінурії, концентрацією ЛПНЩ. Прямий кореляційний зв'язок виявили і між вмістом ендотеліну-1 і тромбомодуліну та величинами САТ, що показує тісну патогенетичну взаємозалежність між характером ушкодження ендотелію та ефективністю попередньої антигіпертензивної терапії у цього контингенту хворих із давністю АГ $10,1\pm 1,9$ року у групі порівняння та $13,2\pm 2,1$ року в основній клінічній групі.

Клініко-лабораторні дані, що характеризують функцію нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу й АГ, свідчили про помірні нефропатичні зміни. Зокрема, МАУ виявили у 24 (34,8%) пацієнтів, середній рівень альбумінурії в 3,2 рази (група порівняння) та в 3,6 рази (основна група) перевищував контрольні значення. Макроальбумінурію не зафіксували в жодного хворого. ШКФ коливалась у межах норми в обох клінічних групах. Концентрації сечовини і креатиніну широко варіювали у більшості хворих і не перевищували верхньої межі референсного інтервалу (табл. 1).

За результатами кореляційного аналізу між показниками функції нирок встановили суттєві прямі зв'язки: рівень альбумінурії корелював із концентраціями сечовини ($r=+0,71$; $p<0,05$) і креатиніну крові ($r=+0,55$; $p<0,05$), проте не виявили суттєвої взаємозалежності із ШКФ, що, на наш погляд, пов'язано з поліфакторністю формування фільтраційної функції у хворих на АГ. Підтвердженням цього припущення була відсутність вірогідних кореляцій показників ШКФ із більшістю інших клініко-лабораторних параметрів, за винятком зворотного зв'язку з концентрацією фактора Вілебранда ($r=-0,60$; $p<0,05$).

Таблиця 1

Стан клініко-лабораторних параметрів у контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з доброю компенсацією і АГ, $M\pm m$

Параметри, одиниці вимірювання	Група контролю	Група порівняння	Основна група
HbA1c, %	4,61±0,23	6,63±0,32*	6,72±0,38*
САТ, мм рт.ст.	122,5±6,9	132,9±9,5	136,1±6,1
ДАТ, мм рт.ст.	75,2±7,8	75,1±6,3	77,9±5,8
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,19±0,06	0,82±0,11*	0,80±0,04*
Фактор Вілебранда, од/мл	0,63±0,09	1,84±0,11*	1,80±0,13*
Тромбомодулін, нг/мл	2,62±0,48	7,19±0,94*	7,43±1,07*
Гемоглобін, г/л	141,2±12,7	137,4±9,6	134,1±10,8
Рівень альбумінурії, мг/л	8,1±1,3	26,2±4,1*	28,9±3,7*
ШКФ, мл/хв	98,1±10,8	93,5±6,1	91,5±5,4
Сечовина, ммоль/л	5,62±0,96	5,78±0,86	5,80±0,74
Креатинін, ммоль/л	63,2±8,8	76,5±9,4	76,1±8,3
Загальний холестерин, ммоль/л	4,10±0,62	5,64±0,80	5,74±0,73
ЛПВЩ, ммоль/л	1,61±0,35	1,32±0,41	1,33±0,47
ЛПНЩ, ммоль/л	2,10±0,41	3,32±0,52*	3,46±0,49*
Тригліцериди (ммоль/л)	1,39±0,18	1,98±0,46	2,14±0,59

Примітка: * – вірогідна відмінність від групи контролю ($p<0,05$).

Найбільш тісні зв'язки виявили між величинами альбумінурії та рівнем глікованого гемоглобіну ($r=+0,76$; $p<0,05$), концентраціями ендотеліну-1 ($r=+0,66$; $p<0,05$) і фактора Вілебранда ($r=+0,59$; $p<0,05$). Зважаючи, що альбумінурія досягала рівня 20 мг/л лише у 34,8% хворих із доброю компенсацією глікемії, чітка кореляція цього параметра з маркерами ендотеліальної дисфункції вказує на його роль не лише як показника ниркової функції, але й чутливого індикатора ушкодження ендотелію за умов якісного контролю глікемії.

Аналіз ліпідемічного профілю крові не виявив значної статистично вагомої різниці в пацієнтів із ЦД 2 типу з доброю компенсацією і АГ від середніх значень контрольної групи, за винятком рівня холестерину ЛПНЩ – підвищення параметра на 58,1% ($p<0,05$) у хворих групи порівняння і на 64,8% ($p<0,05$) у пацієнтів основної групи. Однак слід зауважити, що в більшості обстежених визначили тенденцію до зростання концентрації загального холестерину вище цільових значень, які передбачені рекомендаціями ESC (2007), а також збільшення ступеня тригліцеридемії на тлі зниження концентрації холестерину ЛПВЩ.

Результати кореляційного аналізу виявили вірогідний позитивний зв'язок вмісту загального холестерину з холестерином ЛПНЩ, зворотну кореляцію – з холестерином ЛПВЩ. Також тісний негативний зв'язок спостерігали між концентраціями холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ ($r=-0,68$; $p<0,05$); значна позитивна кореляція пов'язувала обидва параметри з рівнем тригліцеридемії, відбиваючи атерогенну тріаду дисліпідемії у хворих на ЦД 2 типу. Привертала увагу значна кореляція між

параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції – підвищеними рівнями ендотеліну-1 і тромбомодуліну. Зважаючи на роль ендотеліну-1 як одного з найбільш потужних вазоконстрикторів, а також на значення тромбомодуліну в реалізації патологічних наслідків ендотеліальної дисфункції, можна зробити припущення про взаємну ініціалізацію патогенетичних механізмів зростання дисліпідемії в пацієнтів з АГ навіть за умов доброї компенсації глікемії. Це припущення підтверджувалось наявністю вірогідного кореляційного зв'язку між концентрацією холестерину ЛПНЩ і рівнем глікованого гемоглобіну у хворих групи порівняння та у пацієнтів основної групи ($r=+0,67$).

Морфологічний аналіз формених елементів крові у хворих на ЦД 2 типу з доброю компенсацією та АГ за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії й фазово-контрастної мікроскопії виявив суттєву активізацію тромбоцитів із залученням лейкоцитів різних типів. Так, частка активованих тромбоцитів зростала більш ніж удвічі і перевищувала вміст неактивованих клітин (табл. 2). В обох клінічних групах спостерігали дворазове збільшення кількості агрегованих форм. Дегранульовані тромбоцити за відносним вмістом у 2,7 раза (група порівняння) та у 2,9 раза (основна група) перевищували показник групи контролю шляхом вивільнення переважно альфа-гранул, що у своєму складі поміж численних білкових молекул містять фібриноген і фактор Вілебранда.

На тлі тісних кореляційних зв'язків між вмістом активованих, дегранульованих та агрегованих тромбоцитів щільність упакування альфа-гранул також чітко корелю-

Таблиця 2

Стан морфологічних параметрів крові в контрольній групі та у хворих на ЦД 2 типу з доброю компенсацією та АГ, $M \pm m$

Параметри, одиниці вимірювання	Група контролю	Група порівняння	Основна група
Неактивовані тромбоцити, %	75,5 \pm 9,3	44,3 \pm 4,2*	45,4 \pm 4,7*
Агреговані тромбоцити, %	6,8 \pm 0,82	13,7 \pm 2,7*	14,4 \pm 2,4*
Дегранульовані форми, %	6,3 \pm 1,1	16,7 \pm 3,4*	17,0 \pm 2,8*
Активовані тромбоцити, %	24,5 \pm 1,9	55,7 \pm 7,2*	54,6 \pm 5,2*
Альфа-гранули, мкм ³ /мкм ³	0,108 \pm 0,031	0,064 \pm 0,024*	0,071 \pm 0,021*
Дельта-гранули, мкм ³ /мкм ³	0,037 \pm 0,012	0,029 \pm 0,017	0,030 \pm 0,018
Лямбда-гранули, мкм ²	0,142 \pm 0,037	0,114 \pm 0,026	0,105 \pm 0,022
Мітохондрії, мкм ³ /мкм ³	0,024 \pm 0,008	0,018 \pm 0,005	0,016 \pm 0,007
Дискоцити, %	83,4 \pm 4,8	65,2 \pm 3,6*	63,2 \pm 4,0*
Дискоехіноцити, %	11,6 \pm 4,2	24,1 \pm 3,7*	23,8 \pm 3,5*
Сфероцити, %	2,91 \pm 0,70	5,97 \pm 1,24*	6,05 \pm 1,13*
Сфероехіноцити, %	1,68 \pm 0,33	2,87 \pm 0,48*	2,81 \pm 0,61*
Біполярні тромбоцити, %	0,53 \pm 0,18	0,82 \pm 0,23	0,78 \pm 0,16
Активні тромбоцити, %	16,6 \pm 2,2	34,1 \pm 4,8*	36,5 \pm 3,7*
Малі тромбоцитарні агрегати	3,10 \pm 0,71	6,12 \pm 1,27*	6,25 \pm 1,44*
Великі тромбоагрегати	0,17 \pm 0,02	0,21 \pm 0,04	0,20 \pm 0,04
Нормальні еритроцити, %	87,53 \pm 0,94	85,34 \pm 2,30	85,26 \pm 3,13
Зворотно змінені, %	9,52 \pm 0,87	11,74 \pm 0,81	11,78 \pm 0,97
Незворотно змінені, %	2,74 \pm 0,19	2,92 \pm 0,21	2,96 \pm 0,26

Примітка: * – вірогідна відмінність від групи контролю ($p<0,05$).

вала з характеристиками внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Вміст дельта-гранул унаслідок значного варіювання їхньої кількості у грануломері тромбоцитів статистично не значущо відрізнявся від показників контрольної групи, проте кореляційний аналіз виявив їхній вірогідний зворотний зв'язок із відносною кількістю агрегованих ($r=-0,51$; $p<0,05$) і дегранульованих клітин ($r=-0,69$; $p<0,05$). На наш погляд, ці дані свідчать про залучення механізмів утримання дельта-гранул у тромбоплазмі, що запобігає вивільненню неметаболічного АТФ, АДФ, серотоніну і кальцію у кров за умов доброї компенсації глікемії. З іншого боку, ці результати вказують на підвищений рівень напруження гранулярного апарату тромбоцитів, що безпосередньо відповідає за реалізацію тромбоцитарного гемостазу.

Наше припущення підтвердилось під час фазово-контрастної мікроскопії збагаченої тромбоцитами фракції крові. Зокрема, у хворих на ЦД 2 типу з доброю компенсацією та АГ спостерігали істотне зниження вмісту нормальних дископодібних тромбоцитів у групі порівняння (на 21,8%; $p<0,05$) і основній клінічній групі (на 24,2%; $p<0,05$) шляхом різкого збільшення кількості дискоехіноцитів, сфероцитів і сфероехіноцитів, що призводило до підвищення вмісту активних клітин удвічі. Крім того, в обстежених встановили пропорційне збільшення в циркуляції малих тромбоцитарних агрегатів, кількість яких була тісно пов'язана з параметрами, які

отримали за допомогою методу електронної мікроскопії. Кількісне оцінювання вмісту зворотно і незворотно трансформованих еритроцитів також не виявило суттєвих змін у цього контингенту хворих у порівнянні з групою контролю.

Один із найважливіших аспектів нашої роботи полягав у визначенні взаємозв'язку між комплексом клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан ендотеліальної функції, функції нирок, ліпідемічного профілю у хворих на ЦД 2 типу з АГ, із результатами ультраструктурного аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу. Для цього визначили коефіцієнти парної лінійної кореляції між названими показниками (рис. 1).

Результати кореляційного аналізу показали наявність вірогідного зворотного зв'язку між вмістом неактивованих тромбоцитів і концентраціями ендотеліну-1 ($r=-0,53$; $p<0,05$), фактора Вілебранда ($r=-0,68$; $p<0,05$) та тромбомодуліну ($r=-0,55$; $p<0,05$). Найбільшу кількість і силу кореляцій між морфологічними показниками внутрішньосудинної активації тромбоцитів і клініко-лабораторними параметрами спостерігали щодо активованих і агрегованих форм клітин. Зокрема, підвищений рівень активованих тромбоцитів у обстежених мав високий ступінь прямої кореляції із вмістом глікованого гемоглобіну ($r=+0,79$; $p<0,05$), показниками САТ ($r=+0,63$; $p<0,05$), концентрацією маркерів ендотеліальної дисфункції, у тому числі рівнем альбумінурії ($r=+0,73$), а також зі

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,20	+0,73	+0,32	+0,79	-0,76	-0,20	-0,06	+0,13	+0,66	+0,19
2	-0,07	+0,15	+0,28	+0,63	-0,32	-0,17	+0,12	-0,21	+0,58	+0,26
3	+0,14	+0,08	+0,22	+0,17	+0,06	-0,23	+0,09	-0,15	+0,13	+0,03
4	-0,53	+0,86	+0,75	+0,63	-0,57	-0,60	-0,04	+0,24	+0,72	+0,32
5	-0,68	+0,70	+0,16	+0,58	-0,25	-0,08	+0,32	+0,18	+0,25	+0,16
6	-0,55	+0,74	+0,62	+0,60	-0,16	-0,25	-0,05	-0,18	+0,67	+0,19
7	+0,16	+0,09	+0,30	+0,06	+0,23	+0,15	-0,03	+0,10	+0,08	+0,24
8	-0,30	+0,62	+0,40	+0,73	-0,08	-0,28	+0,21	-0,14	+0,53	-0,09
9	+0,11	+0,26	-0,14	+0,07	+0,20	+0,16	+0,12	+0,21	+0,09	+0,16
10	-0,27	+0,51	+0,21	-0,11	-0,22	-0,35	+0,08	-0,12	+0,57	-0,07
11	+0,15	+0,58	+0,16	+0,31	-0,19	-0,08	-0,15	+0,21	+0,04	+0,19
12	-0,22	-0,07	+0,37	+0,64	-0,71	-0,27	+0,28	-0,11	+0,15	+0,21
13	-0,13	+0,18	+0,09	+0,27	+0,06	-0,17	+0,22	+0,25	+0,24	+0,32
14	+0,07	+0,20	+0,17	+0,79	-0,48	-0,62	+0,13	+0,13	+0,07	+0,06
15	-0,20	+0,07	-0,30	+0,14	-0,55	-0,51	-0,30	+0,04	-0,19	-0,14

Рис. 1. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД 2 типу з доброю компенсацією і АГ. Параметри: 1 – HbA1c; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди; 16 – неактивовані тромбоцити; 17 – агреговані тромбоцити; 18 – дегранульовані тромбоцити; 19 – активовані тромбоцити; 20 – альфа-гранули; 21 – дельта-гранули; 22 – лямбда-гранули; 23 – мітохондрії; 24 – малі тромбоцитарні агрегати; 25 – середні та великі тромбоцитарні агрегати. Напівжирним шрифтом наведені статистично значущі коефіцієнти лінійної кореляції ($p<0,05$).

значеннями загального холестерину ($r=+0,64$) і холестерину ЛПНЩ ($r=+0,79$). Вміст агрегованих тромбоцитів статистично суттєво позитивно корелював із рівнем HbA1c ($r=+0,73$), усіма маркерами ендотеліальної дисфункції, концентраціями сечовини ($r=+0,51$) і креатиніну ($r=+0,58$). На відміну від цього, значення відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів мали вірогідну кореляцію лише з рівнями ендотеліну-1 ($r=+0,75$) і тромбомодуліну ($r=+0,62$). Наведений спектр взаємозв'язків свідчить про тісну взаємодію між змінами функції ендотелію, ліпідемічним профілем і показниками внутрішньосудинної активації тромбоцитів, але у хворих із доброю компенсацією глікемії найбільш чутливими до патогенетичних зсувів та першими, що вступають у їх реалізацію і взаємодіють між собою, виявились підвищення рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції та активація тромбоцитів переважно в напрямі підвищення їхньої агрегаційної здатності.

Дегранульовані форми тромбоцитів, незважаючи на значно підвищений рівень у порівнянні з контрольною групою, не мали вірогідних кореляційних зв'язків із більшістю клініко-лабораторних параметрів. Позитивну лінійну кореляцію виявили лише з рівнем ендотеліну-1 та концентрацією тромбомодуліну, проте вміст альфа-гранул знаходився в тісній зворотній кореляції не лише з ендотеліном-1 ($r=-0,57$; $p<0,05$), але й із концентрацією HbA1c ($r=-0,76$; $p<0,05$) та більшістю показників ліпідемічного профілю.

Підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у хворих із доброю глікемічною компенсацією, яке проявлялось у збільшенні вмісту циркулюючих малих агре-

гатів удвічі, вірогідно корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну ($r=+0,66$) і показниками САТ ($r=+0,58$), а також із концентраціями маркерів ендотеліальної дисфункції.

Висновки

1. У хворих на ЦД 2 типу з АГ із доброю компенсацією гіперглікемії ендотеліальна функція зазнає суттєвого ушкодження ще до появи клініко-лабораторних ознак порушення функції нирок і дисліпідемічних розладів, що супроводжується вірогідним збільшенням концентрації ендотеліну-1 (більш ніж у 4 рази) та підвищенням вмісту фактора Вілебранда і тромбомодуліну майже втричі у порівнянні з контрольною групою.

2. У хворих із доброю компенсацією гіперглікемії відбувається вірогідне збільшення відносного вмісту активованих тромбоцитів на 58,4–61,3% зі збереженням нормального вмісту агрегованих і дегранульованих форм і появою поодиноких тромбоцитів із дисбалансом альфа- і дельта-гранул у складі хромомера.

3. За умов доброї компенсації гіперглікемії у хворих на ЦД 2 типу з АГ морфологічні критерії пошкодження тромбоцитарного гемостазу чітко корелюють із маркерами ендотеліальної дисфункції, проте не виявляють істотних взаємозв'язків із показниками функції нирок і ліпідного спектра крові.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням впливу тривалої цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії на структуру взаємозв'язків між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної дисфункції та тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією ЦД.

Список літератури

- Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 480 с.
- Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 18–24.
- Xu J. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.N. Zou // *Circulation.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1266–1286.
- Demirtunc R. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus / R. Demirtunc, D. Duman, M. Basar // *J. Diabetes Complications.* – 2009. – Vol. 23. – №2. – P. 89–94.
- Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 10. – Suppl. 11. – P. 3–10.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
- Mathewkutty S. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 7. – №5. – P. 541–549.
- Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // *Free Rad. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 34. – №12. – P. 1563–1574.
- Heude B. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes / B. Heude // *Amer. J. Clin. Nutrition.* – 2003. – Vol. 77. – №4. – P. 803–808.
- Витковский Ю.А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // *Медицинская иммунология.* – 2006. – Т. 8. – №5–6. – С. 745–753.
- Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике : в 2 т. / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
- Sawatzke C.L. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy / C.L. Sawatzke, C.C. Solomons // *J. Clin. Pathol.* – 1980. – Vol. 33. – №6. – P. 600–602.
- Миронов А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине : методическое руководство / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. – СПб. : Наука, 1994. – 400 с.
- Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях / И.Н. Медведев, А.П. Савченко, С.Ю. Завалишина и др. // *Российский кардиологический журнал.* – 2009. – №5. – С. 42–45.
- Лакин Г.Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. спец. вузов. / Г.Ф. Лакин. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

References

1. Dedov, I. I. & Shestakova, M. V. (Eds.) (2011). *Saharnyj diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya [Diabetes: acute and chronic complications]*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo [in Russian].
2. Torimoto, K., Okada, Y., Mori, H. & Tanaka, Y. (2013). Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 13, 18–24. doi:10.1186/1475-2840-13-99.
3. Xu, J. & Zou, M. N. (2009). Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*, 13, 1266–1286. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223.
4. Demirtunc, R., Duman, D. & Basar, M. (2009). The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 23(2), 89–94. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.01.006.
5. Lusher, T. F. & Barton, M. (1997). Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*, 10(11), 3–10.
6. Ametov, A. S. (2012). *Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i resheniya [Type 2 diabetes mellitus. Problems and Solutions]*. Moscow : GE`OTAR-Media. [in Russian].
7. Mathewkutty, S. & McGuire, D. K. (2009). Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7(5), 541–549. doi: 10.1586/erc.09.30.
8. Martin-Gallan, P., Carrascosa, A., Gussinye, M. & Dominguez, C. (2003). Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free Rad Biol Med*, 34(12), 1563–1574. doi: 10.1016/S0891-5849(03)00185-0.
9. Heude, B. (2003). Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. *Amer J Clin Nutrition*, 77(4), 803–808.
10. Vitkovsky, Yu. A., Kuznick, B. I., Solpov, A. N. (2006). Patogeneticheskoe znachenie limfocitarno-trombocitarnoj adgezii [Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adherence]. *Medicinskaya immunologiya*, 8(5–6), 745–753. [in Russian].
11. Alekseev, V. V. & Karpishchenko, A. I. (2012) *Medicinskie laboratornye tekhnologii. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoj diagnostike [Medical laboratory technology. Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]*. (Vols. 1–2). Moscow: GE`OTAR-Media. [in Russian].
12. Sawatzke, C. L. & Solomons, C. C. (1980). Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy. *J Clin Pathol*, 33(6), 600–602. doi:10.1136/jcp.33.6.600.
13. Mironov, A. A., Komissarchik, Yu. Ya. & Mironov, V. A. (1994) *Metody e`lektronnoj mikroskopii v biologii i medicine [Electron microscopy methods in biology and medicine : Methodological Guide]*. Saint Petersburg: Nauka. [in Russian].
14. Medvedev, I. N., Savchenko, A. P., Zavalishina, S. Yu., Krasnova, E. G., Kumova, T. A., Gamolina, O. V., et al. (2009). Metodicheskie podkhody k issledovaniyu reologicheskikh svoystv krovi pri razlichnykh sostoyaniyakh [Methodology of blood rheology assessment in various clinical situations]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 5, 42–45. [in Russian].
15. Lakin, G. F. (1990). *Biometriya [Biometrics]*. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].

Відомості про автора:

Перцева Н.О., к. мед. н., доцент каф. госпітальної терапії №2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
E-mail: npertseva@dsm.a.dp.ua.

Сведения об авторе:

Перцева Н.О., к. мед. н., доцент каф. госпитальной терапии №2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины,
E-mail: npertseva@dsm.a.dp.ua.

Information about author:

Pertseva N.O., Ph.D., Associate Professor of Hospital Therapy Department #2 of SU «Dnepropetrovsk Medical Academy of MOH Ukraine»,
E-mail: npertseva@dsm.a.dp.ua.

Надійшла в редакцію 07.11.2014 р.



Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантини,
гіперглікемія, гіпоглікемічна дія.

В останні роки активізувався пошук протидіабетичних лікарських засобів, що зумовлено поширеністю цукрового діабету, його хронічним перебігом, тенденцією до збільшення кількості хворих, високою інвалідизацією та смертністю. З метою пошуку нових цукрознижувальних лікарських засобів за допомогою внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози здійснили дослідження гіпоглікемічної активності похідних 3-бензил-8-метилксантину. Як еталони порівняння використали глібенкламід і метформін. Результати дослідження опрацювали за допомогою сучасних статистичних методів аналізу. Встановили, що найбільш активним виявився *n*-пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти. Це свідчить про позитивний вплив пропоксигрупи ацетатного залишку на гіпоглікемічні властивості.

Исследование гипогликемической активности производных 3-бензил-8-метилксантина

И. М. Билай, Е. В. Александрова, С. В. Левич, А. С. Шкода, Е. О. Михайлюк, Д. Н. Юрченко, Д. М. Данильченко

В последние годы активизировался поиск противодиабетических лекарственных средств, что обусловлено высокой распространенностью сахарного диабета, его хроническим течением, тенденцией к росту количества больных, их высокой инвалидизацией и смертностью. С целью поиска новых сахароснижающих лекарственных средств с помощью внутрибрюшинного теста толерантности к глюкозе проведено исследование гипогликемической активности производных 3-бензил-8-метилксантина. В качестве эталонов сравнения использовали глибенкламид и метформин. Результаты исследования обработаны с помощью современных статистических методов анализа. Установлено, что наиболее активным оказался *n*-пропилловый эфир 3-бензил-8-метилксантинил-7-ацетатной кислоты. Это свидетельствует о положительном влиянии пропоксигруппы уксусного остатка на гипогликемические свойства.

Ключевые слова: ксантины, гипергликемия, гипогликемическое действие.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 89–92

The study of hypoglycemic activity of 3-benzyl-8-methylxanthine derivatives

I. M. Bilay, K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, O. S. Shkoda, E. O. Michayluk, D. M. Yurchenko, D. M. Danilchenko

In recent years, the search of antidiabetic drugs has intensified, due to the high prevalence of diabetes, its chronicity course, a tendency to increase the number of patients, their high morbidity and mortality.

Aim. In order to find new antidiabetic drugs, the hypoglycemic activity of 3-benzyl-8-methylxanthine has been investigated by an intraperitoneal glucose tolerance test.

Methods and results. We used glibeclamide and metformin as references. The study results have been processed using the methods of modern statistical analysis. It has been established that *n*-propyl ester of 3-benzyl-8-methylxanthinyl-7-acetic acid is the most active compound.

Conclusion. This indicates positive impact on hypoglycemic properties of acetic residue propoxy group.

Key words: Xanthines, Hyperglycemia, Hypoglycemic Effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 89–92

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне ендокринно-обмінне захворювання, етіологічними для нього є як ендегенні (генетичні), так і екзогенні фактори, що викликають абсолютну чи відносну недостатність інсуліну або його неефективне використання. Це, у свою чергу, призводить до порушення всіх видів обміну речовин. Актуальність вивчення цієї проблеми зумовлена значною поширеністю ЦД, хронічним перебігом захворювання, тенденцією до збільшення кількості хворих, високою інвалідизацією та смертністю [1]. ЦД характеризується підвищеним рівнем глюкози у крові, що з часом призводить до різноманітних ускладнень, які пов'язані з ураженням багатьох систем організму (діабетичні

макро- та мікроангіопатії, нейропатії, ураження кісток, суглобів, ліпоїдний некробіоз, піодермія, фурункульоз, вульвіт, баланіт, сечова інфекція, кандидоз, туберкульоз, синдрому Моріака, Нобекура тощо).

Лікування цукрового діабету спрямоване здебільшого на усунення таких метаболічних розладів, як дисліпідемія, периферична інсулінорезистентність і зниження толерантності до глюкози [2]. Для терапії ЦД використовують як гормональні препарати (інсулін і його аналоги), так і синтетичні лікарські засоби (похідні сульфонілсечовини, бігуаніду, тіазоліндіону тощо) [3], однак їхня висока токсичність, кумулятивність, різноманітні побічні ефекти (аутоімунізація, шкірно-алергічні

реакції, порушення мікрофлори шлунково-кишкового тракту), а також формування інсулінорезистентності обмежують використання цих препаратів у клінічній практиці [4]. Проблема лікування ЦД полягає також у пошуках ефективних препаратів, що впливають на патогенетичні механізми його розвитку та спрямовані на відновлення функції β -клітин підшлункової залози та печінки, зокрема зниження рівня глюкози, підвищення активності ферментів антиоксидантної системи захисту організму.

У цьому аспекті увагу дослідників привертають похідні ксантину, які характеризуються широким спектром біологічної дії та завдяки периферичній вазодилатуючій та антиоксидантній діям підвищують стійкість тканин до гіпоксії, що дає можливість застосовувати їх для запобігання ускладнень атеросклерозу та гіперглікемії (мікроангіопатії тощо) [5,6].

Мета роботи

Дослідження гіпоглікемічної активності вперше синтезованих похідних 3-бензил-8-метилксантину та встановлення певних закономірностей взаємозв'язку «структура-активність».

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали на 133 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 160–280 г. Тварин отримали з розплідника Інституту фармакології і токсикології НАМН України. Щурів утримували на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день-ніч» [7].

Дослідження здійснили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [8].

Як об'єкт досліджень узяли 11 неописаних у фаховій літературі похідних 3-бензил-8-метилксантину, що синтезували в лабораторії органічного синтезу кафедри біохімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора К.В. Александрової [9].

Сполуки вводили перорально в дозі, що становила $1/10 LD_{50}$ (табл. 1), її визначили перед здійсненням дослідів. Загальну дію та гостру токсичність вивчили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [10] на білих нелінійних щурах.

Гіпоглікемічну активність похідних ксантину оцінювали при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози (ВЧТГГ) за змінами концентрації глюкози крові тварин після її одноразового введення у вигляді 40% розчину в дозі 2 г/кг маси тіла щура. Для виключення впливу їжі на всмоктування речовини, котру досліджували, за 6 годин до початку експерименту припинили годування тварин.

Як препарат порівняння використали загальноприйняті у клініці протидіабетичні засоби – глібенкламід у дозі 5 мг/кг та метформін у дозі 200 мг/кг, які вводили перорально.

Для здійснення комплексних досліджень як біоматеріал використовували кров. Глюкозу визначали з використанням експрес-аналізатора («Longevita»). Для інтегрального оцінювання гіпоглікемічної дії сполук і препаратів порівняння використали умовний індекс

ефективності (Σ , %), тобто суму відсотків зниження рівня глюкози за часовими точками через 15, 30, 60 і 120 хв після навантаження.

Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2007 та «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Вірогідність між груповими відмінностями розраховували за допомогою t -критерію Стюдента. Використали рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень на рівні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження гіпоглікемічної активності похідних ксантину при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози наведені в таблиці 1.

Так, встановили, що 3-бензил-8-метилксантин 1 виявляє виражені гіпоглікемічні властивості, знижуючи концентрацію глюкози на 11,44% (через 15 хв), 16,13% (через 30 хв), 22,05% (через 60 хв) та 22,15% (через 120 хв) відповідно, та за силою дії перевищує еталонний препарат метформін. Введення у 7 положення ксантинового біциклу метильної групи (сполука 2) призводить до появи значних гіперглікемічних властивостей (58,64% через 15 хв, 53,22% через 30 хв, 69,98% через 60 хв та 70,67% через 120 хв щодо контролю). До аналогічного за напрямом, але менш вираженого ефекту призводить поява бензильного замісника (сполука 3), а 3-бензил-7-(2-нафтилметил)-8-метилксантин (сполука 4) характеризується гіпоглікемічними властивості, які за силою наближаються до глібенкламїду та перевищують показники метформіну.

3-Бензил-7-(феніл-2-оксо-2-етил)-8-метилксантин (сполука 5) проявляє виражену гіперглікемічну дію, що на 14,42%, 17,07%, 29,56% та 29,95% перевищувала контроль. Введення в положення 4 бензольного кільця фенацильного фрагмента метоксигрупи призводить до появи гіпоглікемічних властивостей (сполука 6, яка за силою цукрознижувальної дії через 60 хв та 120 хв після введення глюкози на 12,1% та 11,7% перевищує метформін).

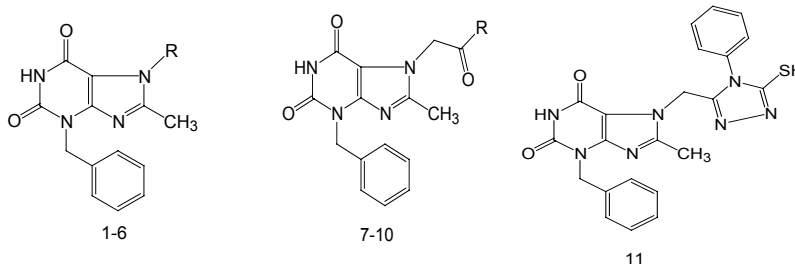
Розглядаючи активність 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти та її похідних (сполуки 7–10), встановили, що кислота 7 має доволі сильну гіперглікемічну дію, котра нівелюється заміною карбоксильного гідроксилу на n -пропоксигрупу (сполука 8, яка показала найбільш виражені гіпоглікемічні властивості). Введення замість гідроксилу карбоксильної групи бензиліденгідрозидного залишку (сполука 9) призводить до збільшення гіперглікемічних властивостей.

Сполука 10 має виражені гіпоглікемічні властивості та за силою дії на 8,6% (через 30 хв), 10,57% (через 60 хв) та 18,1% (через 120 хв) перевищує метформін, що можна пояснити позитивним впливом тіосемикарбазидної групи.

Циклізація сполуки 10 призводить до втрати активності (умовний індекс ефективності 3-бензил-7-[(4-феніл-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-8-метилксантину 11 дорівнював тільки 12,57%).

Таблиця 1

Вплив похідних ксантину на вміст глюкози у крові щурів при глюкозотолерантному тесті



Група тварин	R	LD ₅₀	Час після введення глюкози (n=7)										Σ, %
			Натще		15 хвилин		30 хвилин		60 хвилин		120 хвилин		
			Глюкоза, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	С%	Глюкоза, ммоль/л	С%	Глюкоза, ммоль/л	С%	Глюкоза, ммоль/л	С%		
Інтактна	-	-	5,27±0,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Контрольна група	-	-	5,27±0,13	8,39±0,36	-	7,44±0,43	-	6,53±0,45	-	6,41±0,46	-	-	-
Сполука 1	-H	566±45	5,31±0,14	7,43±0,15 [§]	-11,44	6,24±0,13 [†]	-16,13	5,09±0,11 [†]	-22,05	4,99±0,12 [†]	-22,15	-71,77	
Сполука 2	-CH ₃	834±81	5,13±0,22	13,31±0,14 ^{†§}	58,64	11,4±0,15 ^{†§}	53,22	11,1±0,15 ^{†§}	69,98	10,94±0,15 ^{†§}	70,67	-	
Сполука 3	-CH ₂ C ₆ H ₅	668±113	5,09±0,11	8,57±0,21 [§]	2,15	7,94±0,18 [§]	6,72	7,71±0,19 ^{†§}	18,07	7,63±0,19 ^{†§}	19,03	-	
Сполука 4	-CH ₂ C ₁₀ H ₉	694±135	4,84±0,12 [*]	7,91±0,39 [§]	-5,72	5,24±0,26 [§]	-29,57	5,06±0,25 [†]	-22,51	4,94±0,27 [†]	-22,93	-80,73	
Сполука 5	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₅	977±92	4,09±0,21 [†]	9,60±0,28 [†]	14,42	8,71±0,31 ^{†§}	17,07	8,46±0,30 ^{†§}	29,56	8,33±0,29 ^{†§}	29,95	-	
Сполука 6	-CH ₂ (CO)C ₆ H ₄ -OCH ₃ - <i>п</i>	1131±136	5,49±0,16	8,89±0,19 [§]	5,96	7,76±0,13 ^{†§}	4,3	5,4±0,13 [†]	-17,3	5,34±0,15 [†]	-16,69	-33,99	
Сполука 7	-OH	1660±160	4,19±0,16 [†]	9,84±0,46 [†]	17,28	8,6±0,55 ^{†§}	15,59	8,43±0,53 ^{†§}	29,1	8,30±0,49 ^{†§}	29,49	-	
Сполука 8	-OC ₃ H ₇ - <i>н</i>	1210±260	4,24±0,13 [†]	6,80±0,34 ^{†§}	-18,95	5,7±0,26 [†]	-23,39	4,69±0,20 ^{†§}	-28,18	4,57±0,20 ^{†§}	-28,7	-99,24	
Сполука 9	-NHN=CHC ₆ H ₄ -OCH ₃ - <i>п</i>	1420±170	4,60±0,15 [†]	12,60±0,42 ^{†§}	50,18	11,3±0,24 ^{†§}	51,88	10,9±0,33 ^{†§}	66,92	10,77±0,31 ^{†§}	60,01	-	
Сполука 10	-NHNH(CS)NHC ₆ H ₅	2090±200	5,44±0,08	8,50±0,07 [§]	1,31	6,14±0,23 [†]	-17,47	5,50±0,29 [†]	-15,78	4,93±0,19 [†]	-23,09	-56,34	
Сполука 11	-	2110±360	4,46±0,15 [†]	11,39±0,16 ^{†§}	35,76	7,04±0,24 ^{†§}	-5,37	6,06±0,13 [†]	-7,2	6,83±0,19 [†]	6,55	-12,57	
Глібенкламід	-	-	5,60±0,35 [§]	8,43±0,20 [§]	0,47	4,76±0,25 [§]	-36,02	3,56±0,28 [§]	-45,48	3,49±0,23 [§]	-45,55	-127,1	
Метформін	-	-	4,91±0,33	8,21±0,35 [†]	-2,14	6,34±0,15 [†]	-14,79	6,19±0,47 [†]	-5,21	6,09±0,48 [†]	-4,99	-27,13	

Примітки: * – дані вірогідні щодо контрольної групи, p<0,05; † – дані вірогідні щодо глібенкламід, p<0,05; § – дані вірогідні щодо метформіну, p<0,05; n – кількість щурів у групі.

Висновки

У результаті глюкозотолерантного тесту серед 11 нових похідних 3-бензил-8-метилксантину виявили чотири сполуки (1, 4, 8 та 10), що виявляють гіпоглікемічні властивості та за умовним індексом ефективності (Σ, %) перевищують препарат порівняння метформін.

Найбільшу гіпоглікемічну дію виявив *n*-пропіловий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (сполука 8).

Встановили вплив певних замісників на прояв та силу гіпоглікемічної дії. Так, наявність метильної та

бензильної групи або ацетатного залишку в положенні 7 ксантинового біциклу призводило до підсилення глікемії у крові дослідних тварин. Заміна карбоксильного гідроксилу на пропокси- чи фенілгідразінокарбоамідну групи (чи введення в 7 положення нафтилметильного замісника) знижувало глікемію тварин.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження можуть бути використані для пошуку потенційних біологічно активних речовин із гіпоглікемічними властивостями серед похідних 3-бензилксантину.

Список літератури

- Аметов А.С. Актуальные вопросы терапии сахарного диабета II типа / А.С. Аметов, К.В. Овсянников // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – №12. – С. 40–43.
- Алексеева Г.Г. Влияние α и β-адреноблокаторов на уровень гликемии, содержание гормона роста в крови и экскрецию катехоламинов с мочой при инсулинозависимом сахарном диабете / Г.Г. Алексеева, Н.А. Юхлова // Проблемы эндокринологии. – 1979. – Т. 25. – №3. – С. 13–18.
- Демидова И.Ю. Лечение сахарного диабета 2 типа / И.Ю. Демидова // Фарматека. – 2002. – №5. – С. 3–8.
- Пошук речовин з гіпоглікемічною активністю серед нових похідних оксамінових кислот / О.І. Залюбовська, О.М. Литвинова, В.В. Зленко та ін. // Вісник проблем біології і меди-

- цини. – 2013. – №1(98). – С. 101–103.
- Novel xanthin derivatives, production and use thereof as medicaments / M. Eckhardt, F. Himmelsbach, E. Langkopf et al. – № WO2003EP12821 20031117; заявл. 17.11.03; опубл. 03.06.04. – 91 p.
 - Synthesis, anti-bronchoconstrictive, and antibacterial activities of some new 8-substituted-1,3-dimethylxanthine derivatives / W.A. Elgaher, A.M. Hayallah, O.I.A. Salem, M.A. Alim // Bull. Pharm. Sci. – 2009. – №5. – P. 153–187.
 - Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін. – К., 2002. – 155 с.
 - Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
 - Левіч С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-ксантину / С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2013. – №1(11). – С. 54–58.
 - Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / В.Б. Прозоровский // Токсикологический вестник. – 1998. – №1. – С. 28–32.
 - Demidova, I. Yu. (2002). Lechenie sakharnogo diabeta 2 tipa [Treatment of II type diabetes mellitus]. *Pharmateka*, (5), 3–8. [in Russian].
 - Zaliubovska, O. I., Litvinova, O. N., Zlenko, V. V., Fomina, G. P., & Karabut, L. V. (2013). Poshuk rechovyn z hipohlikemichnoiu aktyvnistiu sered novykh pokhidnykh oksaminovykh kyslot [Search of hypoglycemicly active substances among new oxaminic acids derivatives]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(98), 101–103. [in Ukrainian].
 - Eckhardt, M., Himmelsbach, F., Langkopf, E., Maier, R., Mark, M., Davvon, M. (2004). Pat. WO2004046148 A1, Int. Cl⁷ C07D 473/04, A61K 31/522. Novel xanthin derivatives, production and use thereof as medicaments. №WO2003EP12821 20031117; Pub. date 03.06.2004. 91 p.
 - Elgaher, W. A., Hayallah, A. M., Salem, O. I. A., & Alim, M. A. (2009). Synthesis, anti-bronchoconstrictive, and antibacterial activities of some new 8-substituted-1,3-dimethylxanthine derivatives. *Bulletin of pharmaceutical science*, 5, 153–187.
 - Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., et al. (2002) *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy* [Scientific and practical advice on the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Stefanov, O. V. (Ed.) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
 - Levich S. V., Shkoda O. S., Aleksandrova K. V. (2013). Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoli S-zamishchenykh pokhidnykh 3-benzyl-8-metyl-7-[(4-fenil-5-tio-4H-1,2,4-triazol-3-il) metyl]-ksantynu [Synthesis and physicochemical properties of S-substituted of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthine]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky i praktyky*, 1(11), 54–58. [in Ukrainian].
 - Prozorovskij, V. B. (1998). Tablichnyj ekspress-metod opredeleniya srednikh e'ffektivnykh mer vozdejstviya na biologicheskie ob'ekty [Table express-method of determination of average effective measures of influence on biological objects]. *Toksikologicheskij vestnik*, 1, 28–32. [in Russian].

References

- Ametov, A. S., & Ovsyannikov, K. V (2000). Aktual'nye voprosy terapii saharnogo diabeta II tipa [Actual questions of therapy of II type diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyj zhurnal medicinskoj praktiki*, 12, 40–43. [in Russian].
- Alekseeva, G. G., Yukhlova, N. A. (1979). Vliyanie α i β -adrenoblokatorov na uroven' glikemii, sodержanie gormona rosta v krovi i e'kskreciyu kateholaminov s mochoj pri insulinozavisimom sakharnom diabete [Influence of α and β -adrenoblockers on the level of glycemia, content of growth hormone in blood and excretion of catecholamines with urea during insulin-dependent diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii*, 25(3), 13–18. [in Russian].

Відомості про авторів:

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

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

Левіч С.В., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Шкода О.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Михайлюк Є.О., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Юрченко Д.М., к. фарм. н., асистент каф. біохімії та лабораторної діагностики, Запорізький державний медичний університет.

Данільченко Д.М., ст. лаборант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Белай И.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: belay_im@mail.ru.

Александрова Е.В., д. хим. н., профессор, зав. каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Левич С.В., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Шкода А.С., к. фарм. н., ст. преподаватель каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Михалюк Е.О., ассистент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Юрченко Д.Н., к. фарм. н., ассистент каф. биохимии и лабораторной диагностики, Запорожский государственный медицинский университет.

Данильченко Д.М., ст. лаборант каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bilay I.M., Dr.hab., Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

E-mail: belay_im@mail.ru.

Aleksandrova K.V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Levich S.V., Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Shkoda O.S., Ph.D., senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Mykhailiuk E.O., Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Yurchenko D.M., Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical University.

Danilchenko D.M., senior Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 01.07.2014 р.



М. А. Шишкін

Патогістологічні та імуногістохімічні особливості прогресії хронічного вірусного гепатиту В

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: вірусний гепатит В хронічний, печінки зірчаста клітина, фібробласти.

З метою доповнити й узагальнити морфогенетичні критерії прогресії хронічного вірусного гепатиту В на підставі патогістологічних, імуногістохімічних і комп'ютерно-морфометричних досліджень трепанобіопсій печінки хворих та аналізу їхніх клініко-біохімічних даних для використання в патологоанатомічній діагностиці й прогнозуванні перебігу хвороби здійснили обстеження 50 пацієнтів. Встановили, що найточніше ступінь вірусного інфікування гепатоцитів у трепанобіоптатах печінки хворих на хронічний вірусний гепатит В визначає імуногістохімічне виявлення в них HBsAg і HBeAg, «матово-склоподібні» гепатоцити, які виявляють протягом мікроскопії, неповністю показують ступінь інфікування гепатоцитів. Наявність прямого, високого кореляційного зв'язку між кількістю інфікованих гепатоцитів із HBsAg та індексом гістологічної активності гепатиту дає підставу використовувати імуногістохімічне маркування HBsAg на ранніх етапах діагностики для прогнозування можливої прогресії хронічного гепатиту В у хворих із нормальним рівнем трансаміназ у крові.

Патогистологические и иммуногистохимические особенности прогрессии хронического вирусного гепатита В

М. А. Шишкин

С целью дополнить и обобщить морфогенетические критерии прогрессии хронического вирусного гепатита В на основе патогистологических, иммуногистохимических и компьютерно-морфометрических исследований трепанобиопсий печени больных и анализа их клинико-биохимических данных для использования в патологоанатомической диагностике и прогрессировании течения болезни обследовали 50 пациентов. Установлено, что наиболее точно степень вирусного инфицирования гепатоцитов в трепанобиоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом В определяет иммуногистохимическое обнаружение в них HBsAg и HBeAg, «матово-стекловидные» гепатоциты, которые отмечают при микроскопии, неполно отражают степень инфицирования гепатоцитов. Наличие прямой, высокой корреляционной связи между количеством инфицированных гепатоцитов с наличием HBsAg и индексом гистологической активности гепатита дает основание использовать иммуногистохимическое маркирование HBsAg на ранних этапах диагностики для прогнозирования возможной прогрессии хронического вирусного гепатита В у больных с нормальным уровнем трансаминаз в крови.

Ключевые слова: вирусный гепатит В хронический, печени звездчатые клетки, фибробласты.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 93–95

Pathohistological and immunohistochemical features of chronic viral hepatitis B

М. А. Shishkin

Aim. The paper contains the results of a comprehensive study of pathohistological and immunohistochemical liver biopsies of 50 patients with chronic hepatitis B in relation to clinical and biochemical parameters to improve the most significant microscopic criteria of chronic hepatitis B progression in liver trepanobiopstates of the patients.

Methods and results. It has been established that most accurate definition of the degree of viral infection of hepatocytes in the liver trepanobiopstates of the patients with chronic viral hepatitis B could be made by the immunohistochemical detection of HBsAg and HBeAg, «dull glasslike» hepatocytes revealed by microscopy not fully reflect the degree of hepatocytes' infection.

Conclusion. The presence of direct, high correlation between the number of infected hepatocytes with HBsAg and histological hepatitis activity index gives reason to use immunohistochemical labelling of HBsAg on the early stages of diagnostics in order to predict the possible progression of chronic viral hepatitis B in patients with normal level of transaminase.

Key words: Hepatitis B Chronic, Liver Stellate Cells, Fibroblasts.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 93–95

Вірусний гепатит В – захворювання, що надзвичайно поширене у світі. Вірус гепатиту В часто передається в перинатальному періоді, що потім призводить до хронічного стану хворого. Хворі на хронічний гепатит В мають відносно високий рівень вірусу у крові, а також інших рідин організму. Вірус гепатиту В, як вважають, передається у сто разів частіше, ніж ВІЛ, і в десять разів більше, ніж гепатит С. Найбільш ефективний шлях передачі гепатиту В – статевий і парентеральний, менше – внаслідок контакту слизових оболонок із зараженою кров'ю. Перинатальний шлях від матері до дитини залишається поширеною формою передачі вірусу [1].

У світі понад 2 млрд людей мають серологічні ознаки

поточного або попереднього інфікування вірусом гепатиту В (HBV) [2].

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є однією з п'яти провідних причин смерті від раку в людини. Вірус гепатиту В є найбільш поширеним збудником ГЦК у світі, особливо в районах, де поширені інфекції HBV: Азія, Африка, південна частина Східної та Центральної Європи, Близький Схід [3].

Незважаючи на сучасні методи лікування та діагностики вірусного гепатиту В, учені [4–6] шукають шляхи вирішення проблеми морфологічної діагностики цього складного захворювання.

Серед мікроскопічних критеріїв прогресії хронічного вірусного гепатиту В (ХВГВ) найменш вивченим є

морфогенез імунного кілінгу гепатоцитів і деструкції печінки імуніцитами портальних трактів, не встановлено роль активованих зірчастих клітин Купфера в цьому процесі, а також не з'ясовані наслідки імуніклітинної деструкції для прогресії хвороби.

Мета роботи

Доповнити й удосконалити морфогенетичні критерії прогресії хронічного вірусного гепатиту В на підставі патогістологічних, імуногістохімічних і комп'ютерно-морфометричних досліджень трепанобіопсій печінки хворих та аналізу їхніх клініко-біохімічних даних для використання в патологоанатомічній діагностиці й прогнозуванні перебігу хвороби.

Пацієнти і методи дослідження

У дослідження залучили 40 хворих на ХВГВ (11 жінок і 29 чоловіків), група умовного контролю – 10 (4 жінки і 6 чоловіків) пацієнтів із транзиторними гепатозами без клініко-біохімічних і патогістологічних ознак вірусного ураження печінки.

Діагностично-патоморфологічні маркери вірусного й імуніклітинного ушкодження печінки, а також морфогенез важкого фіброзу печінки визначили у трепанобіопсіях печінки хворих.

Голками Uni-Cut і BioCut 14-16G під контролем апарата УЗД Conbizon-320-5 Ultima-Pro-30 із використанням секторального й конвексного датчиків виконували черезшкірну трепанобіопсію печінки.

Для патоморфологічного й імуногістохімічного дослідження стовпчики трепанобіоптатів печінки фіксували в забуференому 10% формаліні й заливали в парафін. Досліджували серійні зрізи завтовшки 3 м.

Для мікроскопічного дослідження парафінові зрізи трепанобіоптатів печінки фарбували гематоксином та еозином, а також за трибарвним методом Масона і ван Гізона.

Ступінь активності та прогресії хронічного вірусного гепатиту в біоптатах печінки пацієнтів оцінювали шляхом розрахунку індексу гістологічної активності ІГА за R.G. Knodell і співавт. [7]; виразність фіброзу печінки визначали у градації METAVIR і V. Desmet і співавт. [8] у серійних парафінових зрізах, що забарвлені за ван Гізоном і Масоном.

Інфікування гепатоцитів вірусом гепатиту В визначали в парафінових зрізах непрямым імунопероксидазним методом із використанням антитіл до HBsAg і HBcAg та системи візуалізації DAKO EnVision. Для визначення кількості гепатоцитів, що інфіковані вірусом гепатиту В, підраховували число HBsAg-позитивних гепатоцитів в умовному стандартному полі зору мікроскопа при збільшенні 400.

Методом прямої комп'ютерної морфометрії в мікроскопі Ахіорпан 2 з відеокамерою DXС-151А і пакетом програм KS 200 оцінювали площі лімфоцитарної інфільтрації й фіброзу портальних трактів.

Кількісні результати опрацювали методом варіаційного статистичного аналізу середніх величин на персональному комп'ютері «Sempron 2800» із використанням програмного пакета STATISTICA 6.0 for Windows із наступним аналізом результатів. Обчислювали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (SD) і стандартну помилку середньої ариф-

метичної (m). Вірогідність відмінностей величин, які порівнювали, визначали за допомогою критерію Стьюдента (Т). Достовірною мінімальною вірогідністю вважали $p < 0,05$. Виконали кореляційний аналіз із використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) [9,10].

Результати та їх обговорення

При мікроскопічному дослідженні серійних гістологічних зрізів біоптатів печінки виявили характерні патогномонічні мікроскопічні ознаки ХВГВ: «пісочні» й вакуолізовані ядра гепатоцитів, «матово-склоподібні» гепатоцити, рідкісні й малоінтенсивні внутрішньоклітинні холестази, тільця Каунсільмена та вогнища імуніклітинного кілінгу гепатоцитів, імуніклітинні інфільтрати в портальних трактах, а також так звані імуніклітинні «ступінчасті некрози» – імуніклітинні інфільтрати в портальних трактах, які проникали через пограничну пластинку в часточки печінки.

Відповідно до індексу гістологічної активності ХВГВ із мінімальною активністю (ІГА 1–3 бали) ідентифікували у біоптатах печінки у 35,8% пацієнтів, гепатит зі слабо вираженою активністю (ІГА 4–8 балів) – у 47,0% хворих, гепатит із помірною активністю (ІГА 9–12 балів) – у 8,6% осіб, гепатит із вираженою активністю (ІГА 13–18 балів) виявили у 8,6% хворих. У середньому індекс гістологічної активності ХВГВ у хворих становив $10,10 \pm 0,41$ бала.

Встановили, що в печінці хворих на ХВГВ тільця Каунсільмена за морфологією є гепатоцитами у стані апоптозу. У гістологічних зрізах трепанобіоптатів печінки спостерігають різні етапи апоптозу гепатоцитів: конденсація хроматину, пікноз ядра й формування виступів каріолеми (ядро у вигляді тузової ягоди) при збереженому ядерці; конденсація та еозинофілія цитоплазми, каріорексис із формуванням внутрішньоклітинних апоптотичних тілець розтрошеного ядра, оточення зморщеного гепатоцита (тільця Каунсільмена) відростками макрофагів.

Встановили високу позитивну кореляцію між ІГА і площею імуніклітинної інфільтрації портальних трактів, коефіцієнт кореляції становив ($r = +0,76$, $p < 0,05$); водночас визначили переважання площі імуніклітинної інфільтрації портальних трактів над площею їх фіброзу ($p < 0,05$).

Зіставляючи виразність морфологічних змін у печінці у хворих на ХВГВ із нормальним рівнем АЛАТ та у хворих із підвищеним її рівнем виявили, що середній показник ІГА у хворих із нормальним рівнем ферментів становив $6,87 \pm 0,09$ бала, а у хворих із гіперферментемією – $7,41 \pm 0,1$ бала. При цьому вірогідних відмінностей між середніми показниками ІГА хронічного гепатиту у хворих основної і контрольної груп не виявили (коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,21$, $p < 0,05$). Аналізуючи ступінь виразності фіброзу печінки у хворих на ХВГВ із нормальним і підвищеним рівнем АЛАТ також не виявили вірогідних відмінностей (коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,35$, $p < 0,05$). Під час морфологічного визначення ступеня інфікування гепатоцитів вірусом гепатиту В у хворих на ХВГВ шляхом паралельного кількісного аналізу наявності «матово-склоподібних» гепатоцитів у гістологічних зрізах печінки, забарвлених

гематоксиліном і еозином, та кількості гепатоцитів з імуногістохімічно визначеним HBsAg, виявили високий кореляційний зв'язок між індексом гістологічної активності ХВГВ і ступенем інфікування гепатоцитів із HBsAg (коефіцієнт кореляції Пірсона $r = +0,81$, $p > 0,05$), що дає змогу використовувати імуногістохімічне маркування HBsAg на ранніх етапах діагностики для прогнозування можливої прогресії ХВГВ у хворих із нормальним рівнем трансаміназ у крові.

Результати свідчать: рівень амінотрансфераз у крові хворих на ХВГВ не показує виразності ушкоджень печінки; ступінь виразності вірус-індукованих та імуноклітинних уражень печінки, ступінь активації колагенотворення і прогресії фіброзу у хворих на ХВГВ адекватніше показують результати патоморфологічного дослідження пункційної трепанобіопсії печінки.

Висновки

Найточніше ступінь вірусного інфікування гепатоцитів у трепанобіоптатах печінки хворих на ХВГВ визначає імуногістохімічне виявлення в них HBsAg і HBcAg, «матово-склоподібні» гепатоцити, які виявляють протягом мікроскопії, неповністю показують ступінь інфікування гепатоцитів. Наявність прямого, високого кореляційного зв'язку між кількістю інфікованих гепатоцитів із HBsAg та індексом гістологічної активності гепатиту дає підставу використовувати імуногістохімічне маркування HBsAg на ранніх етапах діагностики для прогнозування можливої прогресії ХВГВ у хворих із нормальним рівнем трансаміназ у крові.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи результати дослідження, планується удосконалити та встановити нові патогістологічні та імуногістохімічні ознаки прогресії ХВГВ.

Список літератури

1. Hepatitis B // *Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease* / eds. : F.C. Mooren. – Berlin ; Heidelberg : Springer, 2012. – P. 408.
2. Wursthorn K. Hepatitis B / K. Wursthorn // *Springer Reference Innere Medizin*. – 2014. – P. 1–8.
3. Chang M.-H. Prevention of Hepatitis B Virus Infection and Liver Cancer / M.-H. Chang // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – Vol. 193. – P. 75–95.
4. Usefulness of serum T3, and TSH as prognostic indicators for patients of acute-on-chronic liver failure with hepatitis B virus infection / Wu Yichen, Zhihong Wan, Shaoli You, Shaojie Xin // *Hepatology International*. – 2014. – Vol. 8. – Issue 1. – Suppl.: 23rd Annual Conference of APASL, March 12–15, 2014, Brisbane, Australia. – P. 3.
5. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels during the natural history of chronic hepatitis B (CHB): a Chinese perspective study / L. Zeng, J. Lian, J. Chen et al. // *Hepatology International*. – 2014. – Vol. 8. – Issue 1. – Suppl.: 23rd Annual Conference of APASL, March 12–15, 2014, Brisbane, Australia. – P. 32.
6. Comparative immune modulatory capacities of HBsAg, HBcAg, and HBsAg/HBcAg and their utility for development of therapeutic vaccines / S.M. Akbar, S. Chen, M. Al-Mahtab, Y. Hiasa // *Hepatology International*. – 2014. – Vol. 8. – Issue 1. – Suppl.: 23rd Annual Conference of APASL, March 12–15, 2014, Brisbane, Australia. – P. 32.
7. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black et al. // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1. – P. 431–435.
8. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C / The French METAVIR Cooperative Study Group // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – P. 15–20.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
10. 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. : Морион, 2001. – 408 с.

References

1. (2012). Hepatitis B. *Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease*. F.C. Mooren (Eds). Berlin; Heidelberg: Springer.
2. Wursthorn, K. (2014) Hepatitis B. *Springer Reference Innere Medizin*, 1–8.
3. Chang, M.-H. (2014). Prevention of Hepatitis B Virus Infection and Liver Cancer. *Recent Results Cancer Res.*, 193, 75–95. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_5.
4. Wu, Yichen, Wan, Zhihong, You, Shaoli, & Xin, Shaojie (2014). Usefulness of serum T3, and TSH as prognostic indicators for patients of acute-on-chronic liver failure with hepatitis B virus infection. *Hepatology International*, 8(1), 3. Brisbane, Australia.
5. Zeng, L. Y., Lian, J. S., Chen, J. Y., Jia, H. Y., Zhang, Y. M., Xiang, D. R., et al. (2014). Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels during the natural history of chronic hepatitis B (CHB): a Chinese perspective study. *Hepatology International*, 8(1), 32. Brisbane, Australia.
6. Akbar, S. M., Chen, S., Al-Mahtab, M., & Hiasa, Y. (2014). Comparative immune modulatory capacities of HBsAg, HBcAg, and HBsAg/HBcAg and their utility for development of therapeutic vaccines. *Hepatology International*, 8(1), 32. Brisbane, Australia.
7. Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C., Chen, T. S., Craig, R., Kaplowitz, N., et al. (1981). Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1, 431–435. doi: 10.1002/hep.1840010511.
8. (1994). Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 20, 15–20.
9. Реброва, О. Ю. (2002). *Statisticheskij analiz medicinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA]*. Moscow: Media Sfera. [in Russian].
10. 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: Morion. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Шишкін М.А., к. мед. н., доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: masiles@mail.ru.

Сведения об авторе:

Шишкин М.А., к. мед. н., доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: masiles@mail.ru.

Information about author:

Shyshkin M.A., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: masiles@mail.ru.

Надійшла в редакцію 28.01.2015 р.



I. М. Алексеева

Правова освіта та правове виховання провізорів у контексті демократизації суспільства та європейських стандартів освіти в Україні

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: правова освіта,
правове виховання, провізор.

З метою визначення невідкладної потреби в наукових прикладних розробках щодо вдосконалення правової освіти та правового виховання у вищих навчальних закладах фармацевтичного та медичного профілів вивчили стан такими методами, як спостереження, порівняння, аналіз і синтез, визначення, опис та інтерпретація. Встановили, що основним специфічним джерелом правової освіти і правового виховання має бути чинне законодавство та міжнародно-правові акти, котрі ратифіковані Верховною Радою, що за своєю суттю та соціальним призначенням є загальним інструментом регулювання як загальносуспільних, так і професійних відносин. Це свідчить, що держава повинна прагнути, щоб ця категорія фахівців була не тільки високопрофесійною, але і високоморальною, висококультурною та правосвідомою.

Правовое образование и правовое воспитание провизоров в контексте демократизации общества и европейских стандартов образования в Украине

I. M. Алексеева

С целью определения неотложной потребности в научных прикладных разработках по совершенствованию правового образования и правового воспитания в высших учебных заведениях фармацевтического и медицинского профиля изучено состояние такими методами, как наблюдение, сравнение, анализ и синтез, определение, описание и интерпретация. Установлено, что основным специфическим источником правового образования и правового воспитания должно быть действующее законодательство и международно-правовые акты, ратифицированные Верховной Радой, которая по своей сути и социальному назначению является общим инструментом регулирования как общегражданских, так и профессиональных отношений. Это свидетельствует о том, что государство должно стремиться, чтобы эта категория специалистов была не только высокопрофессиональной, но и высоконравственной, высококультурной, правосознательной.

Ключевые слова: правовое образование, правовое воспитание, провизор.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 96–100

Legal education of pharmacists in a context of society democratization and the European standards of education in Ukraine

I. M. Aliksieieva

Aim. In order to determine the urgent need for scientific applied research to improve legal education and legal education in higher educational institutions of the pharmaceutical and medical profile conditions have been explored by such methods as observation, comparison, analysis and synthesis, identification, description and interpretation.

Methods and results. It has been established that the main source of specific legal education must be current legislation and international instruments ratified by the Ukrainian parliament – the Verkhovna Rada, which is common tool of general civil and professional relationships regulation.

Conclusion. This suggests that state government should strive to keep this professional category not only highly professional, but also highly moral, highly cultured and the right conscious.

Key words: Pharmacy legislation, Pharmacy Education, Pharmacists.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 96–100

Україна як суверенна держава задекларувала свій демократичний, європейський напрям розвитку. Зважаючи на особливості попереднього історичного періоду нашого суспільства, така зміна вектора політичного розвитку потребує широкого спектра політичних, соціальних та економічних реформ. Незважаючи на двадцятирічний період незалежності, розбудову України як демократичної, правової, соціальної, економічно розвиненої держави, яка б посідала гідне місце у світі, не можна вважати завершеною. Саме тому найближчим завданням для України залишається організація нового суспільства. Це зумовлює першочергову необхідність формування людини з новими моральними цінностями та світоглядом, яка здатна адекватно сприймати вимоги

сучасності та, що не менш важливо, своїми свідомими та активними діями втілювати їх у життя.

Чільне місце в цьому питанні посідає вища освіта, формуючи майбутнього фахівця нової економіки та члена нової еліти українського суспільства.

Питання правової освіти студентської молоді досліджували С.В. Богачов (право), М.І. Городиський, Д.Ю. Грубіч, Я.В. Кічук (педагогіка) та інші.

Питанню виховання, правового виховання та правової культури студентства приділяли увагу К.В. Дубич, В.М. Ільїна, Л.О. Мацук, В.Н. Туренко, А.В. Ржевська, М.П. Щербань (педагогіка), Н.В. Скотна (філософія), І.О. Сохан (психологія), Н.Ю. Коваленко, О.С. Дьоміна, М.Й. Штангрет (право) та інші.

Важливо, що переважна більшість наукових напрацювань присвячена питанням фізичного, трудового, економічного, музичного, соціального, поліетичного, поліхудожнього, полікультурного виховання тощо. Водночас, у доступних джерелах фахової інформації ми не виявили наукові розробки щодо правової освіти та правового виховання студентів-фармацевтів.

Отже, вважаємо доцільним дослідження специфіки правової освіти та правового виховання студентів-фармацевтів у вищих навчальних закладах.

Мета роботи

Науково-теоретичне дослідження та обґрунтування суспільного значення і мотивації щодо правової освіти на кафедрах фармацевтичного профілю в умовах університету.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження базується на аналізі академічних видань і монографій із теорії держави та права, філософії, психології, юридичної психології, а також авторські наукові дослідження та фахові публікації з питань сучасного стану правової освіти, правового виховання та правової культури студентської молоді в Україні.

Результати та їх обговорення

Людина, суспільство і держава – три взаємопов'язані природно-суспільно-історичні феномени, поява та розвиток яких зумовлені об'єктивними, природними закономірностями. Кожна з цих інституцій суспільного життя перебуває в постійній динаміці та взаємозв'язку. Чільне місце в цій взаємодії посідає людина з її природними правами та інтересами. Але це не означає, що вона повинна бути пасивним споживачем благ, які створюють суспільство та держава. Передумовою вдосконалення суспільства та держави як основи комфортного, щасливого існування людини є постійний розвиток і вдосконалення її самої (фізичний, моральний, духовний, гуманітарний, професійний тощо) та активний вплив на суспільні й державні процеси.

Правова свідомість особи (індивідуальна свідомість) проявляється в низці взаємопов'язаних компонентів:

- 1) знання про право як регулятор суспільних відносин;
- 2) уявлення про власні права і свободи, обов'язки, відповідальність, а також види діяльності, регульовані правом;
- 3) ставлення до правових явищ (права загалом, вимог конкретних норм права, юридичних установ і їхньої діяльності тощо);
- 4) установки на здійснення юридично значущих дій [1].

Правосвідомість не тільки показує у правових категоріях дійсність, але й спрямовує суб'єктів права на певні зміни у правовому середовищі, прогнозує і моделює їх. Від рівня, якості, характеру, змісту правосвідомості здебільшого залежить те, якою буде поведінка людини в суспільстві – правомірною, соціально корисною чи неправомірною, соціально шкідливою і небезпечною.

Засвоєння людьми законів, правових знань і вимог, що визначають міру можливої і належної поведінки, усвідомлення своїх прав і соціально прийнятних способів їх реалізації, а також розуміння складних правових взаємин між різними людьми, їх групами і соціальними інститутами відбувається у процесі правової соціалізації. Її підсумком на особистісному рівні є виникнення індивідуальної правосвідомості – системи знань, оцінок і уявлень про правопорядок суспільства, а також установок правозастосовної поведінки [2].

Інститутами формування правосвідомості є сім'я, школа, вищі навчальні заклади, соціальні групи, трудові колективи, засоби масової інформації.

Однак, як зауважує І. Голосніченко, побудова самої правової держави без поліпшення правової культури та підвищення рівня правосвідомості громадян України неможлива. У такому контексті великого значення набувають саме правове виховання та правова освіта громадян [3].

Від рівня організації правової освіти й виховання населення країни, на думку В.Г. Бондаревського, залежить правова культура, що є фундаментом нового суспільства України, адже громадяни – єдиний чинник, котрий здатний утворювати державу і визначати правопорядок, приводячи в дію Конституцію України і законодавство [4].

На жаль, сучасний стан правової свідомості та правової культури нашого суспільства далекий від бажаного та суттєво відстає від європейських стандартів. Як зазначають В. Головченко й А. Потьомкін, маємо гостру проблему нігілістичного ставлення громадян до права і правових цінностей, які вони охороняють; відбувається зниження рівня правової свідомості української молоді, відкрита неповага до людей, незалежно від їхнього віку або соціального статусу, що призводить до порушення не тільки дисципліни, але й прав і свобод людини і громадянина, а також до збільшення бездуховності, особливо серед молоді. У такій ситуації без цілеспрямованого виховання (у тому числі правового) держава обійтись не може [5].

Висловлюючи аналогічну позицію, Т. Ярошевська констатує: більшість молодих людей, закінчуючи вищі технічні навчальні заклади, стають фахівцями, але не знають своїх прав. Автор вважає освіту базовою умовою європейської інтеграції України. Важливий чинник входження національної системи освіти до спільного європейського простору – приєднання до Болонського процесу, стандарти якого спрямовані на підготовку кваліфікованого фахівця, котрий конкурентноздатний на ринку праці, компетентний, відповідальний і який ставить собі за мету професійне зростання [6].

На думку Л. Горбунової, молоді люди часто припускаються помилок у поведінці, здійснюють невинуваті вчинки, бо не знають, як правильно чинити у тій чи іншій ситуації [7].

Оцінюючи нинішній рівень правової культури українського суспільства, яка є частиною загальної культури та одним із головних показників рівня його

розвитку, А. Кутиркін відзначає, що вона перебуває лише на стадії формування й потребує цілеспрямованої діяльності зі становлення й активного розвитку [8].

Громадський порядок як основа соціального добробуту породжується загальною культурою людей, що включає їхню політичну, економічну, правову, моральну культуру. Культура формується через виховання й освіту, зокрема правову.

Виправлення ситуації О. Костенко вбачає в запровадженні нової концепції правового виховання людей – формування у них правової культури, для якої властива узгодженість волі та свідомості з природними законами суспільного життя (законами природного права). Розв'язання цього завдання потребує посилення виховної ролі правової освіти, спрямованої на формування високого рівня правової культури суспільства загалом і кожного її члена зокрема. Суттєвого значення набуває правове виховання студентів як тієї частини молоді, яка стоїть на порозі дорослого життя, де потрібно самостійно нести відповідальність за власні рішення та дії. Студент, майбутній фахівець, уже у вищому навчальному закладі має бути зорієнтований (поряд з одержанням професійних знань і практичних навичок) на становлення правового мислення. Правове виховання студентів повинно організовуватися на високому рівні і стати продовженням виховання, котре розпочинається ще у сім'ях, дошкільних закладах, школах. Це передусім має забезпечити правомірну поведінку в конкретних ситуаціях, у яких вони з великою ймовірністю можуть опинитись у майбутньому, і сприяти подоланню труднощів. Молодь повинна знати, як себе поводити у тих чи інших ситуаціях і не припускати помилок [9].

Як вважає Н.Ю. Коваленко, правове виховання студентів має передбачати не тільки формування законослухняних громадян, але й активних учасників побудови правової держави та громадянського суспільства, що потребує забезпечення студентів інформацією щодо чинного законодавства і практики його застосування, ефективної профілактики правопорушень, які виникають на ґрунті правового нігілізму, цинізму й аморальності, формування в них правової культури європейського типу, яка дасть змогу інтегруватись у європейський і світовий правовий простір [10].

У процесі освітньої діяльності потрібно прагнути досягти передусім загальної мети правового виховання – формування правової культури осіб, які навчаються, шляхом поступового накопичення правових знань, формування правових переконань, установок і навичок правомірної та соціально активної правової поведінки, що прийнятна в суспільстві. Це можливо, якщо дотримуватись таких важливих умов:

1) правове виховання має бути конкретним: базуватись на системі заходів спрямованого впливу на суб'єктів із чітко визначеною кінцевою метою та можливостями контролю;

2) правове виховання повинно бути єдиним: базу-

ватись на єдиній системі правових курсів у структурі національної освіти, з єдиною базовою програмою;

3) правове виховання повинне мати дієвий характер: стати пріоритетним напрямом державної діяльності, маючи на меті формування правосвідомості та навичок правомірної поведінки як основи загального та індивідуального рівня культури.

Крім загальної мети освітньої діяльності, О.І. Деменко вважає за необхідне визначити безпосередні завдання правової освіти:

1) формування системи знань із питань загальної теорії держави та права у прямому зв'язку з реаліями сучасності, актуальними проблемами цих національних інституцій;

2) формування поваги до своєї держави, а також права і законності в міжнародно визнаних аспектах;

3) прищеплення навичок правомірної поведінки як обов'язкової і загальної;

4) виховання активної громадянської позиції, нетерпимості до будь-яких правопорушень;

5) формування потреби й умінь активно захищати в установленому законом порядку як власні інтереси та права, так і інших осіб, а також громадських і державних організацій, установ, підприємств.

Для їх розв'язання автор пропонує:

1) у Законі України «Про вищу освіту» передбачити обов'язковість правової освіти студентства за двома напрямками: основи конституційного права України та трудового права, а також основи правових знань за майбутньою галуззю фахової діяльності;

2) розробити державну та регіональні програми правового виховання та підвищення правової свідомості студентів;

3) скоординувати на загальнодержавному рівні роботу зі створення та функціонування юридичних клінік і студентських правових клубів (особливо при вищих навчальних закладах неюридичного спрямування) [11].

На нашу думку, особливістю правового виховання повинен бути його тісний зв'язок із державною політикою, яка будується на системі загальнообов'язкових норм, що визначають, перш за все, основоположні права, свободи та обов'язки людини і громадянина, а також принципи побудови та механізм держави.

Основним специфічним джерелом правової освіти й правового виховання має бути чинне законодавство та міжнародно-правові акти, котрі ратифіковані Верховною Радою, що за своєю суттю та соціальним призначенням є загальним інструментом регулювання як загальносуспільних, так і професійних відносин.

Щодо галузі охорони здоров'я, як вважають Я. Радиш та Н. Мезенцева, формуванню високого рівня правової культури та правової свідомості сприятимуть утвердження в Україні базових загальнолюдських цінностей, упровадження державної політики, в основу якої мають бути покладені права і свободи людини як найвищої суспільної цінності, всебічний захист прав та інтересів

особи, формування системи правової освіти та правового виховання населення, створення умов для правової самоосвіти громадян [12].

Особлива увага в питанні правової освіти та правового виховання студентів-фармацевтів, на нашу думку, зумовлена їхнім майбутнім професійним статусом – фахівців галузі охорони здоров'я, які знаходяться в найбільш тісному соціальному зв'язку з людиною і безпосередньо відповідальні за найбільшу цінність суспільства – здоров'я людини. Ця фахова належність об'єктивно передбачає найбільшу довіру в суспільстві та високу соціальну відповідальність за результати і наслідки їхньої діяльності. Зважаючи на це, держава повинна прагнути, аби ця категорія фахівців була не тільки високопрофесійною, але й високоморальною, висококультурною та правосвідомою.

Висновки

1. Формування України як демократичної, правової, соціальної держави в нормоване Конституцією та чинним національним законодавством із питань європейської інтеграції, а отже є обов'язковим до виконання.

Зasadничою умовою досягнення цих ідеалів є формування особистості з високим рівнем правової свідомості та правової культури, що вирішуватиметься тільки у процесі цілеспрямованої, єдиної, системної та науково обгрунтованої правової освіти, котра поєднана з правовим вихованням.

Формувати свідомість громадянина України в сучасних умовах означає готувати його до участі в реформуванні суспільства та життя в оновленому суспільстві.

2. Загальна мотивація особи, громадянина до правової освіти зумовлена такими факторами, як поглиблен-

ня політичної й економічної міжнародної інтеграції, доволі складні господарські та соціальні зв'язки на національному рівні, вимоги державних професійно-кваліфікаційних стандартів, формування потреби й уміння активно захищати в установленому законом порядку інтереси і права як власні, так і інших учасників суспільних відносин.

3. Першочергової уваги потребує правове виховання студентської молоді, що зумовлене такими факторами: ця категорія молоді є відносно самостійним, доволі численним соціальним суб'єктом, носієм групової правосвідомості; правосвідомість студентської молоді великою мірою зумовлює режим і стан законності та правопорядку в суспільстві; студентство, на відміну від інших соціальних груп, швидше опановує нові знання, професії та спеціальності, що необхідні в умовах трансформації суспільства; воно є головним носієм інтелектуального та фізичного потенціалу нації, а також єдиним джерелом поповнення високопрофесійних трудових ресурсів держави.

4. Загальні вимоги до правової освіти щодо студентів фармацевтичного профілю підвищуються з огляду на особливу соціальну значущість професії працівника галузі охорони здоров'я, якому люди довіряють свою найбільшу цінність – життя та здоров'я. Фахова специфіка потребує відповідних методичних і змістових підходів до організації правової освіти і виховання.

Звичайно, повинно йтися не про професійні знання юриста, а про формування високих чеснот і професіоналізму працівника галузі охорони здоров'я на основі високої правосвідомості й правової культури.

Список літератури

1. Марченко М.Н. Проблемы теории государства и права : учебник / М.Н. Марченко. – М. : Проспект, 2008. – 768 с.
2. Коломієць О.А. Правова культура в житті українського суспільства на сучасному етапі / О.А. Коломієць // Наукові праці МАУП. – 2010. – Вип. 2(25). – С. 250–253.
3. Голосніченко І. Правосвідомість і правова культура у розбудові Української держави / І. Голосніченко // Право України. – 2005. – №4. – С. 25.
4. Бондаревський В.Г. Правова свідомість та правова культура в Україні: проблеми їх формування [Електронний ресурс] / В.Г. Бондаревський. – Режим доступу: <http://www.info-library.com.ua/books-text-11939.html>.
5. Головченко В. Правові механізми формування правосвідомості студентів / В. Головченко, А. Потьомкін // Право України. – 2006. – №4. – С. 100–103.
6. Ярошевська Т. Правова освіта для студентів вищих технічних навчальних закладів [Електронний ресурс] / Т. Ярошевська // Право України. – 2010. – №5. – Режим доступу: <http://www.info-prensa.com/article-385.html>.
7. Горбунова Л. Роль правової освіти в утвердженні верховенства права / Л. Горбунов // Право України. – 2006. – №4. – С. 154.
8. Кутиркін А. Шляхи розвитку теорії та практики правового виховання населення України / А. Кутиркін // Право України. – 2008. – №3. – С. 122–125.
9. Костенко О. Юридична освіта і правове виховання як засоби забезпечення правопорядку (щодо юридичної освіти і правового виховання «соціально-натуралістського» типу) [Електронний ресурс] / Ю. Костенко // Право України. – 2011. – №8. – Режим доступу: <http://www.info-prensa.com/magazine-2.html>.
10. Коваленко Н.Ю. Формування правосвідомості і правової культури студентів в Україні : автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня к.ю.н. : 12.00.01 [Електронний ресурс] / Н.Ю. Коваленко ; Київ. нац. ун-т ім. Т.Шевченка. – К., 2009. – 19 с. – Режим доступу: http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis64r_81/cgiirbis_64.exe.
11. Деменко О.І. Правосвідомість студентської молоді в Україні: теоретико-правове дослідження : дисертація на здобуття наукового ступеня к.ю.н. [Електронний ресурс] / О.І. Деменко. – Х., 2012. – Режим доступу: <http://mydisser.com.ua/catalog/view/6/343/9540.html>.
12. Радиш Я. Правова культура медичних працівників, як чинник стабілізації державного управління системою охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. / Я. Радиш, Н. Мезенцева. – Режим доступу: http://ukrreferat.at.ua/load/pravova_kultura_medichnikh_pracivnikov/1-1-0-38.

References

1. Marchenko, M. (2008). *Problemy teorii gosudarstva i prava [Problems of the theory of state and law]*. Moskva: Prospekt. [in Russian].
2. Kolomiets, O. (2010). Pravova kultura v zhytti ukrainskogo suspilstva na suchasnomu etapi [Corporate culture in the lives of Ukrainian society at present]. *Naukovi pratsi MAUP*, 2(25), 250–253. [in Ukrainian].
3. Holosnichenko, I. (2005). Pravosvidomist i pravova kultura u rozbudovi Ukrainiskoi derzhavy [Legal awareness and legal culture in the development of the Ukrainian state]. *Pravo Ukrainy*, 4, 25. [in Ukrainian].
4. Bondarevskiy, V. (2014). *Pravova svidomist ta pravova kultura v Ukraini: problemy ikh formuvannia [Legal awareness and legal culture in Ukraine: problems of formation]*. Retrieved from <http://www.info-library.com.ua/books-text-11939.html>. [in Ukrainian].
5. Holovchenko, V., & Potomkin, A. (2006). Pravovi mekhanizmy formuvannia pravosvidomosti studentiv [Legal mechanisms of legal consciousness of students]. *Pravo Ukrainy*, 4, 100–103. [in Ukrainian].
6. Yaroshevska, T. (2010). Pravova osvita dlia studentiv vyshchych tekhnichnykh navchalnykh zakladiv [Legal education for students of higher technical schools]. *Pravo Ukrainy*, 5. Retrieved from <http://www.info-prensa.com/article-385.html>. [in Ukrainian].
7. Horbunova, T. (2006). Rol pravovoi osvity v utverdzheni verkhovenstva prava [The role of legal education in the Rule of Law]. *Pravo Ukrainy*, 4, 154. [in Ukrainian].
8. Kutyrkin, A. (2008). Shliakhy rozvitku teorii ta praktyky pravovogo vykhovannia naselennia Ukrainy [Future development of the theory and practice of public legal education Ukraine]. *Pravo Ukrainy*, 3, 122–125. [in Ukrainian].
9. Kostenko, O. (2011). Yurydychna osvita i pravove vykhovannia yak zasoby zabezpechennia pravoporiadku (shchodo yurydychnoi osvity i pravovogo vykhovannia «sotsialno-naturalistychnogo» typu). [Legal education and legal education as a means of ensuring the rule of law (on legal education and legal education «social and natural-scientific» type)]. *Pravo Ukrainy*, 8. Retrieved from <http://http://www.info-prensa.com/magazine-2.html>.
10. Kovalenko, N. (2009). *Formuvannia pravovidnosyn i pravovoi kultury studentiv v Ukraini* (Avtoref. dis... kand. jur. nauk) [Formation of justice and legal culture of students in Ukraine] (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. Retrieved from http://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis64r_81/cgiirbis_64.exe [in Ukrainian].
11. Demenko, O. (2012). *Pravosvidomist studentskoi molodi v Ukraini: teoretiko-pravove doslidzhennia* (Dis... kand. jur. nauk) [Legal awareness of students in Ukraine: theoretical and legal research Dr. jur. sci. diss.]. Kharkiv. Retrieved from <http://http://mydisser.com/ua/catalog/view/6/343/9540.html>. [in Ukrainian].
12. Radysh, Ya., & Miezientseva, N. (2011). *Pravova kultura medychnykh pratsivnykiv, yak chynnyk stabilizatsii derzhavnogo upravlinnia systemoi okhorony zdorovia Ukrainy* [Corporate culture of health workers as a factor of stabilization governance of the health system Ukraine]. Retrieved from http://ukrreferat.at.ua/load/pravova_kultura_medicnykh_pracivnykiv/1-1-0-38.

Відомості про автора:

Алексеева І.М. к. фарм. н., доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, E-mail: zapgur@ukr.net.

Сведения об авторе:

Алексеева И.Н., к. фарм. н., доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zapgur@ukr.net.

Information about the author:

Aliexsieieva I.M., Ph.D., Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: zapgur@ukr.net.

Надійшла в редакцію 07.07.2014 р.



А. Г. Каплаушенко

Хімічні властивості аміно- і тіозаміщених 1,2,4-тріазолів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, хімічні властивості, синтез.

У сучасній медичній практиці використовують чималу кількість лікарських засобів. За останні десятиліття лікарські препарати на основі 1,2,4-тріазолу посіли чільне місце в медицині та фармації всього світу завдяки протираковим, антидепресивним, кардіопротекторним та антиоксидантним властивостям. Крім високих результатів фармакологічної дії похідні тріазолів мають низькі показники гострої та хронічної токсичності, що надає актуальності наступним дослідженням. З метою узагальнення інформації щодо участі 1,2,4-тріазолів у хімічних перетвореннях за допомогою бібліосемантичного методу вивчили фахову літературу за останні 10 років. Встановили, що наявність аміно- та тіольної групи надає високу реакційну здатність вихідним сполукам. Це свідчить про можливість розширення спектра біологічної дії та рекомендації найактивнішої сполуки для поглиблених фармакологічних досліджень.

Химические свойства амино- и тиозамещенных 1,2,4-триазола

А. Г. Каплаушенко

В современной медицинской практике используют большое количество лекарственных средств. За последние десятилетия лекарственные препараты на основе 1,2,4-триазола заняли основательное место в медицине и фармации всего мира благодаря противораковым, антидепрессивным, кардиопротекторным и антиоксидантным свойствам. Кроме высоких результатов фармакологического действия производные триазола характеризуются низкими показателями острой и хронической токсичности, обуславливая актуальность дальнейших исследований. С целью обобщения информации об участии 1,2,4-триазола в химических превращениях с помощью библиосемантического метода изучили специализированную литературу за последние 10 лет. Установлено, что наличие амино- и тиольной группы придает высокую реакционную способность исходным соединениям. Это свидетельствует о возможности расширения спектра биологического действия и рекомендации самого активного соединения для углубленных фармакологических исследований.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, химические свойства, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 101–106

Chemical properties of amino- and thio-derivatives of 1,2,4-triazoles

А. Г. Каплаушенко

Large amount of drugs is used in current medical practice. Drugs based on 1,2,4-triazoles took an important place in medicine and pharmacy all over the world in the past decade. First of all, thanks to its anticancer, antidepressant, antioxidant and cardioprotective properties. At the same time with the high performance of the pharmacological action triazole derivatives show low indicators of acute and chronic toxicity, providing relevance for further research.

Aim. A number of references of the last ten years have been carefully studied with bibliosemantic method to compile information on the participation of 1,2,4-triazoles in chemical reactions.

Results. It has been established that the presence of amino and thiol groups provides high reactivity of the starting compounds.

Conclusion. It indicates the possibility of expanding spectrum of biological actions and further recommendations of most active compound for enhanced pharmacological studies.

Key words: 1,2,4-triazoles, Chemical Properties, Synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 101–106

За останні десятиріччя напрацьований досить потужний матеріал щодо хімічних перетворень за участю 4-аміно і 3-тіо-1,2,4-тріазолу. Це зумовлено тим, що 1,2,4-тріазоли використовують не тільки для створення лікарських засобів, але й для виготовлення різноманітної продукції, що широко застосовується в сільському господарстві, промисловості тощо.

Мета роботи

Узагальнення відомостей щодо участі 1,2,4-тріазолів у хімічних перетвореннях.

Матеріали і методи дослідження

Виходячи із мети дослідження, зробили спробу узагальнити відомості фахової літератури за останні роки щодо методів синтезу 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолів.

Реакцію конденсації з ароматичними альдегідами в ряду 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу [1] вивчено доволі ґрунтовно. Як вихідні сполуки використані 5-R-1,2,4-тріазол-3-арилметилтіо-4-аміно-1,2,4-тріазоли. Реакцію конденсації проводили в середовищі етанолу при додаванні еквіваленту натрій гідроксиду (рис. 1). За свідченнями авторів [1], реакція відбувається через стадію утворення N-ариліден-3-(алілметил)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів, що циклізуються у 6-арил-3-R-7-арил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3]тіазини. Наступне нагрівання 6-арил-3-R-7-арил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3]тіазинів у водному середовищі розкриває 1,3-тіазиновий цикл, що супроводжується утворенням 3-((1,2-диарилпропіл)тіо)-5-метил-4Н-1,2,4-тріазолів (рис. 1).

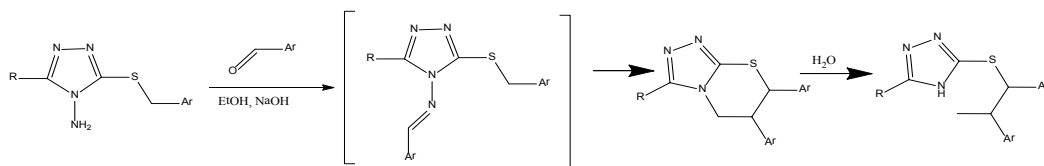


Рис. 1. Синтез і наступний гідроліз 6-арил-3-*R*-7-арил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3]тіазинів.

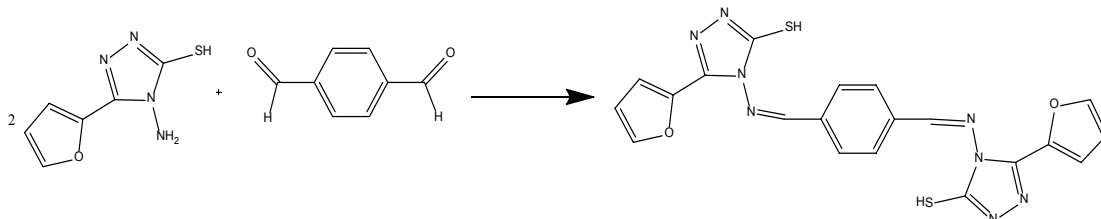


Рис. 2. 4,4'-((1,4-феніленбіс(метаніліден))біс(азаніліден))біс(5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів).

У випадку взаємодії 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів з терефталальдегідом [2] реакція відбувається з утворенням 4,4'-((1,4-феніленбіс(метаніліден))біс(азаніліден))біс(5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів) (рис. 2).

Як уже зазначено, 5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіоні можуть бути отримані взаємодією гідразидів карбонових кислот із карбон дисульфідом за наявності калій гідроксиду. Цю реакцію застосували автори [3] для отримання ряду 5-(2-гідроксифеніл(піридин-4-іл))-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що використані як проміжні продукти з метою отримання ряду 8-(фуран-2-іл)-3-*R*-6-(*p*-*R*₁-феніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазепінів. Нас зацікавило, що 8-(фуран-2-іл)-3-*R*-6-(*p*-*R*₁-феніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазепіни одержали взаємодією 5-(2-гідроксифеніл(піридин-4-іл))-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів з (Е)-1-(фуран-2-іл)-3-(*p*-*R*₁-феніл)проп-2-ен-1-онами при мікрохвильовому опромінюванні реакційної суміші (рис. 3).

Щодо взаємодії 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів із галогенкарбонільними сполуками, то, за даними авторів [4,5], ця реакція перебігає неоднозначно і залежно від середовища. Так, у нейтральному середовищі [3,5] алкілювання галоген кетонами проходить по атому сульфуру (рис. 4). При цьому на проміжній стадії відбувається приєднання залишку кетону й утворення 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанону гідрогалогеніду, який надалі циклізується в похідні 3-*R*-6-*R*₁-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіодіазину. Отже, автори не виділяють 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанони, а відразу проводять їх циклізацію.

У випадку використання як алкілюючого агента 2-хлоро-*N*-фенілацетаміду реакцію проводили при додаванні калій карбонату, циклізацію проміжних 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-*N*-аміноарилетанонів здійснювали при використанні хлорису фосфору (V) (рис. 4).

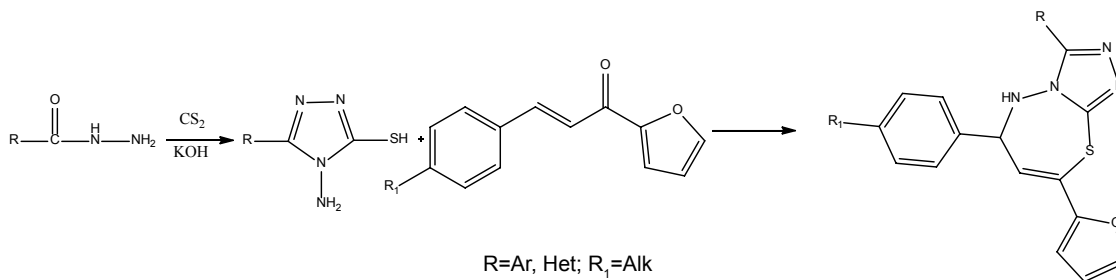


Рис. 3. Схема синтезу 8-(фуран-2-іл)-3-*R*-6-(*p*-*R*₁-феніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазепінів.

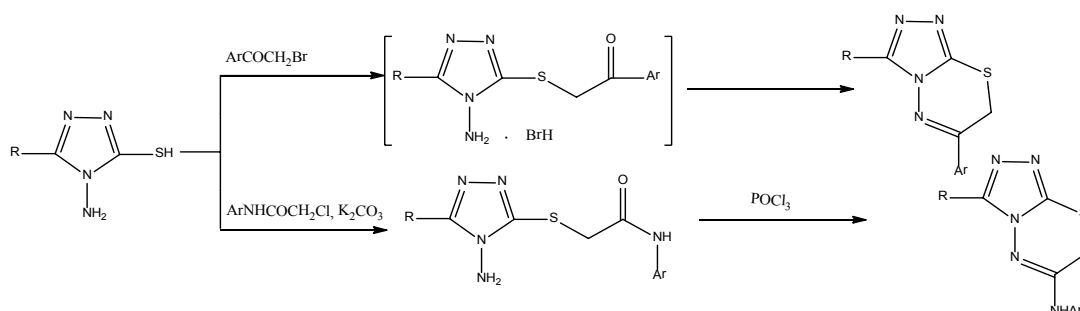


Рис. 4. Алкілювання 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів і наступна гетероциклізація продуктів взаємодії.

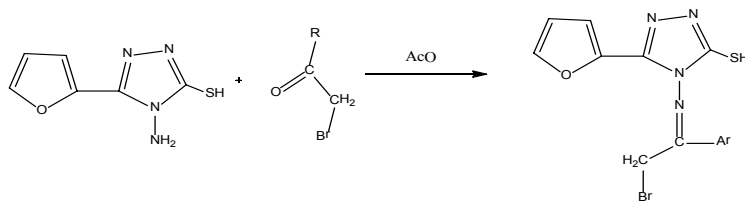


Рис. 5. Синтез ряду 4-((2-бromo-1-арилетиліден)аміно)-5-(фуран-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

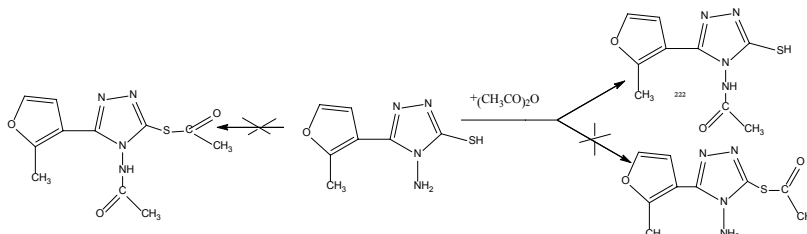


Рис. 6. Взаємодія 4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ацетатним ангідридом.

2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-N-аміноарилетанони виділяли на проміжній стадії, очищували й ідентифікували.

Взаємодія 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону з арилацетофенонами в концентрованій ацетатній кислоті відбувається з утворенням відповідних 4-((2-бromo-1-арилетиліден)аміно)-5-(фуран-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (рис. 5).

Українські дослідники [5,6] вивчили реакцію взаємодії 4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ацетатним ангідридом (рис. 6). Теоретично реакція може перебігати з утворенням як S-ацетилпохідних, N-ацетилпохідних або S-, N-діацетилпохідних чи суміші названих сполук. Ацилювання в нежорстких умовах відбулось по атому нітрогену аміногрупи, отримали ряд 4-ациламіно-3-тіо-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазолів (рис. 6).

У разі ацилювання 3,5-діаміно-1,2,4-тріазолів арилсульфохлоридами [7] реакція перебігає по атому нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу (рис. 7).

Розпочавши обговорення синтетичних можливостей, що надають 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолі, слід звернути увагу на реакції взаємодії цих сполук із нітрилами арил-

карбонових кислот [8]. Реакція має проміжну стадію отримання N-(3-метил-5-тіооксо-1H-1,2,4-тріазол-4(5H)-іл)ацетамідів, що є нестійкими сполуками і надалі циклізуються в 3-метил-6-арил-3,7а-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіодіазолі (рис. 8).

Ця реакція перебігає за рахунок розриву ненасиченого зв'язку, приєднання залишку нітрилу відбувається по аміногрупі. Слід звернути увагу на статтю авторів [9], у якій наведено відомості щодо взаємодії 3-метилтіо-5-аміно-1,2,4-тріазолу з 3-(3-етокси-2-(етоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)бензен-1-іліумом. Як і в попередньому випадку реакція відбувається з розірванням подвійного зв'язку, але приєднання залишку 3-(3-етокси-2-(етоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)бензен-1-іліуму відбувається по N₁ 1,2,4-тріазолового циклу, що супроводжується утворенням диетил 2-((5-аміно-3-(метилтіо)-1H-1,2,4-тріазол-1-іл)(феніл)метил)малонату (рис. 9). Цю реакцію проводили в середовищі метанолу при нетривалому нагріванні реакційної суміші.

Нагрівання названих вихідних речовин у середовищі диметилформаміду, за свідченнями авторів [9,10], призводить до утворення суміші, що складається з

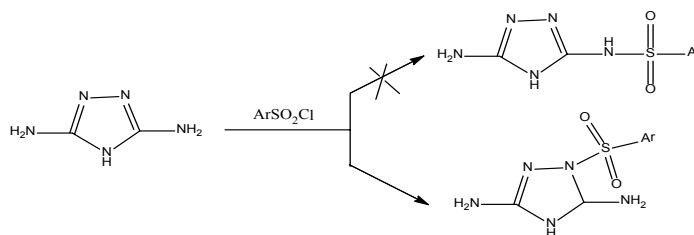


Рис. 7. Схема ацилювання 3,5-діамін-1,2,4-тріазолу.

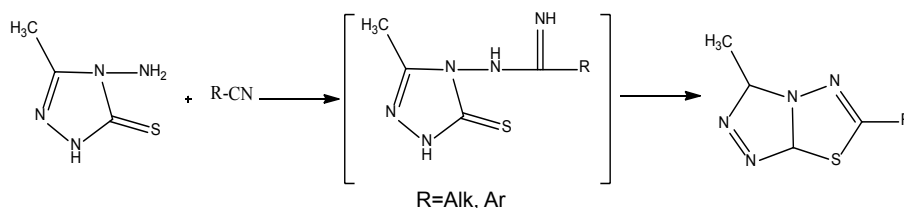


Рис. 8. Схема взаємодії 3-тіо-4-аміно-1,2,4-тріазолів із нітрилами арилкарбонових кислот.

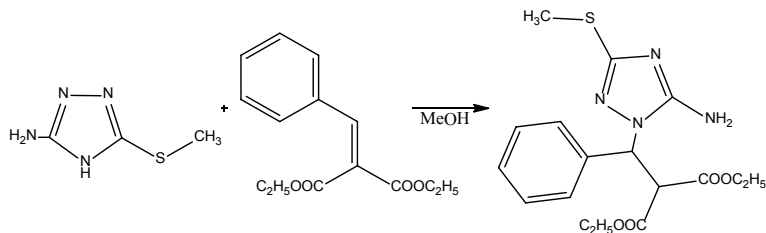


Рис. 9. Схема синтезу диетил 2-((5-аміно-3-(метилтіо)-1H-1,2,4-тріазол-1-іл)(феніл)метил)малонату.

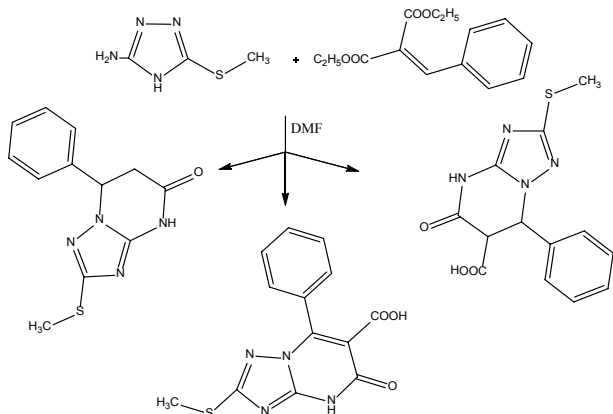


Рис. 10. Схема взаємодії 3-метилтіо-5-аміно-1,2,4-тріазолу з 3-(3-етокси-2-(етоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)бензен-1-іліумом.

2-(метилтіо)-7-феніл-6,7-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-ону, 2-(метилтіо)-5-оксо-7-феніл-4,5-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонової кислоти та з 2-(метилтіо)-5-оксо-7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонової кислоти (рис. 10). Цю суміш розділили хроматографічно, складові ідентифікували за даними ПМР-спектрометрії.

Інтерес викликає дослідження взаємодії 5-етил-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу з тетраметилгіурамідисульфідом. Припустили, що ця реакція може відбуватися з утворенням 3-етил-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіодіазол-6-тіолу, 1-(3-етил-5-меркапто-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)-3-метилгіуруну, 4-аміно-1-етантіол-

3-етил-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіон або суміші цих сполук (рис. 11). Після перекристалізації отримали індивідуальну сполуку, яку передали для здійснення комплексу фізико-хімічних методів аналізу. Виявили, що ця речовина за елементним аналізом, даними ГЧ-, ПМР- та мас-спектрометрії відповідає 4-аміно-1-етантіол-3-етил-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіону.

Чернігівські учні [11] дослідили взаємодію 5-етил-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу з арилізотіоціанатами. Реакційну суміш нагрівали в бензолі протягом однієї години, охолоджували, осаді 1-(3-етил-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)-3-арилгіурунів відфільтровували та кристалізували із суміші етанол : диметилформамід. Хімізм наведено на рис. 12.

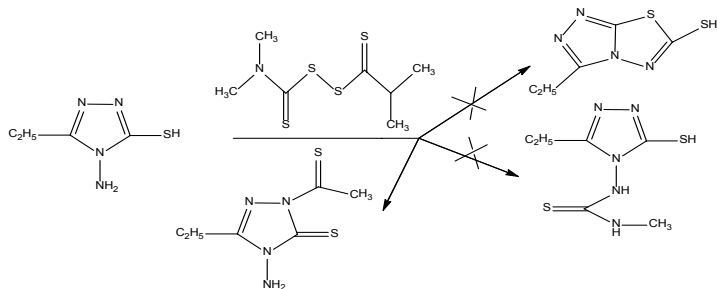


Рис. 11. Схема взаємодії 5-етил-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу з тетраметилгіурамідисульфідом.

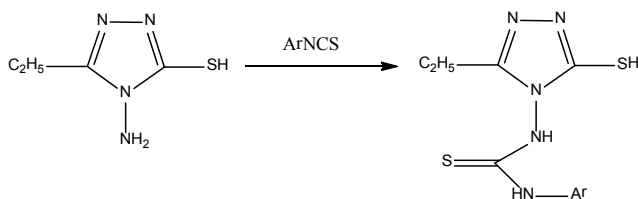


Рис. 12. Схема синтезу 1-(3-етил-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)-3-арилгіурунів.

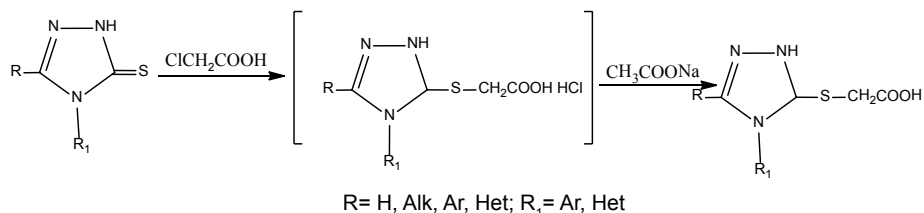


Рис. 13. Алкілювання 1,2,4-тріазол-5-тіонів хлороцтовою кислотою.

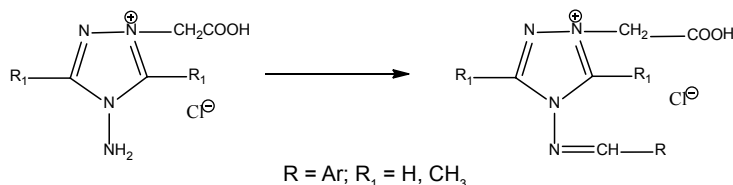


Рис. 14. Схема синтезу бензиліденових похідних 4-аміно-1-карбоксиметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів.

Автори [12–14] зазначають, що під час реакції 3-*R*-4-*R*₁-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіонів із хлороцтовою кислотою вихідні речовини кип'ять у воді. При цьому утворюється хлорводневі солі 2-(1,2,4-тріазол-5-ілтіо)-ацетатної кислоти. Відповідні кислоти отримують після додавання до реакційної суміші еквівалентної кількості натрію ацетату. Структуру синтезованих кислот підтверджували елементним аналізом, ІЧ-, УФ-, ПМР- і мас-спектрометрією, в деяких випадках – рентгеноструктурним аналізом (рис. 13) [11,15].

Відомі факти отримання 1,2,4-тріоацетатних кислот за наявності луку чи без нього [16]. Реакцію проводили без додавання луку за наявності еквімолекулярної його кількості або застосовуючи двомолярний надлишок. За даними авторів, у першому випадку спочатку утворюються гідрохлориди 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, які перетворюються у відповідні кислоти після додавання еквімолекулярної кількості безводного натрій ацетату. При використанні двомолярного надлишку на-

трій гідроксиду 2-(5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатні кислоти виділяють після додавання еквімолекулярних кількостей ацетатної кислоти.

Зважаючи на те, що серед похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазолу знайдені речовини, що виявляють спазмолітичну, протизапальну, протимікробну та антигрибкову активність, автори [13] вважали за необхідне синтезувати ряд 4-бензиліденаміно-1-карбоксиметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів. Реакція перебігала в концентрованій ацетатній кислоті взаємодією вихідних 4-аміно-1,2,4-тріазолів з ароматичними альдегідами. Для прискорення реакції хлоридну кислоту не додавали, бо розчинник (ацетатна кислота) сам був каталізатором (рис. 14).

Висновки

Виконали аналіз відомостей фахової літератури щодо участі 1,2,4-тріазолів у хімічних перетвореннях.

Список літератури

- Synthesis and opening of the thiadiazine ring in 6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / A.A. Kolodina, N.I. Gaponenko, A.V. Lesin // Russian Chem. Bull. Int. Edition. – 2008. – Vol. 57. – №6. – P. 1273–1276.
- Synthesis of Novel Derivatives of 4-Amino-3-(2-Furyl)-5-Mercapto-1,2,4-Triazole as Potential HIV-1 NNRTIs / W. Jingde, L. Xinyong, Ch. Xianchao et al. // Molecules. – 2007. – Vol. 12. – P. 2003–2016.
- Demchenko A.M. Synthesis of 3-Alkyl-6-aryl(arylamino)-7H-[1,2,4]triazolo-[3,4-b]thiadiazines / A.M. Demchenko, V.A. Yanchenko, M.O. Lozinskii // Russian J. of Organic Chemistry. – 2003. – Vol. 39. – №7. – P. 1025–1028.
- Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дисертація на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / В.В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.
- Авраменко Н.А. Синтез, свойства и биологическая активность галогенидов 1-алкил(ацилалкил)-4-амино(алкиламино, илиденамино)-1,2,4-триазолия : дисертація на соискание ученой степени к.фарм.н. / Н.А. Авраменко. – Львов, 1987. – 134 с.
- Парченко В.В. Фізико-хімічні властивості та гостра токсичність похідних 3-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазолів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний часопис. – 2007. – Вип. 2(2). – С. 41–43.
- Chernyshov V.M. Regioselective Single-Reactor Synthesis of Arylsulfonyl Derivatives of 3,5-Diamino-1,2,4-triazole / V.M. Chernyshov, G.V. Kozlenko, V.A. Taranushich // Russian J. of Applied Chemistry. – 2011. – Vol. 84. – №2. – P. 230–235.
- Synthesis of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles and their condensed analogs with the use of aromatic nitriles / S.Sh. Shukurov, M.A. Kukaniev, B.M. Bobogariyov, S.S. Sabirov // Russian Chem. Bull. – 1995. – Vol. 44. – №10. – P. 1995–1996.
- Reactions of α -Aminoazoles with Diethyl Benzylidenemalonate / V.V. Lipson, T.M. Karnozhitskaya, S.M. Desenko et al. // Russian J. of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 43. – №2. – P. 249–255.
- Rahmati Abbas. A region- and stereoselective three-components synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrimidine derivatives under solvent-free conditions / Rahmati Abbas // Chem. Papers. – 2011. – Vol. 65. – №4. – P. 536–541.
- Use of Tetramethyltriuram Disulfide in Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds / A.M. Demchenko, V.A. Yanchenko, V.V. Kisly, M.O. Lozinskii // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41. – №5. – P. 25–28.
- Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дисертація

- на соискание ученой степени д.фарм.н. / Е.Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.
- Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу : дисертація на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
 - 2-(4-Phenyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)cyclohexanecarboxylic Acid and Its DMSO Solvate: Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity / L. Mazur, A.E. Koziol, B. Modzelewska-Banachiewicz et al. // J. Chem. Crystallogr. – 2011. – Vol. 41. – P. 880–885.
 - Chernyshov, V. M., Kozlenko, G. V., & Taranushich, V. A. (2011). Regioselective Single-Reactor Synthesis of Arylsulfonyl Derivatives of 3,5-Diamino-1,2,4-triazole. *Russian J. of Applied Chemistry*, 84(2), 230–235.
 - Shukurov, S. Sh., Kukaniev, M. A., Bobogariyov, B. M., & Sabirov, S. S. (1995). Synthesis of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles and their condensed analogs with the use of aromatic nitriles. *Russian Chem. Bull.*, 44(10), 1995–1996.
 - Lipson, V. V., Karnozhitskaya, T. M., Desenko, S. M. Shishkina, S. V., Shishkin, O. E., Musatov, V. I. (2007). Reactions of α -Aminoazoles with Diethyl Benzylidenemalonate. *Russian J. of Organic Chemistry*, 43(2), 249–255. doi: 10.1134/S1070428007020169.
 - Rahmati Abbas (2011). A region- and stereoselective three-components synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives under solvent-free conditions / Rahmati Abbas. *Chem. Papers*, 65(4), 536–541.
 - Demchenko, A. M., Yanchenko, V. A., Kisly, V. V., & Lozinskii, M. O. (2005). Use of Tetramethylthiuram Disulfide in Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 41(5), 25–28.
 - Knysh, E. G. (1987). *Sintez, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svoystva N- i S zameshchennykh 1,2,4-triazola* (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, physicochemical and biological properties of N- and S-substituted 1,2,4-triazole. Dr. farm. sci. diss.]. Kharkov. [in Ukrainian].
 - Panasenko, O. I. (2005). *Sintez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biologichni vlastyvosti amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, transformation, physical and chemical properties and amino 1,2,4-triazoles tiopokhidnyh. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Mazur, L., Koziol, A. E., Modzelewska-Banachiewicz, B., Ucherek, M., Zimecki, M., & Artym, J. (2011). 2-(4-Phenyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)cyclohexanecarboxylic Acid and Its DMSO Solvate: Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity. *J. Chem. Crystallogr*, 41, 880–885. doi: 10.1007/s10870-011-0017-7.
 - Zubatyyuk R. I., Shishkina S. V., Kucherenco L. I., Mazur, I. A., & Shishkin, O. V. (2008). Crystal, molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid. *Struct Chem*, 19, 407–412. doi: 10.1007/s11224-008-9295-x.

Відомості про автора:

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Сведения об авторе:

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. физикоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Information about the author:

Kaplaushenko A.G., Dr.hab., Associate Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Надійшла в редакцію 24.10.2014 р.



Про рідкі лікарські форми антисептичної дії

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: антисептики, флуорени, лікарські форми.

Розроблення і впровадження у медичну практику ефективних рідких лікарських засобів антисептичної дії на основі нових субстанцій та їх комбінацій є актуальним завданням сучасної фармацевтичної й медичної науки. З метою вивчення сучасних рідких лікарських засобів антисептичної дії здійснили огляд нормативно-директивних документів МОЗ України, Державного формуляра лікарських засобів, а також інших джерел фахової інформації. Встановили, що антисептичні й дезінфікуючі засоби за хімічною будовою поділяють на неорганічні та органічні сполуки. Навели опис окремих засобів, механізм їхньої дії, галузь, показання до застосування, обмеження при призначенні. Відзначили, що перспективним є пошук субстанцій широкого спектра дії серед похідних флуорену. Це свідчить про перспективність створення рідких фармацевтичних композицій на їхній основі для лікування інфекційних захворювань шкіри.

О жидких лекарственных формах антисептического действия

О.И. Михалык

Разработка и внедрение в медицинскую практику эффективных жидких лекарственных средств антисептического действия на основе новых субстанций и их новых комбинаций – актуальная задача современной фармацевтической и медицинской науки. С целью изучения современных жидких лекарственных средств антисептического действия провели обзор нормативно-директивных документов МЗ Украины, Государственного формуляра лекарственных средств, а также других источников специализированной информации. Установили, что антисептические и дезинфицирующие средства по химическому строению разделяют на неорганические и органические соединения. Описаны некоторые средства, механизм их действия, сфера, показания к применению, ограничения при назначении. Отмечено, что перспективен поиск субстанций широкого спектра действия среди производных флуорена. Это свидетельствует о перспективности создания жидких фармацевтических композиций на их основе для лечения инфекционных заболеваний кожи.

Ключевые слова: антисептики, флуорены, жидкие лекарственные формы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 107–114

Liquid dosage forms with antibacterial activity

О. І. Михалык

Aim. The development and implementation of effective liquid medicines with antiseptic action on the basis of new substances and their complex combinations into medical practice is an important task of modern pharmaceutical and medical science. The Ministry of Health of Ukraine regulatory policy instruments, of the drugs State formulary, as well as other sources of specialized information has been reviewed in order to study modern liquid medicines with antiseptic action.

Methods and results. It has been found that antiseptics and disinfectants divided into inorganic and organic compounds according to their chemical structure. Some tools, their mechanism of action, scope, indications, limitations in the appointment have been described. It has been noted that the search of broad spectrum substances among derivatives of fluorene is the prospect direction.

Conclusion. This demonstrates the prospect of producing liquid pharmaceutical compositions for the treatment of infectious diseases of the skin based on mentioned compounds.

Key words: Anti-Infective Agents, Fluorenes, Local Dosage Forms.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 107–114

Антисептики характеризуються широким спектром протибактерійної дії, активні *in vivo*, діють у кислому і лужному середовищах, добре розчиняються, мають достатню поверхневу активність, хімічно стійкі. Препарати не спричиняють місцевої подразнювальної дії, сенсibilізації, не порушують фаз загоєння ран, не викликають корозії медичних інструментів. Ці засоби не повинні абсорбуватись у кров у значній кількості, а у випадку абсорбції не мають викликатися тяжких побічних реакцій. Обов'язкова умова – нешкідливість для макроорганізму [1,4].

Мета роботи

Вивчення сучасних рідких лікарських засобів антисептичної дії у нормативно-директивних документах МОЗ України, Державному формулярі лікарських засобів

і висвітлення актуальності створення рідких лікарських форм на основі нових субстанцій.

Матеріали і методи дослідження

Антисептичні препарати протимікробної дії використовують у всіх галузях практичної медицини. У «Національному переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів і виробів медичного призначення» за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією протимікробним препаратам присвоєні коди G01AX, J01CA, J01FA, J01GB, J01KA; антисептичним препаратам – код D10AE [6].

У компендіумах до 2000 р. у розділі антисептичних засобів наводили препарати борної кислоти, етилового спирту, перекису водню, діамантового зеленого, як найефективніші – препарати йоду [2,3].

Результати та їх обговорення

Антисептичні й дезінфікуючі засоби за хімічною будовою поділяють на неорганічні (галогени і галогеновмісні речовини, окисники, кислоти, луги, сполуки важких металів) й органічні сполуки (аліфатичного ряду: альдегіди, спирти, детергенти (поверхнево-активні речовини); ароматичного ряду: похідні фенолу (дъоготь березовий, що містить фенол, толуол, ксилол, смоли тощо), сполуки нітрофурану, оксихіноліну, барвники, антибіотики для зовнішнього застосування (мікроцид, новоіманін, граміцидин)) (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація антисептичних і дезінфікуючих засобів

Класифікація лікарських засобів антисептичної і дезінфікуючої дії		Класи сполук
I	Неорганічні сполуки	галогени і галогеновмісні речовини, окисники, кислоти, луги, сполуки важких металів
II	Органічні сполуки аліфатичного ряду	альдегіди, спирти, детергенти (поверхнево-активні речовини)
III	Органічні сполуки ароматичного ряду	похідні фенолу (дъоготь березовий)
IV	Органічні сполуки гетероциклічного ряду	нітрофурану, оксихіноліну, барвники
V	Антибіотики для зовнішнього застосування	мікроцид, новоіманін, граміцидин

Серед галогенів особливо вирізняються препарати йоду, що містять елементарний йод. При кімнатній температурі йод леткий і легко сублімує, розчиняється у спирті (1:7). Розчинність йоду у воді сильно підвищується за наявності іонів йоду внаслідок утворення жовто-бурих комплексних іонів ($I^- + I_2 \rightarrow I_3^-$). Спектр протимікробної дії препаратів йоду широкий, феноловий коефіцієнт становить 180–230 [5,8,9].

Препарати йоду. Розчин йоду спиртовий призначають зовнішньо як антисептичний, подразнювальний, відволікаючий засіб при запальних та інших захворюваннях шкіри та слизових оболонок.

Йодонат – антисептик для знезаражування шкіри операційного поля та замітник розчину йоду спиртового.

Розчин Люголя містить йод, калію йодид, гліцерин. Призначають для змащування слизових оболонок ротової частини горла.

У сучасній медичній практиці важливе місце посідають фармацевтичні композиції з йодом у молекулах полімерних сполук (табл. 2).

Введення йоду в молекули полімерних сполук дає змогу зберегти широкий спектр протимікробної, фунгіцидної, протівірусної дії, нейтралізувати токсичність при введенні в організм вищих тварин і людини [7,10].

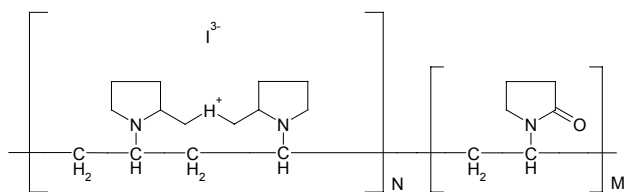
Йодинол містить йод, калію йодид, полівініловий спирт. За даними фахової літератури, препарат однаково діє *in vitro* та *in vivo*. Його призначають зовнішньо в оториноларингології та дерматології.

Йодопірон містить йод, калію йодид і полівінілпіролідон. Останній використовують як абсорбент або утримувач ліків, щоб запобігати їх швидкому поширенню (при місцевій анестезії) чи швидкому виведенню з організму.

Йодопірон використовують також зовнішньо для оброблення рук хірурга, операційного поля та для лікування гнійних ран.

Йодовідон – низькомолекулярний полівінілпіролідон, полімер із мол. м. $12\ 600 \pm 2700$ чи 8000 ± 2000 , містить йод і полівінілпіролідон. Діє бактерицидно на кишкову паличку, золотистий стафілокок, протей. Препарат призначають для лікування опікових та інших ран.

Новий препарат Повідон-йод – це комплекс йоду з полівінілпіролідонном.



Повідон-йод

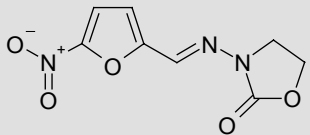
Повідон-йод застосовують в акушерстві та гінекології для лікування генералізованого та хронічного вагініту змішаної інфекції (*Gardnellenella vaginalis*, трихомонадні, грибні інфекції); вагінальних інфекцій, що виникли після терапії протибактерійними або стероїдними препаратами, а також як профілактичний засіб перед хірургічними операціями та/або діагностичними процедурами.

Таблиця 2

Йод у молекулах полімерних сполук

Препарати йоду	Склад	Показання до застосування
Йодинол	йод, калію йодид, полівініловий спирт	зовнішньо в оториноларингології та дерматології
Йодопірон	йод, калію йодид, полівінілпіролідон	для оброблення рук хірурга, операційного поля, для лікування гнійних ран
Йодовідон	йод, полівінілпіролідон	для лікування опікових та інших ран
Повідон-йод	комплекс йоду з полівінілпіролідонном	для лікування вагінальних інфекцій
Йоддицирин	йод, димексид, гліцерин	для лікування гнійно-інфекційних уражень шкіри, слизових і серозних оболонок

Рідкі лікарські засоби на основі 5-нітрофурану

Назва	Склад	Застосування
Похідні 5-нітрофурану		
Фурацилін (семікарбазон 5-нітрофурфурол)	водний розчин 1:5000	для лікування гнійних ран, пролежнів, опіків, хвороб очей
Фурацилін	спиртовий розчин 1:1500	для лікування хронічних гнійних отитів, інших гнійних процесів
 Фуразолідон		
Фуразолідон 3-(5-нітро-2-фураніл)-метилен)- 2-оксазолідинон	розчин 1:25000	при опіках, інфекційних ураженнях шкіри
Фармацевтичні композиції на основі 5-нітрофурану		
Фурапласт	Фурацилін, диметилфталат, перхлорвінілова смола, ацетон, хлороформ	для лікування ран
Ліфузоль (аерозоль)	Фурацилін, лінетол, перхлорвінілова смола, ацетон, хладон	для захисту ран від зовнішньої інфекції

Відома фармацевтична несумісність препаратів йоду з етерними оліями, розчинами аміаку, білої осадженої ртуті (з утворенням гримучої суміші); лужне чи кисле середовище, наявність жиру, гною, крові послаблює антисептичну активність; зменшує гіпотиреоїдну і струмогенну дію препаратів літію.

За Державним формуляром лікарських засобів, велику групу препаратів становлять похідні 5-нітрофурану (табл. 3).

Спектр протимікробної дії Фурациліну і Фуразолідону охоплює грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми (стафілококи, стрептококи, збудники дизентерії, газової гангрені тощо). Фурацилін не подразнює тканини, сприяє розвитку грануляцій. У вигляді водного розчину застосовують для лікування гнійних ран, пролежнів, виразкових уражень, опіків II та III ступенів, епіем плеври, скрофульозних хвороб очей, кон'юнктивітів. Препарат у вигляді спиртового розчину застосовують для лікування хронічних гнійних отитів, інших гнійних процесів.

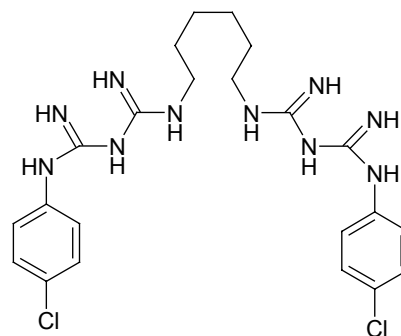
Фуразолідон гірше розчиняється у воді в порівнянні з фурациліном, активніше діє на грамнегативні мікроорганізми, лямблії, трихомонади. Слабше діє на збудники гнійної та газової інфекції. Розчин Фуразолідону (1 : 25000) застосовують при опіках, для зрошень, вологих пов'язок.

Комбінований препарат Фурапласт використовують для лікування ран. Препарат утворює плівку на поверхні рани і сприяє швидкому загоєнню.

Ліфузоль у вигляді аерозолу використовують для захисту ран від зовнішньої інфекції [7,8,10].

До найефективніших антисептиків належать поверх-

нево-активні речовини, механізм дії яких ґрунтується на дифільній структурі молекули й здатності до руйнівного впливу на оболонки прокариот. Препарати цього класу мають широкий спектр протимікробної дії, що охоплює грампозитивні й грамнегативні бактерії, гриби-дерматофіти, дріжджоподібні гриби, найпростіші, хламідії та навіть складні віруси (збудники гепатиту, ВІЛ). Резистентність мікроорганізмів до цих препаратів формується повільно [14].



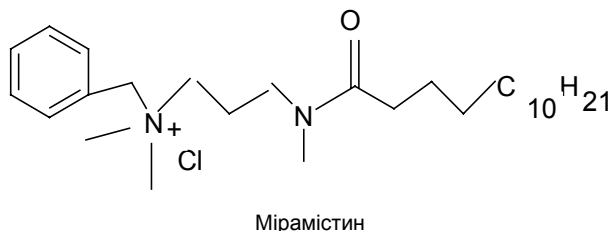
Хлоргексидин

Хлоргексидину біглюконат (*N,N'*-біс (4-хлорфеніл)-3,12-диіміно-2,4,11,13-тетраазатетрадекан-діімідамід; 0,05% розчин) застосовують у випадку гнійно-септичних процесів, дезінфекції опікових поверхонь і операційних ран, промиванні сечового міхура.

Показаннями до застосування антисептичних препаратів є гнійна хірургічна патологія, мікробні та грибкові ураження шкіри в комбустіології, для лікування запальних процесів у стоматологічній, отоларингологічній, урологічній та акушерсько-гінекологічній практиці [7,10].

Серед новіших препаратів із широким колом показань до застосування вирізняють Мірамістин – бензилдиметил-[3-міристоїл-аміно]-пропіл]-амонію хлорид моногідрат. Його розчин для зовнішнього застосування, 0,1 мг/мл по 50 мл у флаконах №1 застосовують з уретральною насадкою. Механізм дії мірамістину полягає у прямій гідрофобній взаємодії молекули з ліпідами мембран мікроорганізмів, що призводить до їх фрагментації, зміни ферментної активності мікробної клітини, пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів і цитолізу.

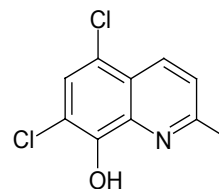
Мірамістин виявляє виражені протимікробні властивості щодо грампозитивних і грамнегативних, аеробних та анаеробних, споротвірних і аспорогенних бактерій у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, а також госпітальних штамів. Виявляє протигрибкову дію щодо аскоміцетів роду *Aspergillus* і роду *Penicillium*, дріжджових (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis gabrata*) і дріжджоподібних (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*) грибів, дерматофітів (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*), а також щодо інших патогенних грибів у вигляді монокультур та мікробних асоціацій. Під дією мірамістину знижується стійкість мікроорганізмів до антибіотиків [12].



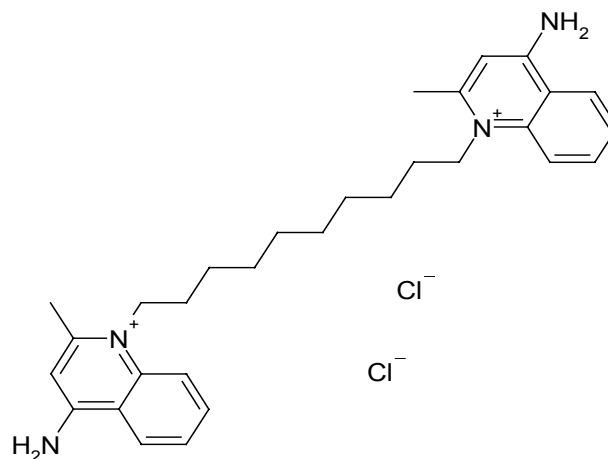
Декасан – 0,02% розчин декаметоксину, ізотонований натрію хлоридом, виявляє протибактерійні, противірусні, десенсибілізуючі та протизапальні властивості [11].

Механізм протибактерійної дії полягає у підвищенні проникності мікробних клітин і їх деструкції, інактивації екзотоксину, пригніченні синтезу білка мікроорганізмів. Механізм противірусної дії Декасану як поверхнево-активної речовини проявляється у втручанні в ранні етапи взаємодії вірусу із клітиною, що гальмує репродукцію вірусів. За даними досліджень, оброблення

вірусовмісного матеріалу декаметоксином у 100 разів знижує репродукцію вірусів грипу людини. Вірулоцидно діє на позаклітинні форми вірусу грипу. Встановлено, що чутливим до декаметоксину є вірус грипу людини А (серопідтип H1N1) (табл. 4).



5,7-дихлор-2-метил-8-хінолінол
Хлорхінальдол



1,1'-(1,10-деканділ)-біс-[4-аміно-2-метилхіноліну]-дихлорид
Декваліній

До групи акридину належить відомий Етакридину лактат (син. Риванол), який застосовують у вигляді різних лікарських форм як профілактичний і лікувальний антисептичний засіб у хірургії, гінекології, урології, офтальмології, дерматології і отоларингології. Ефективний для лікування інфекційних процесів, котрі спричинені коками, особливо стрептококами [7,14].

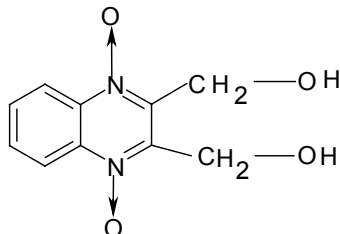


Таблиця 4

Антисептики на основі похідних хіноліну

Назва	Склад	Застосування
Декасан 1,10-декамтилен-біс-(N,N-диметилмент-оксикарбоніл-метил)-амонію дихлорид	0,02% розчин декаметоксину, ізотонований натрію хлоридом	гнійна хірургічна патологія, мікробні та грибові ураження шкіри в комбустіології, для лікування запальних процесів у стоматологічній, отоларингологічній, урологічній та акушерсько-гінекологічній практиці
Мірамістин бензилдиметил-[3-міристоїл-аміно]-пропіл]-амонію хлорид моногідрат	0,01% розчин	гнійна хірургічна патологія, комбустіологія, стоматологія, отоларингологія, урологія акушерсько-гінекологічна практика

Похідний хіноксаліну діоксидин (2,3-біс-(гідроксиметил)-хіноксалін-N,N'-діоксид) є субстанцією протибактерійної дії. Препарат ефективний при інфекціях, що викликані вульгарним протеєм, синьогнійною паличкою, паличкою дизентерії, сальмонелами, стафілококами, стрептококами, патогенними анаеробами, діє на штами бактерій, які стійкі до інших хіміотерапевтичних препаратів. Застосовують для лікування важких форм гнійної бактерійної інфекції і ранової газової інфекції.



2,3-біс-(гідроксиметил)-хіноксалін-N,N'-діоксид
Діоксидин

Комбінований лікарський препарат Діоксизоль-Дарниця застосовують місцево. Він містить діоксидин (1,2%), лідокаїн (6%), проксанол 268, 1,2-пропіленгліколь і воду очищену. Діоксизоль має сильну анестезуючу і помірну гіперосмолярну дію, знімає перифокальне запалення рани, стимулює процеси репарації й активність фагоцитів у рані (табл. 5).

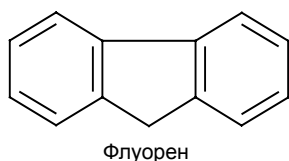
Таблиця 5

Препарати на основі акридину і хіноксаліну

Назва	Склад	Застосування
Етакридину лактат (син. Риванол)	0,05–0,20% розчини	застосовують зовнішньо при ураженні шкіри, слизових оболонок порожнини рота, горла, гортані, носа й очей
Діоксизоль-Дарниця	діоксидин 1,2%, лідокаїн 6%, проксанол 268, 1,2-пропілен-гліколь і вода очищена	лікування інфекційних ран різної локалізації та походження, терапія опіків, автодермопластика

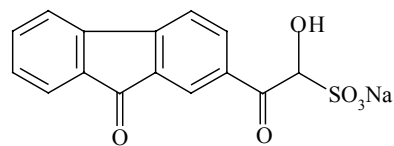
Застосовують для лікування інфекційних ран різної локалізації і походження: рани після хірургічної дезінфекції гнійних осередків, кульги кінцівок після ампутації, трофічні рани, пролежні, післяопераційні гнійні рани, абсцеси різної етіології, парапроктит, терапія опіків II–IV ступенів, гострого і хронічного остеомієліту, профілактика гнійно-запальних ускладнень після різних пластичних операцій, підготовка поверхні рани до автодермопластики.

З 2000 р. у медичній практиці використовують новий клас ліків – похідні флуорену (трициклического ароматичного ядра). До похідних флуорену належать відомі противірусні препарати Флореналь і Аміксин [15,18].



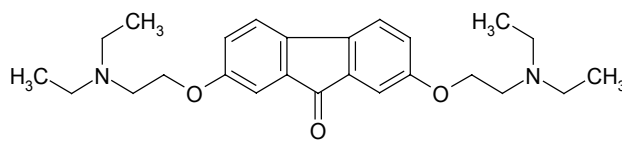
Флуорен

Флореналь – бісульфітна сполука 2-флуоренонілглюк-салью, що нейтралізує дію Herpes simplex, Herpes zoster і застосовується в офтальмології для лікування вірусних захворювань очей.



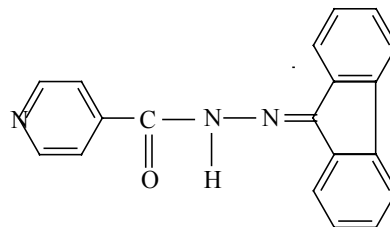
Флореналь

Аміксин (син. Тилорон, 2,7-біс-[2-діетиламіноетокси]-флуоренону-9 дигідрохлорид) – низькомолекулярний індуктор ендogenous інтерферону, противірусний засіб та імуномодулятор, ефективний проти всіх збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).



Аміксин

Пошук серед флуоренів високоєфективних субстанцій широкого спектра дії призвів до створення Флуоренізиду (N-9-флуореніліден-N'-ізонікотиногідрозиду) – препарату протимікробної, протитуберкульозної, антихламідійної, імуномодельючої, антиоксидантної, гепатопротекторної, протизапальної, противірусної дії [16,18].



Флуоренізид

Противірусна дія Флуоренізиду вивчена *in vitro* та *in ovo* щодо вірусу грипу птиці (ВГП) типу Росток/34 (H7N1) та вірусу хвороби Ньюкасл (ВХН).

Найближчим аналогом Флуоренізиду за дією та структурою є Аміксин, котрий відрізняється фармакологічними властивостями. Показники противірусної дії Флуоренізиду на репродукцію вірусу грипу птахів у системах *in vitro* та *in ovo* перевищують такі для аміксину [17,20].

Препарати, що містять димексид. У фармацевтичній і медичній практиці здавна використовують димексид (ДМСО) як розчинник і лікарський засіб. Встановлено, що розчин диметилсульфоксиду (від 20% до 40%) гальмує ріст більшості мікроорганізмів, діє бактерицидно і фунгіцидно. Димексид має цінні біологічні і фармакологічні властивості, є транспортером багатьох лікарських засобів, швидко проникає через тканини організму і біологічні мембрани, не ушкоджуючи їх, що дає можливість комбінувати його з іншими нерозчинними субстанціями в нових фармацевтичних композиціях [13,19] (табл. 6).

Таблиця 6

Нові препарати, що містять димексид

Препарати йоду	Склад	Показання до застосування
Йоддицирин	йод, димексид, гліцерин	для лікування гнійно-інфекційних уражень шкіри, слизових і серозних оболонок
2% суспензія Флумексиду	флуренізид, димексид, вода	для лікування гнійно-запальних уражень шкіри
1% Флупетсаль	флуренізид, димексид, спирт етиловий 96%	для місцевого знезаражування, лікування гнійних і запальних процесів, лікування отодектозів
Флулосьйон	флуренізид 1,5 г орнідазол 2,0 г саліцилова кислота 1,0 г цинку сульфат (син. цинктерал) 1,24 г ізатизон 5,0 мл гепарин 5,0 мл димексид 5,0 мл анестезин 6,8–9,4 етиловий спирт 50% 100 мл	для зовнішнього застосування у комплексній терапії розацеазної та вугрової хвороб, асоційованих із паразитуванням кліщів-демодецидів

У медичній практиці використовують сучасний ефективний препарат Йоддицирин протимікробної та противірусної дії. До його складу входять йод, димексид і гліцерин (табл. 6). Йоддицирин виявляє знеболювальну, дегідратаційну, антиоксидантну та мембраностабілізаційну дії. Розбавлений фізіологічним розчином у співвідношенні 1:3 Йоддицирин вводять краплинно під час лікування плевриту і перитоніту. Застосовують для лікування гнійно-інфекційних уражень шкіри, слизових і серозних оболонок [10,14].

Створені нові рідкі лікарські засоби на основі флуренізиду для лікування інфекційних захворювань шкіри: Флумексид (2% суспензія флуренізиду в 30% водному розчині димексиду), антисептичний розчин 1% Флупетсаль, рідкий протидемодецидний засіб Флулосьйон (табл. 6).

У Флумексиді (2% водно-димексидній суспензії) поєднані протибактерійні властивості флуренізиду з про-

тимікробною, протизапальною і знеболювальною дією димексиду. Флумексид діє на стафілококи, стрептококи, кишкову паличку, сприяє очищенню і загоєнню ран у разі гнійно-запальних уражень шкіри (епідермісу та власне дерми) [17,21–23].

Нова рідка лікарська форма 1% Флупетсаль належить до ліків для місцевого знезаражування та лікування гнійних і запальних процесів. Цей антисептичний розчин рекомендований до застосування у хірургії, стоматології, оториноларингології, ревматології для лікування суглобового синдрому у хворих на реактивні хламідій-асоційовані артрити. Розчин повноцінно всмоктується шляхом прямої дифузії, забезпечує протимікробну, протизапальну, імуномодулювальну та антиоксидантну дії, не викликає алергічних і подразнювальних ефектів [24–26].

1% Флупетсаль апробований для лікування отодектозів – уражень зовнішнього вуха, що спричинені укусами кліщів [27].

Флулосьйон – багатокомпонентний рідкий лікарський засіб, в якому активно діючою речовиною є флуренізид. Розчин має протидемодецидну, протимікробну, противірусну, імуномодулюючу й антиоксидантну дії [28].

Висновки

Сучасні рідкі лікарські засоби антисептичної дії широко застосовують у всіх галузях практичної медицини.

Поширеними є препарати йоду, що містять елементарний йод, адже спектр їхньої протимікробної дії дуже широкий.

Велику групу препаратів становлять похідні 5-нітрофурану, спектр їхньої протимікробної дії охоплює грам-позитивні й грамнегативні мікроорганізми.

До найефективніших антисептиків належать поверхнево-активні речовини, механізм дії яких ґрунтується на дифільній структурі молекули та здатності до руйнівного впливу на оболонки прокариот (Хлоргексидину біглюконат).

Флуорени – новий клас ліків протимікробної, протизапальної, імуномодулюючої та противірусної дії. Пошук нових високоефективних субстанцій широкого спектра дії серед похідних флуорену є перспективним. Актуальним є створення на основі субстанції флуренізиду рідких фармацевтичних композицій для лікування інфекційних захворювань шкіри.

Список літератури

- Красильников А.П. Справочник по антисептике / А.П. Красильников. – Минск : Вышш. шк., 1995. – 367 с.
- Компендиум 2000/2001 – Лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К. : Моріон, 2000.
- Компендиум 2006 – Лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К. : Моріон, 2006. – 2270 с.
- Закон України «Про лікарські засоби» // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – №22. – Ст. 86.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 531 с.
- Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення» від 29.03.2006 р. № 400. – Київ.
- Палій Г.К. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Г.К. Палій. – К. : Здоров'я, 2004. – 201 с.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М.Д. Машковский. – М., 2012 – Т. 1. – 32 с.
- Ковальчук В.П. Характеристика арсеналу антисептичних засобів, зареєстрованих в Україні / В.П. Ковальчук // Biomedical and biosocial anthropology. – 2006. – №6. – С. 71–76.

10. Мороз В.М. Досягнення та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів / В.М. Мороз, Г.К. Палій, Ю.Л. Волянський // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2000. – №2. – С. 260–264.
11. Інструкція до медичного застосування препарату Декасан (Dekasan) : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.11.2006 р. №743. Реєстраційне посвідчення № Р.12.01/04161 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://uf.ua/products/Dekasan>.
12. Інструкція до медичного застосування препарату Мірамістин : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 р. №620. Реєстраційне посвідчення № UA/0012/01/01 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://health.mail.ru/drug/Miramistin>.
13. Інструкція до медичного застосування препарату Димексид : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.05.2006 р. №309. Реєстраційне посвідчення №UA/8935/01/01 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://ru.wikipedia.org/wiki/ Диметилсульфоксид](https://ru.wikipedia.org/wiki/Диметилсульфоксид).
14. Рибачук В.Д. Актуальність розробки нових препаратів для лікування алергічних дерматозів / В.Д. Рибачук, Д.В. Рибачук, І.А. Єгоров // Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України». – Х. : Вид. НФаУ, 2005. – С. 283.
15. Михалик О.І. Сучасні лікарські засоби для хіміотерапії вірусних інфекцій : посібник / О.І. Михалик ; за ред. д.фарм.н., проф. Л.І. Петрух. – Львів, 2013. – 180 с.
16. Петрух Л.І. Актуальність створення і впровадження у промислове виробництво нових лікарських засобів. Збірник описів винаходів / Л.І. Петрух. – Львів : ЛьвЦНТЕІ, 2003. – 198 с.
17. Біологічна доступність флуореніду / Л.І. Петрух, О.І. Михалик, О.В. Пронюк, Н.І. Михайлюк // Тези доп. IX Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ), м. Луганськ, 19–22 серпня 2002 р. – Луганськ, 2002. – С. 467–468.
18. Петрух Л.І. Флуорени як туберкулостатики. Флуоренід: мікробіологічні, фармакологічні та клінічні аспекти : монографія / Л.І. Петрух. – Львів, 2008. – 469 с.
19. Даниленко М.В. Клиническое применение димексид / М.В. Даниленко, Н.М. Туркевич. – К. : Здоров'я, 1976. – 112 с.
20. Патент України на винахід № 81084 /UA/ Застосування N-(9-флуоренілден)-N'-ізонікотиногідрозиду (Флуореніду) як антивірусного засобу щодо РНК-геномних вірусів / Л.І. Петрух, О.І. Михалик, Р.Б. Павлій, І.К. Авдосьєва; опубл. 25.06.2008 // Бюл. №12.
21. Клінічні аспекти вивчення флумексиду / Л.І. Петрух, М.М. Мриглоцький, Б.Т. Білінський, А.І. Кравець / Матер. Всеукр. науково-практ. конф. «Фармація ХХІ століття». – Х., 2002. – С. 177–178.
22. Патент України на винахід № 62220/UA/ Спосіб лікування псоріазу / О.В. Буянова, Л.І. Петрух, С.М. Гринюк. – опубл. 31.01.2003 // Бюл. №12.
23. Якубович Г.М. Флуоренід як новий імуномодулятор в лікуванні хворих на активні форми сифілісу / Г.М. Якубович // Дерматовенерологія, косметологія, сексopatологія. – 1999. – №2. – С. 120–122.
24. Кіцера О. Клінічна оториноларингологія : монографія / О. Кіцера. – Л., 1996. – 420 с.
25. Патент України № 67138/UA/. Спосіб лікування хворих на реактивний хламідіе-асоційований артрит / Р.К. Жураєв, О.О. Абрагамович, Л.І. Петрух, І.О. Винник-Жураєва, О.І. Михалик. – опубл. 15.06.2004 // Бюл. №6.
26. Патент України № 275600/UA/ Антисептичний засіб / Л.І. Петрух, О.І. Михалик. – опубл. 15.05.2006 // Бюл. №5.
27. Патент України на винахід №82787/UA/ Застосування фармацевтичної композиції для лікування хронічного отодектозу / Л.І. Петрух, Л.Л. Островська, О.І. Михалик, Я.З. Островський. – опубл. 12.05.2008 // Бюл. №9.
28. Патент на корисну модель №24863 /UA/Протидемодидний, протимікробний, противірусний, антиоксидантний та імуномодулювальний засіб «флулосьйон» / Л.Є. Абрагамович. – опубл. 10.07.2007 // Бюл. №10.

References

1. Krasil'nikov, A. P. (1995). *Spravochnik po antiseptike [Handbook of antiseptic]*. Minsk: Vysshaya shkola. [in Belarus].
2. Kovalenko, V. N., & Vyktorova, A. P. (Eds.) (2000) *Kompndium: Lekarstvennye preparaty [Compendium: Pharmaceuticals Preparations]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
3. Kovalenko, V. N., & Vyktorova, A. P. (Eds.) (2006) *Kompndium: Lekarstvennye preparaty [Compendium: Pharmaceuticals Preparations]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
4. (1996) *Zakon Ukrayiny «Pro likarski zasoby» [The Law of Ukraine «On Medicines»]*. *Vidomosti Verkhovnoi Rady*, 22, 86. [in Ukrainian].
5. (2001) *Derzhavna farmakopeya Ukrayiny [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv [in Ukrainian].
6. *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrayiny Pro zatverdzhennia Natsionalnoho pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv i vyrobiv medychnoho pryznachennia: pryiniata 29 bereznia 2006 roku №400 [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from March 29 2006 №400]*. Kyiv [in Ukrainian].
7. Palii, H. K. (2004) *Antyseptyky v profilaktytsi i likuvanni infektsiy [Antiseptics in the prevention and treatment of infections]*. Kyiv: Zdorovia [in Ukrainian].
8. Mashkovskij, M. D. (2012) *Lekarstvennye sredstva [The medicaments]*. (Vol. 2). Moscow: Novaia volna. [in Russian].
9. Kovalchuk, V. P. (2006) *Kharakterystyka arsenalu antyseptychnykh zasobiv, zareyestrovanykh v Ukrayini [Characteristics arsenal of antiseptic products registered in Ukraine]*. *Biomedical and biosocial anthropology*, 6, 71–76 [in Ukrainian].
10. Moroz, V. M., Palii, H. K., & Volianskyi, Yu. L. (2000) *Dosyahnennya ta stratehiya doslidzhennya novykh vitchyznyanykh likars'kykh antyseptychnykh preparativ [Achievements and strategy research of new home medical antiseptic drugs]*. *Visnyk Vinnytskoho derzhavnoho medychnoho universytetu*, 2, 260–264 [in Ukrainian].
11. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Instruksiiia do medychnoho zastosuвання preparatu Dekasan vid 10 lystopada 2006 roku №743 [Instructions for medical use of the drug Dekasan (Dekasanum) from November 10 2006 №743]*. Retrieved from [http://uf.ua/products/ Dekasan](http://uf.ua/products/Dekasan) [in Ukrainian].
12. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Instruksiiia do medychnoho zastosuвання preparatu Miramistin vid 3 lystopada 2008 roku №620 [Instructions for medical use of the drug Miramistin (Miramistinum) from November 3 2008 №620]*. Retrieved from [http://health.mail.ru/drug/ Miramistin](http://health.mail.ru/drug/Miramistin) [in Ukrainian].
13. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy Instruksiiia do medychnoho zastosuвання preparatu Dymetylsul'foksyd vid 23 travnia 2006 roku №309 [Instructions for medical use of the drug Dimethyl sulfoxide from May 23 2006 №309]*. Retrieved from [https://ru.wikipedia.org/wiki/ Dimethyl sulfoxide](https://ru.wikipedia.org/wiki/Dimethyl_sulfoxide) [in Ukrainian].
14. Rybachuk, V. D., Rybachuk, D. V., & Yehorov, I. A. (2005) *Aktualnist rozrobky novykh preparativ dlia likuvannia alerhichnykh dermatoziv [The urgency of developing new drugs for the treatment of allergic dermatoses]*. *Dosiahennia*

- ta perspektyvy rozvytku farmatsevychnoi haluzi Ukrainy. Proceedings of the 6th National Congress of Pharmacists Ukraine. Kharkiv. [in Ukrainian].*
15. Mykhalyk, O. I. (2013). *Suchasni likarski zasoby dlia khimioterapii virusnykh infektsii [Modern medicines for viral infections hemioterapii]*. Lviv [in Ukrainian].
 16. Petrukh, L. I. (2003). *Aktualnist stvorennia i vprovadzhennia u promyslove vyrobnytstvo novykh likarskykh zasobiv. Zbirnyk opysiv vynakhodiv [The relevance of the creation and implementation to production of new drugs. Collection descriptions of inventions]*. Lviv: LTsNTEI [in Ukrainian].
 17. Petrukh, L. I., Mykhalyk, O. I., Pronyuk, O. V., & Mykhaylyuk, N. I. (2002) *Biolohichna dostupnist flurenizydu [Bioavailability Flurenizyde]*. Abstracts of Papers of the 9th Congress of the World Federation of Ukrainian Medical Associations (WFUMA), (pp. 467–468). Luhansk [in Ukrainian].
 18. Petrukh, L. I. (2008) *Fluoreny yak tuberkulostatyky. Flurenizyd: mikrobiolohichni, farmakolohichni ta klinichni aspekty [Fluorene as tuberkulostatyky. Flurenizyd: mikrobiolohichni, farmakolohichni and clinical aspects]*. Lviv [in Ukrainian].
 19. Danilenko, M. V., & Turkevich, N. M. (1976). *Klinicheskoe primenenie Dimeksida [Clinical application Dimexidum]*. Kyiv: Zdorov'ya [in Ukrainian].
 20. Petrukh, L. I., Mykhalyk, O. I., Pavlii, R. B., & Avdosieva, I. K. (patentee) Pat. 81084. *Zastosuvannya N-(9-fluoreniliden)-N'-izonikotynohidrazidu (Flurenizydu) yak antyvirusnoho zasobu shchodo RNK-genomnykh virusiv. [The use of N-(9-fluoreniliden)-N'-izonikotyno-hidrazidu (Flurenizydu) as antiviral agents with respect to RNA viruses renomnyh]*; opubl. 25.06.2008. *Biul.*, 12. [in Ukrainian].
 21. Petrukh, L. I., Mryhlotskyi, M. M., Bilynskyi, B. T. & Kravets, A. I. (2002) *Klinichni aspekty vyvchennia flumeksydu. [The clinical aspects of the study flumeksydu]*. *Farmatsiia XXI stolittia*. Proceedings of the All-Ukrainain Scientific and Practical Conference, (pp. 177–178). Kharkiv [in Ukrainian].
 22. Buianova, O. V., Petrukh, L. I., & Hryniuk, S. M. (patentee) Pat. 62220. *Sposib likuvannya psoriazu [A method of treating psoriasis]*; – opubl. 31.01.2003. *Byul.*, 12. [in Ukrainian].
 23. Yakubovych, H. M. (1999). *Flurenizyd yak novyi imunomodulator v likuvanni khvorykh na aktyvni formy syfilisu. [Flurenizyd as a new immunomodulator in the treatment of patients with active syphilis]*. *Dermatovenerolohiia, kosmetolohiia, seksopatolohiia*, 2, 120–122 [in Ukrainian].
 24. Kitsera, O. (1996). *Klinichna otorynolarynholohiia [Clinical Otorhinolaryngology]*. Lviv [in Ukrainian].
 25. Zhuraiev, R. K., Abrahamovych, O. O., Petrukh, L. I., Vynnyk-Zhuraieva, I. O., & Mykhalyk, O. I. (patentee) Pat. 67138. *Sposib likuvannya khvorykh na reaktyvnyy khlamidiyeasotsiyovanyy artryt [Method for the treatment of patients with reactive arthritis hlamidiyeasotsiyovanyy]*. opubl. 15.06.2004. *Biul.*, 6. [in Ukrainian].
 26. Petrukh, L. I., & Mykhalyk, O. I. (patentee) Pat. 275600. *Antyseptychnyy zasib [Antiseptic]*. opubl. 15.05.2006. *Biul.*, 5 [in Ukrainian].
 27. Petrukh, L. I., Ostrovska, L. L., Mykhalyk, O. I., & Ostrovskyi, Ya. Z. (patentee) Pat. 82787. *Zastosuvannya farmatsevychnoyi kompozytsiyi dlya likuvannya khronichnoho otodektozu [The use of a pharmaceutical composition for the treatment of chronic otodektozu]*. opubl. 12.05.2008. *Biul.*, 9. [in Ukrainian].
 28. Abrahamovych, L. Ye. (patentee) Pat. 24863. *Protydemodytsydney, protymikrobnyy, protyvirusnyy, antyoksydantnyy ta imunomodulyval'nyy zasib «flulos'yon» [Protidemoditsidny, protimikrobny, protivirusny, antioxydant that imunomodulyvalny zasib «flulosyon»]*. opubl. 10.07.2007. *Biul.*, 10 [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Михалик О.І., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, E-mail: petruchl@ukr.net.

Сведения об авторе:

Михалык О.И., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии факультета последипломного образования, Львовский национальный университет имени Данила Галицкого, E-mail: petruchl@ukr.net.

Information about authors:

Mykhalyk O.I., Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry Faculty of Continuing Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, E-mail: petruchl@ukr.net.

Надійшла в редакцію 01.12.2014 р.



ДО 75-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО НАУКОВЦЯ

*5 січня 2015 р. виповнилося 75 років ректору
Національного фармацевтичного університету
Валентину Петровичу Черних,
члену-кореспонденту Національної академії наук України,
лауреату Державної премії України, доктору
фармацевтичних наук, доктору хімічних наук, професору.
2015 р. знаменний для Валентина Петровича ще й тим,
що виповнюється 50 років його науково-педагогічної
та громадської діяльності і 35 років на посаді ректора.*

Півстоліття життя віддано служінню благородній місії – підготовці фахівців для фармацевтичної галузі, наукових і науково-педагогічних кадрів, перебудові та реорганізації Національного фармацевтичного університету, головного фармацевтичного вищого навчального закладу України з історією, яка починається у 1805 р., реформуванню вищої фармацевтичної освіти та фармацевтичної галузі України.

Під керівництвом В.П. Черних Харківський фармацевтичний інститут пройшов складні етапи реорганізації від невеликого, маловідомого закладу до найбільшого Національного фармацевтичного університету, який відповідає найвищим державним і міжнародним критеріям.

Сьогодні в Національному фармацевтичному університеті навчаються 17 500 студентів за 14 спеціальностями та здійснюють науково-педагогічну діяльність 110 докторів наук і 500 кандидатів наук. У 1991 р. Харківський фармацевтичний інститут одним із перших серед 900 ВНЗ отримав статус акредитованого на союзному рівні. У 1999 р. у першій п'ятірці вишів України набув статусу національного, став другим національним ВНЗ у Харкові.

Під керівництвом В.П. Черних здійснений кадровий «прорив» у НФаУ: з 1980 р. підготовлено понад 130 докторів наук і 650 кандидатів наук. За рейтингом ЮНЕСКО серед 200 кращих університетів України НФаУ має один із найвищих показників якості науково-педагогічного потенціалу – 94%. За останні 15 років у НФаУ відкрито 13 нових спеціальностей, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, коледж. Протягом усього періоду управління університетом В.П. Черних забезпечено стабільне фінансове становище вишу, створена ефективна система соціального захисту співробітників і студентів. НФаУ посідає провідні позиції в Україні, в національному рейтингу обіймає друге місце серед 18 медичних навчальних закладів і третє серед харківських університетів. НФаУ нагороджений Почесною грамотою Кабінету Міністрів України за вагомий внесок у розвиток медичної та фармацевтичної науки і освіти. Це університет європейського рівня, визнаний у світі, є

дійсним членом міжнародних фармацевтичних та освітніх асоціацій. У 2013 р. НФаУ приєднався до Великої Хартії університетів. Спеціалізований ВНЗ забезпечує комплексну підготовку фахівців високої якості за всіма напрямками фармацевтичної галузі. У його аудиторіях отримали вищу фармацевтичну освіту понад 50 тисяч фахівців, серед них понад 6 тисяч магістрів фармації з 82 країн. Підготовка фахівців для зарубіжжя – це вагомий чинник підвищення міжнародного іміджу нашої держави та освіти.

З метою реалізації державної політики кадрового забезпечення галузі В.П. Черних запропонував систему підготовки фахівців «на місцях» шляхом відкриття мережі з 20 фармацевтичних факультетів при медичних ВНЗ, забезпечення їх науково-педагогічними кадрами, навчально-методичною літературою. Уперше в системі фармацевтичної освіти України створено навчально-методичні комплекси навчальної літератури з усіх дисциплін. Наукова спадщина університету – це понад 490 підручників і навчальних посібників, 300 монографій, більше ніж 1500 охоронних документів на винаходи. Учені НФаУ розробили та впровадили у виробництво 261 новий лікарський препарат.

В.П. Черних – ініціатор і один з авторів Концепції розвитку фармацевтичної галузі та освіти України, розширення спектра спеціальностей для фармацевтичної галузі; основоположник новітнього напрямку у фармації – фармацевтичної опіки хворих, системи контролю якості ліків, зокрема впровадження біоеквівалентності на засадах належної клінічної практики відповідно до світових вимог.

Для підвищення авторитету та визнання на державному рівні фармацевтичної галузі з ініціативи та за посередньої участі В.П. Черних в Україні встановлене професійне свято – День фармацевтичного працівника (1999 р.), запроваджено нову державну нагороду – почесне звання «Заслужений працівник фармації України» (2005 р.), ухвалений Етичний кодекс фармацевтичного працівника України, створена перша у світі Фармацевтична енциклопедія (перше видання – 2005 р., друге – 2010 р.). Під безпосереднім керівництвом В.П. Черних

культурна скарбниця Харківщини збагачена унікальною скульптурною композицією «Фармація у віках», першим у світі пам'ятником фармацевту. В.П. Черних став ідеологом зміцнення галузі та організатором проведення на базі університету V, VI та VII Національних з'їздів фармацевтів України, створення Фармацевтичної асоціації України.

В.П. Черних – видатний учений у галузі органічної хімії, праці якого широко відомі науковій спільноті України і зарубіжжя. Він є автором 1260 наукових праць, серед них підручник «Органічна хімія» у трьох томах (перший підручник для вищої фармацевтичної освіти України), що у 2000 р. нагороджений Державною премією України в галузі науки і техніки. Учений є фундатором нового наукового напрямку – синтез біологічно-активних речовин, похідних дикарбонових кислот, створення на їх основі різних гетероциклічних структур і дослідження шляхів циклізації поліфункціональних реагентів в ансамблі гетероциклів. Новизну і пріоритетність наукових досліджень підтверджують 126 патентів України та Російської Федерації, 341 авторське свідоцтво. Більше ніж 40 років Валентин Петрович віддав підготовці докторів і кандидатів наук для вищої школи і практичної фармації. За цей час створена вітчизняна школа хіміків-синтетиків, у рамках якої науковець підготував понад 60 докторів і кандидатів наук, а також (особисто та з учнями) створив 16 лікарських препаратів.

За підсумками багаторічних наукових досліджень у галузі синтезу біологічно активних речовин професор В.П. Черних обраний членом-кореспондентом НАН України (1997 р.). В історії фармації України ця подія стала першим прикладом представництва фармації в академічній науці. За наукові досягнення Президія академії наук України нагородила В.П. Черних почесним знаком НАНУ.

В.П. Черних – відомий державний і громадський діяч, ініціатор видання семи наукових журналів ВАК України. Протягом 30 років працював в Експертних радах ВАК СРСР та України. Нині очолює республіканську проблемну комісію «Фармація» МОЗ України, є головою Науково-методичної комісії з фармації Міністерства освіти і науки України, членом Вченої Ради ДП «Державний експертний центр МОЗ України», членом Президії Фармакопейного комітету МОЗ України, членом Вченої медичної ради МОЗ України, членом бюро Державного фармакологічного центру з реєстрації лікарських засобів і лікарських препаратів, членом секції хімії та хімічної технології Комітету з Державних премій у галузі науки і техніки, членом колегії Держінспекції з контролю якості лікарських препаратів МОЗ України. В.П. Черних – віцепрезидент Фармацевтичної асоціації України, президент Фармацевтичної асоціації Харківщини. У 1999 р. Міжнародний біографічний центр та Американський біографічний інститут визнали В.П. Черних одним із 500 найбільш впливових і видатних учених світу.

Плідну працю та видатні заслуги відомого вченого, педагога, організатора, державного і громадського діяча неодноразово відзначено державою: нагороджений орденами «Знак Пошани», «Трудового Червоного Прапора», орденами України «За заслуги» I, II, III ступенів, князя Ярослава Мудрого IV і V ступенів, Почесною грамотою Верховної Ради України, почесними грамотами та відзнаками МОЗ і МОН України, «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник освіти України», «Винахідник СРСР», «Петро Могила», відзнакою Харківської облдержадміністрації «Слобожанська слава», має почесні звання «Заслужений винахідник УРСР», «Заслужений діяч науки і техніки УРСР». Харківська громадськість обрала В.П. Черних Почесним громадянином Харкова.

Науково-педагогічна й академічна громадськість, колектив і студенти Національного фармацевтичного університету, колеги, друзі, учні від щирого серця вітають відомого ученого, талановитого педагога, видатного організатора і реформатора вищої фармацевтичної освіти, невтомного ентузіаста і патріота фармації, який є яскравим прикладом відданого служіння інтересам освіти, науки, здоров'я людей, інтересам держави.

Нових Вам, Валентине Петровичу, звершень і злетів, невичерпного творчого натхнення та довголіття.