

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 11, № 1(26), січень – квітень 2018 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О.І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, доцент А.Г. Каплаушенко,

д-р мед. наук, проф. С.Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, доцент В.В. Парченко

проф. К.В. Александрова (Запоріжжя)

проф. І.Ф. Бєленічев (Запоріжжя)

проф. С.О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В.А. Візір (Запоріжжя)

доцент О.В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В.В. Гладішев (Запоріжжя)

проф. Є.Г. Книш (Запоріжжя)

проф. С.І. Коваленко (Запоріжжя)

проф. Ю.М. Колесник (Запоріжжя)

проф. О.В. Мазулін (Запоріжжя)

проф. І.А. Мазур (Запоріжжя)

проф. О.А. Рижов (Запоріжжя)

проф. М.І. Романенко (Запоріжжя)

проф. В.Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. В.О. Туманський (Запоріжжя)

Редакційна рада

чл.-кор. НАН України, проф. В.П. Георгієвський (Харків)

проф. А.М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л.В. Деримедвідь (Харків)

чл.-кор. НАМН України, проф. Б.С. Зіменковський (Львів)

проф. К.С. Махмуджанова (Ташкент, Республіка Узбекистан)

д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)

академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,

проф. О.С. Никоненко (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джєннарò Паганò (Неаполь, Італія)

проф. З.Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)

проф. Е.Л. Тарасявічюс (Каунас, Литва)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)

акад. НАН України, проф. В.П. Черних (Харків)

Editorial Board

Editor-in-Chief – O.I. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief – A.G. Kaplaushenko

Deputy Editor-in-Chief – S.Ya. Dotsenko

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)

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 Frankenberger (Memphis, USA)

V.P. Georgievskiy (Kharkiv, Ukraine)

K.S. Makhmudzhanova (Tashkent, Uzbekistan)

Igor Mucha (Wroclaw, Poland)

O.S. Nikonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Gennaro Pagano (Naple, Italy)

Z.B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)

E.L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)

B.S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук,
(Наказ Міністерства освіти
і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

Журнал включений

до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 6 від 31.01.2018 р.
Підписано до друку
12.02.2018 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О. С. Савеленко
Дизайн і верстка
Ю.В. Полупан

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,
м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
☺ Папір крейдяний,
безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 2/18.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 11 No. 1 2018

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Mayakovsky Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2018



СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК

Мартиненко Ю. В., Казунін М. С., Антипенко О. М., Селіванова Є. А., Коваленко С. І., Тржецинський С. Д.
Спрямований пошук гіпогліцемічних агентів серед N-заміщених ізоіндолін-1,3-діонів та їх аналогів

Пругло Є. С.
Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

Одинцова В. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І.
Синтез, фізико-хімічні властивості, антигіпоксична активність деяких 5-[[[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-N-R₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Рудь А. М., Каплаушенко А. Г., Самелюк Ю. Г.
Синтез нових алкілсульфоніл(сульфініл) похідних 1,2,4-тріазолу на основі (3-(алкілтіо)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Медведкова С. О.
Клініко-електроенцефалографічні кореляції у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт у ранньому відновному періоді захворювання

Вакалюк І. І., Вірстюк Н. Г.
Діагностична значущість новітніх біомаркерів прогресування стеатозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки

Ал Нукарі Абдулкарим, Кошелєв О. С., Дроздов О. Л.
Оцінювання мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим»

Осьмачко А. П., Іваночко В. М., Ковальова А. М., Ільїна Т. В., Кошовий О. М.
Дослідження гострої токсичності екстрактів із вероніки широколистої та вероніки довголистої

Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Сафонов А. А.
Дослідження діуретичної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів

ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ

Луць В. В., Гладышев В. В., Лисянская А. П., Бирюк І. А.
Изучение влияния основ-носителей на высвобождение активных фармацевтических ингредиентов из комбинированных мазей антимикотического действия

Тригубчак О. В., Грошовий Т. А., Гуреева С. М.
Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти

SYNTHESIS OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

4 *Martynenko Yu. V., Kazunin M. S., Antypenko O. M., Selivanova Ye. A., Kovalenko S. I., Trzhetsynskiy S. D.*
Targeted search of hypoglycemic agents among N-substituted isoindoline-1,3-diones and its analogues

12 *Pruglo Ye. S.*
Synthesis and research of the physical-chemical properties of 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid salts

17 *Odyntsova V. M., Knysh Ye. G., Panasenko O. I.*
Synthesis, physical and chemical properties, antihypoxic activity of some 5-[[[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl]-N-R₁-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl]-4-R₁-4H-1,2,4-triazole-3-thiols

23 *Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Sameliuk Yu. G.*
Synthesis of new alkylsulfonyl(Sulfinyl)-1,2,4-triazole derivatives based on (3-(Alkylthio)-4-R-1,2,4-thiazole-5-yl)(phenyl)methanol's

EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHARMACOLOGY

29 *Medvedkova S. O.*
Clinical and electroencephalographic correlations in patients with cerebral ischemic hemispheric stroke in early recovery period of disease

35 *Vakalyuk I. I., Virstyuk N. G.*
Diagnostic significance of the newest biomarkers of steatosis progression in patients with stable coronary heart disease, combined with nonalcoholic fatty liver disease

40 *Al Nukari Abdulkarim, Koshelev O. S., Drozdov A. L.*
Evaluation of microbiological purity of nasal ointment "Mnemastym"

44 *Osmachko A. P., Ivanochko V. M., Kovaleva A. M., Ilyina T. V., Koshovyi O. M.*
The study of an acute toxicity of extracts from *Veronica teucrium* L. and from *Veronica longifolia* L.

51 *Suhak O. A., Panasenko O. I., Knysh Ye. G., Safonov A. A.*
Investigation of diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles' derivatives

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

57 *Luc V. V., Gladyshev V. V., Lisyanskaya A. P., Biriuk I. A.*
Study of base influence on the active pharmaceutical ingredients releasing from combined ointments with antimycotic action

64 *Tryhubchak O. V., Groshovyi T. A., Gureeva S. N.*
Investigation of excipients' nature influence on the quality indices of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid



ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКІВ

Тарасенко В. О., Давтян Л. Л.
Дослідження фізико-хімічних показників
крему комплексної дії для лікування ранового процесу
поранених військовослужбовців

*Редькіна Є. А., Гладисhev В. В., Бурлака Б. С.,
Пухальська І. О.*
Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення
клопідогрелю з ректальних супозиторіїв

Давтян Л. Л., Воронкіна А. С.
Оптимізація способу введення діючих речовин
до основи лікарських плівок залежно від деяких
перемінних факторів

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Федорова Л. О.
Методологічне обґрунтування професійних
функцій Уповноважених осіб аптечних і лікувально-
профілактичних закладів

Кілеєва О. П., Бушуєва І. В.
Застосування лікарських косметичних засобів
у комплексному лікуванні розацеа

Алексєєва І. М.
Національні стандарти фармацевтичної освіти
в контексті реформування законодавства з вищої освіти

Ткаченко Н. О., Громовик Б. П.
Моделювання правового поля формування соціально
відповідальної поведінки фармацевтичних фахівців

*Солодовник В. А., Ткаченко Н. О., Гладисheva С. А.,
Фаді Ал Зедан*
Дослідження ринку засобів для лікування себорейного
дерматиту волосистої частини голови

ОГЛЯДИ

Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А.
Проблема лікування опікових травм і характеристика
лікарських засобів для місцевого лікування опіків

Світлій пам'яті

PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

69 *Tarasenko V. O., Davtian L. L.*
Investigation of physical-chemical indices
of complex action cream for treating wounded process
of wounded servicemen

74 *Redkina Ye. A., Gladyshev V. V., Burlaka B. S.,
Pukhalskaya I. A.*
The study of excipients' influence on Clopidogrel releasing
from the rectal suppositories

79 *Davtian L. L., Voronkina A. S.*
Optimization of the method of active ingredients adding
to the base of medicinal films depending
on certain variables

ORIGINAL RESEARCH

83 *Vetiutneva N. O., Ubohov S. H., Fedorova L. O.*
Methodological substantiation of the professional functions
of Responsible persons of pharmaceutical and hospital
institutions

91 *Kileeva O. P., Bushueva I. V.*
The use of medicinal cosmetics in the complete treatment
of rosacea

97 *Aliksieieva I. M.*
National standards of pharmaceutical education
in the context of reforming legislation of higher education

104 *Tkachenko N. O., Hromovyk B. P.*
Modeling the legal field of formation of socially responsible
conduct among pharmacy specialists

112 *Solodovnik V. A., Tkachenko N. O., Gladysheva S. A.,
Fadi Al Zedan*
Study of medicines' market for the treatment of seborrheic
dermatitis of the pilar part of head

REVIEW

119 *Vons B. V., Chubka M. B., Groshovyi T. A.*
The problem of treatment of burns' wounds and
characteristic of drugs for the local treatment of burns

126 *Dedicated to the memory*

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (CША)

Worldcat (CША): http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+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=uri%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcrezen&newsearch=1>

Google Scholar (Академія): <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

ROAD (Франція): http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5

Publons: <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

East View: <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

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



Targeted search of hypoglycemic agents among *N*-substituted isoindoline-1,3-diones and its analogues

Yu. V. Martynenko, M. S. Kazunin, O. M. Antypenko, Ye. A. Selivanova, S. I. Kovalenko, S. D. Trzhetsynskiy

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

It is known, that increasing of glucose level in the blood is an important factor at the risk of vascular complications in diabetes mellitus type 2 development. Taking this into account, short-acting priming regulators of glycemia (meglitinides) are designed, such as tableted sugar-reducing drugs with short acting insulin secretion stimulation. They are characterized by a slight decrease of glycohemoglobin content, the risk of body weight gain and decrease of efficacy during long-term usage despite their effectiveness. The solution of this problem can be as following: the creation of more effective drugs, which would contain known antidiabetic "pharmacophore" fragments able to provide a long-term hypoglycemic effect and having a polyvectoral mechanism of activity and effect both on symptoms of the disease and on disease etiology.

The aim of the work is targeted search of hypoglycemic isoindoline-1,3-dione derivatives and its hydrogenated analogues based on rational design, structural similarity to meglitinides, molecular docking and traditional pharmacological screening.

Materials and methods: laboratory utensils and organic solvents, "Stuart Scientific SMP30" melting point apparatus, ELEMENTAR vario EL Cube elemental analyzer, Bruker ALPHA FT-IR spectrometer, Varian-Mercury 400 ¹H NMR spectrometer, Agilent 1100 Series liquid chromatograph, Marvin Sketch 17.21, AutoDockTools-1.5.6, Discovery Studio 4.0.

Results. The targeted search of hypoglycemic agents among *N*-substituted isoindoline-1,3-diones and its analogues based on the structural similarity with existing active pharmaceutical ingredients, using molecular docking and traditional pharmacological screening was performed in the work. Mentioned compounds were synthesized by the refluxing of phthalic anhydride and its analogs with aminoalkyl-(alkaryl-, aryl-) carboxylic acids in the medium of the acetic acid. It was shown, that refluxing of 3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-epoxyisobenzofuran-1,3-dione with glycine under the given conditions resulted the retro Diels-Alder reaction and formation of (Z)-4-((carboxymethyl)amino)-4-oxobut-2-enoic acid. Elemental analysis, chromatomass-, IR- and ¹H-NMR spectral methods were used to prove the structure and individuality of the synthesized compounds.

Conclusion. A number of compounds were synthesized and chemically modified. Research of their hypoglycemic activity was carried out, that raveled a number of high active substances. Certain "structure – activity relations" were established and the perspective directions of their further chemical modification were substantiated.

Спрямований пошук гіпогліємічних агентів серед *N*-заміщених ізоіндолін-1,3-діонів та їх аналогів

Ю. В. Мартиненко, М. С. Казунін, О. М. Антипенко, Є. А. Селіванова, С. І. Коваленко, С. Д. Тржецинський

Відомо, що підвищення рівня глюкози у крові – важливий чинник ризику розвитку судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу. Враховуючи це, розробили регулятори глікемії (меглітиніди) – цукрознижувальні засоби, механізм дії котрих спрямований на стимулювання секреції інсуліну протягом короткого проміжку часу. Незважаючи на ефективність, для них характерне незначне зменшення вмісту глікогемоглобіну, ризик набору маси тіла та зниження ефективності під час тривалого застосування. Вирішення цієї проблеми можливе тільки шляхом створення ефективніших препаратів, котрі б поєднували відомі антидіабетичні «фармакофорні» фрагменти, що здатні забезпечувати тривалий гіпогліємічний ефект, впливати на симптоми захворювання і причини їх виникнення.

Мета роботи – спрямований пошук гіпогліємічних агентів серед похідних ізоіндолін-1,3-діонів і його гідрованих аналогів на основі раціонального дизайну, структурної подібності до меглітинідів, молекулярного докінгу та традиційного фармакологічного скринінгу.

Матеріали та методи. Лабораторний посуд та органічні розчинники, апарат для визначення температури плавлення «Stuart Scientific SMP30», елементний аналізатор ELEMENTAR vario EL Cube, ІЧ спектрометр Bruker ALPHA FT-IR, ¹H ЯМР-спектрометр Varian-Mercury 400, рідинний хроматограф Agilent 1100 Series, програмне забезпечення Marvin Sketch 17.21, Hyper Chem 8.0.8, AutoDockTools-1.5.6, Discovery Studio 4.0.

Результати. Виконали спрямований пошук гіпогліємічних агентів серед *N*-заміщених ізоіндолін-1,3-діонів і його аналогів на основі структурної подібності з наявними активними фармацевтичними інгредієнтами з використанням молекулярного докінгу, традиційного фармакологічного скринінгу. Сполуки синтезували взаємодією фталевого ангідриду та його аналогів з аміноалкіл-(алкаріл-, арил-)

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123587>

UDC: 615.31'252.349.7:547.752]-047.24
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123587

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 4–11

Key words: carboxylic acids, molecular docking simulation, synthesis, magnetic resonance spectroscopy, hypoglycemic agents.

E-mail: martynenkou20@gmail.com, kovalenkosegij@gmail.com.

Надійшла до редакції: 22.12.2017 // Після доопрацювання: 28.12.2017 // Прийнято до друку: 09.01.2018

карбонowymi кислотами при нагріванні в оцтовій кислоті. Показано, що при нагріванні 3а,4,7,7а-тетрагідро-4,7-епоксиізобензофуран-1,3-діону з гліцином при заданих умовах відбувається реакція ретро Дільса–Альдера та утворюється (Z)-4-((карбоксиметил)аміно)-4-оксобут-2-єнова кислота. Будову та індивідуальність синтезованих сполук доведено елементним аналізом, хромато-мас, ІС- і ¹Н-ЯМР спектральними методами.

Висновки. У результаті досліджень синтезували та хімічно модифікували ряд сполук, вивчили їхню гіпоглікемічну активність, виявили ряд високоактивних речовин, встановили певні закономірності «структура – дія» та обґрунтували перспективні напрями хімічної модифікації.

Ключові слова: карбонові кислоти, молекулярне док-моделювання, синтез, магнітно-резонансна спектроскопія, гіпоглікемічні засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 4–11

Направленный поиск гипогликемических агентов среди N-замещенных изоиндолин-1,3-дионов и их аналогов

Ю. В. Мартыненко, М. С. Казунин, А. Н. Антипенко, Е. А. Селиванова, С. И. Коваленко, С. Д. Тржецинский

Известно, что повышение уровня глюкозы в крови является важным фактором риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа. С учетом этого разработаны короткодействующие регуляторы гликемии (меглитиниды) – сахароснижающие средства, механизм действия которых направлен на стимулирование секреции инсулина в течение короткого промежутка времени. Несмотря на эффективность, для них характерно незначительное уменьшение содержания гликогемаглобина, риск набора массы тела и снижение эффективности при длительном применении. Решение этой проблемы возможно только путем создания более эффективных препаратов, объединяющих известные противодиабетические «фармакофорные» фрагменты, способные обеспечивать длительный гипогликемический эффект и влиять на симптомы заболевания и причины их возникновения.

Цель работы – направленный поиск гипогликемических агентов среди производных изоиндолин-1,3-дионов и их гидрированных аналогов на основе рационального дизайна, структурного сходства с метглитинидами, молекулярного докинга и традиционного фармакологического скрининга.

Материалы и методы: лабораторная посуда и органические растворители, аппарат для определения температуры плавления «Stuart Scientific SMP30», элементный анализатор ELEMENTAR vario EL Cube, ИК спектрометр Bruker ALPHA FT-IR, ¹Н ЯМР спектрометр Varian-Mercury 400, жидкостный хроматограф Agilent 1100 Series, программное обеспечение Marvin Sketch 17.21, Hyper Chem 8.0.8, AutoDockTools-1.5.6, Discovery Studio 4.0.

Результаты. Проведен направленный поиск гипогликемических агентов среди N-замещенных изоиндолин-1,3-дионов и их аналогов на основе структурного сходства с существующими активными фармацевтическими ингредиентами с использованием молекулярного докинга и традиционного фармакологического скрининга. Указанные соединения синтезированы взаимодействием фталевого ангидрида и его аналогов с аминоалкил-(алкарил-, арил) карбонowymi кислотами при нагревании в уксусной кислоте. Показано, что при нагревании 3а,4,7,7а-тетрагідро-4,7-епоксиізо-, бензофуран-1,3-діона з гліцином при заданих умовах протікає реакція ретро Дільса–Альдера і утворюється (Z)-4-((карбоксиметил)аміно)-4-оксобут-2-єнова кислота. Становлення і індивідуальність синтезованих сполук доведено елементним аналізом, хромато-мас, ІК- і ¹Н-ЯМР спектральними методами.

Выводы. В результате исследований синтезированы и химически модифицированы соединения, проведены исследования на их гипогликемическую активность, выявлен ряд высокоактивных веществ, установлены определенные закономерности «структура – действие» и обоснованы перспективные направления их дальнейшей химической модификации.

Ключевые слова: карбоновые кислоты, молекулярной стыковки моделирование, синтез, магнитно-резонансная спектроскопия, гипогликемические средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 4–11

Introduction

It is known, that increasing of glucose level in the blood in post-meal periods (postprandial glycemia) is separate and very important factor at the risk of vascular complications in diabetes mellitus type 2 development [1,2]. Taking this into account, short-acting priming regulators of glycemia (meglitinides) are designed, such as tableted sugar-reducing drugs with short acting insulin secretion stimulation. The release of an insulin additional amount during 3–4 hours when it is necessary to normalize the sugar level in critical post-meal periods is physiological and it reproduces the early insulin secretion of healthy people. Prandial regulators are taken only with the main meal because the pancreas don't deplete so rapidly and stimulation of insulin releasing doesn't always occur. As a result, the risk of hypoglycemic reactions

decreases. Meglitinides are being rapidly absorbed from the gastrointestinal tract which led to a maximum increase of the drug concentration in plasma after 1 hour. They are completely eliminated from the organism after 4–6 hours. This feature provides better control of postprandial glycemia. Metglinides are characterized by a slight decrease of the glycohemoglobin content (HbA1C, approximately 0.5–0.8 %), the risk of body weight gain, that is also typical for sulfonylureas and decrease of efficacy during long-term using despite the effectiveness of meglitinides [3,4]. The solution of this problem can be as following: the creation of more effective drugs among different classes of heterocyclic compounds, the combination of drugs, or drugs, that would contain known antidiabetic «pharmacophore» fragments able to provide a long-term hypoglycemic effect and having a polyvectoral mechanism

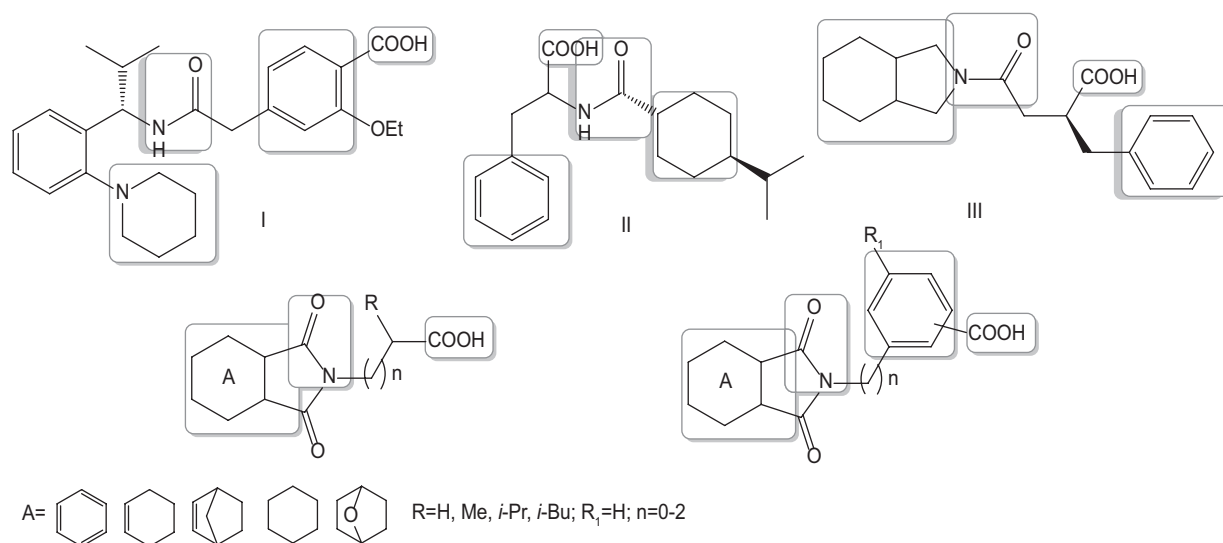


Fig. 1. Search strategy of hypoglycemic agents based on the structural similarity to the prandial glycemic regulators (I: repaglinide, II: nateglinide, III: mitiglinide).

of action and effect both on the symptoms of the disease and on disease etiology of this problem [5–8].

So, the search of hypoglycemic agents among derivatives of isoindoline-1,3-diones and its hydrogenated analogues based on the rational design such as structural similarity to meglitinides, molecular docking and traditional pharmacological screening is the aim of this work.

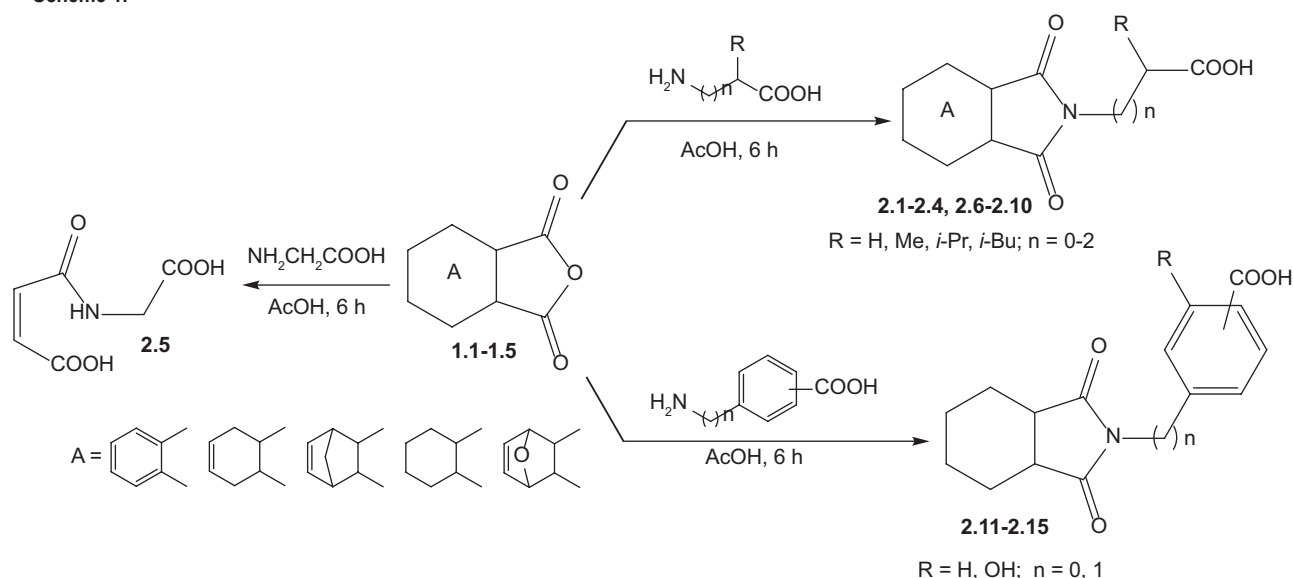
Results and discussion

The simultaneous combination of fragments alike to meglitinide in one molecule is interesting because of its structural modification and further pharmacological study of hypoglycemic action. The first stage of the work was to create virtual combinatorial library consisting of 80 compounds. Structures were also analyzed to determine possible interactions with proteins that are responsible for the hypoglycemic action

mechanism (Table 1). Such strategy is rational, taking into account the availability of initial cyclic anhydrides (phthalic and its structural analogues) and aminoacids. And what it is important, that stated strategy provides the possibility to synthesize different isoindoline-1,3-diones and its hydrogenated analogues connected through “linker” fragments with the carboxyl function group (Fig. 1).

A series of cyclic imides (2.1–2.4) were synthesized at the subsequent stage of the study by the interaction of anhydrides (1.1–1.5) with glycine in the medium of acetic acid. It's interesting to note, that interaction of 3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-epoxyisobenzofuran-1,3-dione (1.5) with glycine, revealed elimination of furan (the retro Diels-Alder reaction) under the given conditions. Amide of maleic acid (2.5) was isolated as an individual compound as the result of the mentioned reaction (Scheme 1).

Scheme 1.



The results of the pharmacological screening of compounds **2.1–2.5** showed, that compound **2.4** (Table 1) is the most promising for further structural modification. Taking into account the above mentioned facts, the further strategy of hypoglycemic agents search, was to modify the substituent of the second position in compound **2.4** using various amino-alkyl-(alkaryl-,aryl-)carboxylic acids. Especially when their synthesis (like the previous compounds) was estimated to refluxing of the starting compounds in the medium of acetic acid during 6 hours. In this case, the individual imides were formed with satisfactory yields (**2.6–2.15**, scheme 1). It is important, that aminoacids with branched alkyl substituents or structural analogues of *p*-aminobenzoic acid didn't require special reaction conditions.

Compound **2** is the result of the reaction, according to the molecular ion [M+1] of LC-MS spectra, which confirms the regioselectivity of the process. However, the imides **2.1–2.4**, **2.6–2.15** formation was proved with the help of ¹H NMR spectra for sure. Thus, in the spectra of these compounds there were no signals of amide groups, except compound **2.5**, in which the signal of the amide proton resonated as a triplet at the 9.44 ppm. In addition, the spectrum of compound **2.5** was characterized by two doublets at the 6.53 ppm and the 6.21 ppm with *J* = 12.7 Hz, which confirmed the presence of -CH=CH-fragment with *cis*-geometry of the molecule and the retro Diels-Alder reaction. Whereas, in the spectra of compounds **2.1–2.4**, **2.6–2.15**, a specific set of signals was recorded, this characterized the presence of different saturated isoindole cycle. Thus, in the spectrum of compound **2.1**, magnetically equivalent two proton singlets at the 7.87 and at the 7.83 ppm at fourth, fifth, sixth, seventh positions were recorded, that indicate its aromaticity. Instead, in the spectrum of compound **2.2** there was a two proton multiplet of an unsaturated H-5,6 bond at the 5.86 ppm, a multiplet at the 3.17 ppm (H-3a, 7a) and two doublets at the 2.32 and at the 2.21 ppm with *J* = 14.2 Hz, due to the structure peculiarity of the partial hydrogenated fragment of the molecule. In the spectrum of compound **2.3**, signals of protons of stereotropic methylene group were additionally recorded at the 1.66 and at the 1.60 ppm with *J* = 8.4 Hz. A series of multiplet signals in a strong field at the 3.52–2.18 ppm (H-3a, 7a), at the 2.10–1.50 ppm (H-4, 7) and at the 1.54–1.19 ppm (H-5, 6) were characteristic for the spectra of compounds **2.4**, **2.6–2.15**. In some cases they undergo further splitting due to the presence of an asymmetric Carbone atom (compounds **2.7**, **2.8**, **2.10**) and indicate the presence of a perhydrogenated isoindole cycle. It is also important, that compounds **2.1–2.15** have a characteristic singlet signal of the proton of carboxylic acid in the range of the 13.81–12.01 ppm. The aliphatic protons of compounds **2.1–2.4**, **2.6–2.10** were characterized by a "classical" multiplicity, which depend on the proton environment and the presence of an asymmetric center. Thus, the singlet protons of the -CH₂- group in the second position of compounds **2.1–2.4**, **2.11** were recorded at the 4.60, 4.27, 4.00, 3.85 and 4.02 ppm, respectively. The addition of the aliphatic residue (compounds **2.7**, **2.8**) led to the multiplicity change of the methylene groups (triplets

Table 1. Hypoglycemic activity of synthesized compounds (%)

Compounds	Dose, mg/kg	Hypoglycemic activity, %			
		Starting level	2 h	4 h	6 h
Control	–	100.0	93.5	103.7	95.1
2.1	25.0	100.0	76.6	79.1	90.5
2.1	50.0	100.0	87.8	79.7	94.1
2.2	25.0	100.0	117.6	101.1	113.7
2.2	50.0	100.0	166.7	168.0	98.5
2.3	25.0	100.0	112.8	90.9	103.3
2.3	50.0	100.0	92.8	88.0	92.4
2.4	25.0	100.0	67.9	76.7	76.7
2.4	50.0	100.0	65.2	75.8	71.4
2.5	25.0	100.0	105.0	91.0	96.5
2.5	50.0	100.0	104.4	95.8	98.4
2.6	25.0	100.0	61.6	56.4	54.8
2.6	50.0	100.0	97.2	90.3	104.0
2.7	25.0	100.0	111.0	82.0	84.8
2.7	50.0	100.0	108.9	97.5	90.8
2.8	25.0	100.0	81.6	92.5	82.9
2.8	50.0	100.0	100.8	90.2	92.2
2.9	25.0	100.0	108.7	86.5	84.7
2.9	50.0	100.0	93.4	90.6	78.5
2.10	25.0	100.0	92.1	97.1	94.6
2.10	50.0	100.0	77.7	90.4	98.5
2.11	25.0	100.0	90.2	87.8	88.6
2.11	50.0	100.0	98.0	121.5	128.5
2.12	25.0	100.0	91.8	82.8	99.6
2.12	50.0	100.0	86.3	93.9	96.8
2.15	25.0	100.0	90.1	93.4	94.7
2.15	50.0	100.0	87.9	90.8	97.3
Diaformine	150.0	100.0	67.6	62.3	66.1

or multiplets) and the signal offset to the lower magnetic fields (3.55–1.87 ppm). While, asymmetry center led to a characteristic dissociation of the -CH- groups: quadruplet at the 4.59 ppm (compound **2.6**), doublets at the 4.14 and 4.60 ppm and multiplets at the 1.89–1.58 ppm (**2.9**, **2.10**). Besides, methyl group also undergo additional splitting: doublets at the 1.37 ppm (**2.6**), doublets at the 1.08 and 0.80 ppm (**2.9**) and doublets at the 0.95 and 0.90 ppm (**2.10**). The aromatic protons of the compounds (**2.11**, **2.12**) were registered as the A₂B₂-system, with two doublets (H², H⁶ and H³, H⁵) at the 7.91, 8.01 ppm and 7.34, 7.41 ppm, respectively. Replacing of carboxyl group in the second position (compound **2.14**) led to the multiplicity protons change and they were not "classical", as multiplets at the 8.04 ppm (H-3), 7.65 ppm

Table 2. Types of investigated compounds' interactions with amino acid residues of the target active center according to the docking studies

Compounds	Investigated proteins and types of interactions with amino acid residues		
	DPP4, PDB ID - 2RGU	γ -PPAR, PDB ID - 2XKW	HSD11B1, PDB ID - 3QQP
2.4	TYR547 ^a , SER630 ^a , TYR631 ^a , TYR662 ^a , TYR666 ^a , ASN710 ^a , TYR662 ^a , TYR662 ^a , TYR547 ^b	CYS285 ^a , SER342 ^a , SER342 ^a	SER170 ^a , ALA172 ^a , LEU217 ^a
2.6	ARG125 ^a , TYR547 ^a , SER630 ^a , TYR631 ^a , TYR662 ^a , TYR666 ^a	CYS285 ^a , SER289 ^a	SER170 ^a , SER170 ^a , ALA172 ^a , TYR183 ^a
2.8	ARG125 ^a , TYR547 ^a , SER630 ^a , TYR631 ^a , TYR662 ^a	ARG288 ^a , ARG288 ^a , ILE326 ^a	TYR183 ^a , TYR183 ^a , TYR177 ^a
Mitiglinide	TYR662 ^a , TYR662 ^a , SER630 ^a , PHE357 ^b , TYR547 ^b , TYR547 ^b	ARG288 ^a , ER289 ^a , LEU340 ^a , RG288 ^c , ARG288 ^b , RG288 ^b , ILE341 ^b , ILE341 ^b , ALA292 ^b , ILE326 ^b , MET329 ^b	SER170 ^a , ALA172 ^a , TYR183 ^a , TYR177 ^b , LEU126 ^b , VAL180 ^b , ALA226 ^b , TYR183 ^b , VAL180 ^b
Diaformine	GLU205 ^c , GLU206 ^c , TYR662 ^a , GLU205 ^a , TYR662 ^a , SER630 ^a , HIS740 ^a	CYS285 ^a , TYR473 ^a , PHE282 ^a , TYR327 ^a	SER170 ^a , SER170 ^a , LEU215 ^a

a: hydrogen; b: hydrophobic; c: electrostatic.

(H-6), 7.59 ppm (H-5), 7.24 ppm (H-4). Whereas, compound **2.13** with the carboxyl group in position 3, had “classical” multiplicity with two doublets at the 8.42 and 7.68 ppm (H-6 and H-4), a singlet at the 7.98 ppm (H-2) and triplet at the 7.51 ppm (H-5 Ph). The compound **2.15** was characterized by two doublets at the 7.87 and 7.20 ppm (H-6 and H-4), multiplets at the 6.73–6.55 ppm (H-3) and singlet of OH-group at the 6.80 ppm.

The preliminary screening of hypoglycemic activity was conducted according to the standard method [9]. Results showed, that compound **2.4** has the highest activity among the corresponding isoindolylacetic acids (**2.1–2.4**) and reduced the glucose level throughout the experiment by 23.3–34.8% in dose 25.0 and 50.0 mg/kg (*Table 1*).

The modification of the molecule (compound **2.4**) by lengthening or branching of “linker” alkyl residue between the heterocycle and the carboxylic group (**2.6–2.10**) wasn't justified in all cases. Thus, insignificant hypoglycemic activity was character for compounds **2.7–2.10**, with reduction of the glucose level on 2.9–21.5 % in doses 25.0 and 50.0 mg/kg throughout the experiment. However, the compound **2.6** was the most active in the dose 25.0 mg/kg and reduced the glucose level during 2 hours of the experiment on 38.4%. It is important, that the hypoglycemic activity of compound **2.6** also maintained during 4 and 6 hours of the experiment, thus exceeding the activity of drug-comparison, named “Diaformin” at 5.9 and 11.3 % respectively. Replacing the alkyl “linker” group on the alkaryl (**2.11**) and aryl (**2.12**, **2.15**) groups showed, that they also exhibit insignificant hypoglycemic activity. These compounds don't decrease glucose level reliably compared to the control.

Analysis of pharmacological screening and molecular docking results was carried out to establish promising directions for further modification, which allowed to reveal the main types of interactions of the most active compounds (**2.4**, **2.6**, **2.8**), mitiglinide and diaformine with the amino acid residues

of the active centers of the HSD11B1, γ -PPAR and DPP4 proteins (*Table 1*). These proteins were selected according to the literature data, as the main targets for creation of drugs for the treatment of Type 2 diabetes [10–12]. It was found, that mitiglinide and compounds **2.4**, **2.6** and **2.8** have common types of interactions. So, with the DPP4, mitiglinide and the synthesized compounds have the largest number of identical interactions with the amino acid residues involved in forming the complex in the active center of the protein. Namely, hydrogen bonds and hydrophobic interactions with TYR662, SER630 and TYR547. In addition, such hydrogen bonds were observed for the synthesized compounds: with TYR631, TYR666 and ASN710 – compound **2.4**, with ARG125, TYR631 and TYR666 – compound **2.6** with ARG125 and TYR666 – compound **2.8**. Compounds **2.4**, **2.6**, **2.8** and mitiglinide have such same interactions with HSD11B1: SER170, ALA172, TYR183 and TYR177 (*Fig. 2*).

Thus, conducted investigations of hypoglycemic activity allowed to identify a number of high active compounds, to establish “structure – activity relations” and to substantiate the perspective directions for their further modification. The above will be solved by replacing of the carboxylic group on carboxamide, sulfamide, sulfonylureas groups or modification of the isoindole cycle itself.

Experimental part

Molecular docking. 11- β -Hydroxysteroiddehydrogenase type 1 (HSD11B1, PDB ID - 3QQP), γ -peroxisomal receptor (γ -PPAR, PDB ID - 2XKW) and dipeptidylpeptidase-4 (DPP4, PDB ID - 2RGU) were used as target proteins to carry out molecular docking. These goals were chosen as the main enzymes responsible for hypoglycemic activity [9]. Metglinide, repaglinide and nateglinide were used as reference drugs. These structures were obtained from PDB-protein bank for calculating affinity values.

Preparation of the ligand. Substances were constructed using Marvin Sketch 6.3.0 and saved as mol. Subsequently, using

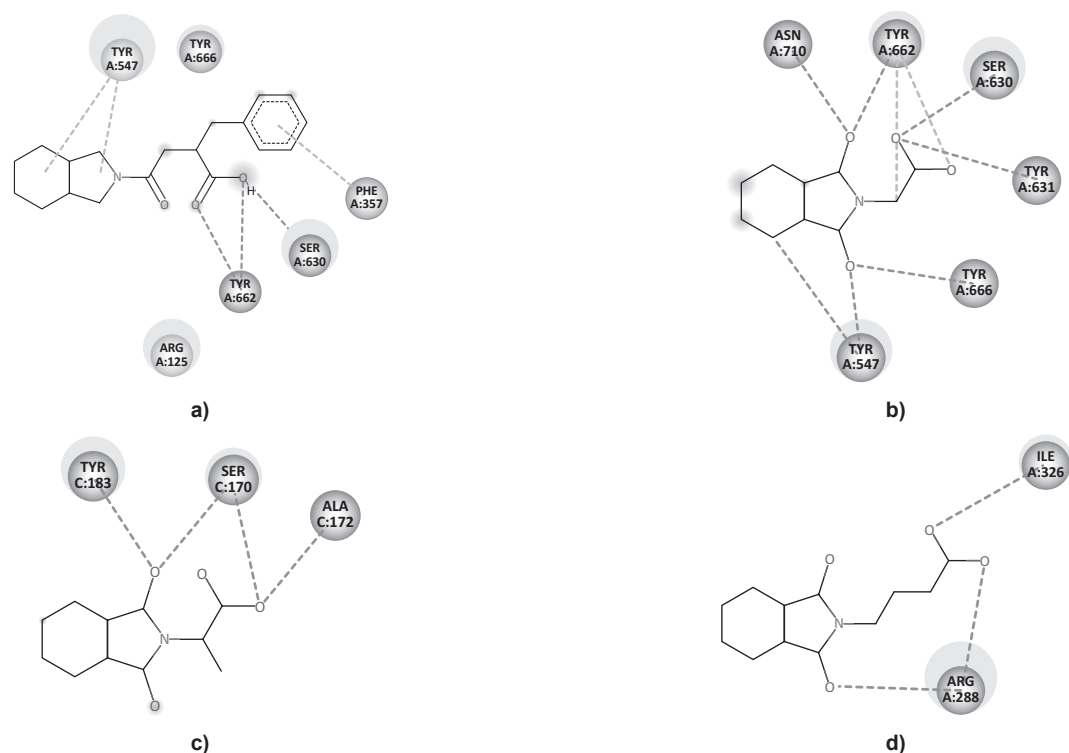


Fig. 2. Visualization of affinity according to the docking a) mitiglinide with DPP4; b) compound **2.4** with DPP4; c) compound **2.6** with HSD11B1; d) compound **2.8** with γ -PPAR.

the Marvin Sketch 6.3.0 program [13], they were optimized with the help of the molecular-mechanical MM + algorithm in conjunction with the semiempirical PM3 method of molecular modeling with the maximum number of cycles and the Polak-Ribiere algorithm. Molecular mechanics is used to obtain more realistic geometric values for most organic molecules, due to the fact that it has a large number of parameters. The next step was to re-optimize MM + -optimized structures with using semiempirical PM3 molecular modeling method and the preservation of molecules in PDB files. Using Auto Dock Tools-1.5.6, PDBs were converted to PDBQT while the rotational number of link options was typical.

Preparation of protein. PDB files have been downloaded from a data bank of proteins [14]. Discovery Studio 4.0 was used to remove water molecules and ligands from the file. After that, the proteins were saved as PDB files. Polar hydrogen atoms were added and the protein was saved as PDBQT into Auto Dock Tools-1.5.6. The search grid for docking the protein was set as following: center_x = -23.247, center_y = 41.137, center_z = 5.939, size_x = 12, size_y = 14, size_z = 10 for 3QQP; center_x = 16.251, center_y = 6.145, center_z = 45.867, size_x = 14, size_y = 18, size_z = 20 for 2XKW; center_x = 51.123, center_y = 48.163, center_z = 37.781, size_x = 16, size_y = 12, size_z = 12 for 2RGU [15]. Vina was used for proper docking. Discovery Studio 4.0 was used for visualization.

Experimental chemical part. Melting points were determined in open capillary tubes in a “Stuart Scientific SMP30” apparatus and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N) were performed using the ELEMENTAR vario EL Cube analyzer (USA). Analyses were indicated by the

symbols of the elements or functions within ± 0.3 % of the theoretical values. IR spectra ($4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$) were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker Bioscience, Germany) using a module for measuring attenuated total reflection (ATR). ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded on Varian-Mercury 400 (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spectrometers with TMS as internal standard in DMSO-d_6 solution. LC-MS were recorded using chromatography/mass spectrometric system which consists of high performance liquid chromatograph “Agilent 1100 Series” (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with diode-matrix and mass-selective detector “Agilent LC/MSD SL” (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). The starting reagents and solvents were obtained from commercially available sources and were used without further purification.

The general method for the synthesis of compounds (2.1–2.15): (0.01 M) Aminoalkyl-(alkaryl-,aryl-)carboxylic acid was added to a solution (0.01 M) of the corresponding anhydride (1.1–1.5) in 10 ml of glacial acetic acid. The reaction mixture was heated and refluxed for 6 hours. Acetic acid was distilled under vacuum after 10 ml of water was added to the residue, cooled to 0°C ., the precipitate was filtered and dried. It was crystallized from methanol if it was necessary.

2-(1,3-Dioxoisoindoline-2-yl)acetic acid (2.1). Yield: 89.3 %; Mp.: $193\text{--}196^\circ\text{C}$; ^1H NMR, δ (ppm): 12.79 (s, -COOH), 7.87 (s, 2H, H-5,6), 7.83 (s, 2H, H-4,7), 4.27 (s, 2H, -CH₂-); LC-MS, m/z = 206 [M+1]; *Anal. Calcd.* for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_4$: C, 58.54; H, 3.44; N, 6.83; Found: C, 58.65; H, 3.52; N, 6.95.

2-(1,3-Dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2H-isoindole-2-yl)acetic acid (2.2). Yield: 70.1 %; Mp.: $102\text{--}105^\circ\text{C}$; ^1H NMR, δ (ppm): 12.69

(s, 1H, -COOH), 5.86 (m, 2H, H-5,6), 4.00 (s, 2H, -CH₂-), 3.17 (m, 2H, H-3a,7a), 2.32 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H, H-4,7), 2.21 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H, H-4,7); LC-MS, $m/z = 210$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₀H₁₁NO₄: C, 57.41; H, 5.30; N, 6.70; Found: C, 57.49; H, 5.38; N, 6.79.

2-(1,3-Dioxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2H-4,7-methanoisoindole-2-yl)acetic acid (2.3). Yield: 77 %; Mp.: 191-194 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 12.46 (s, 1H, -COOH), 6.04 (s, 2H, H-5,6), 3.85 (s, 2H, -CH₂-), 3.37 (m, 2H, H-3a,7a), 3.30 (m, 2H, 4,7), 1.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-CH₂-), 1.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 8-CH₂-); LC-MS, $m/z = 222$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₁H₁₁NO₄: C, 59.73; H, 5.01; N, 6.33; Found: C, 59.82; H, 5.09; N, 6.41.

2-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)acetic acid (2.4). Yield: 76.2 %; Mp.: 75-79 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 12.01 (s, -COOH), 4.02 (s, 2H, -CH₂-), 2.93 (m, 2H, H-3a,7a), 1.78 (m, 4H, H-4,7), 1.45 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 213$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₀H₁₃NO₄: C, 56.8; H, 6.20; N, 6.63; Found: C, 57.11; H, 6.29; N, 6.71.

(Z)-4-((Carboxymethyl)amino)-4-oxobut-2-enoic acid (2.5). Yield: 59.9 %; Mp.: 115-118 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 13.81 (s, 1H, -COOH), 9.44 (t, 1H, -C(O)NH-), 6.53 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, =CH-COOH), 6.21 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, =CH-C(O)NH-), 3.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, -CH₂-); LC-MS, $m/z = 172$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₆H₇NO₃: C, 41.63; H, 4.08; N, 8.09; Found: C, 41.69; H, 4.13; N, 8.12.

2-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)propanoic acid (2.6). Yield: 30.5 %; Mp.: 149-151 °C; IR (cm⁻¹): 1744, 1676, 1405, 1188, 1083, 893, 853, 767, 736, 619; ¹H NMR, δ (ppm): 12.67 (s, 1H, -COOH), 4.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, -CH-), 2.98-2.86 (m, 2H, H-3a,7a), 1.78-1.54 (m, 4H, H-4,7), 1.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H, -CH₃), 1.32-1.18 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 226$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₁H₁₅NO₄: C, 58.66; H, 6.71; N, 6.22; Found: C, 58.74; H, 6.82; N, 6.31.

3-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)propanoic acid (2.7). Yield: 38,8 %; Mp.: 83-85 °C; IR (cm⁻¹): 3119, 2945, 2924, 2898, 2857, 1768, 1738, 1668, 1532, 1452, 1394, 1334, 1302, 1288, 1253, 1197, 1178, 1162, 1138, 1098, 1062, 1048, 1034, 1000, 956, 926, 908, 894, 876, 836, 809, 781, 745, 688, 658, 644, 609; ¹H NMR, δ (ppm): 12.19 (s, 1H, -COOH), 3.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, -CH₂CH₂COOH), 2.86 (m, 2H, H-3a,7a), 2.50-2.39 (m, 2H, -CH₂CH₂COOH), 1.76-1.63 (m, 2H, H-4,7), 1.62-1.50 (m, 2H, H-4,7), 1.41-1.19 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 226$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₁H₁₅NO₄: C, 58.66; H, 6.71; N, 6.22; Found: C, 58.77; H, 6.83; N, 6.29.

4-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)butanoic acid (2.8). Yield: 95.6 %; Mp.: 90-91 °C; IR (cm⁻¹): 2945, 1705, 1667, 1455, 1440, 1402, 1376, 1344, 1198, 1162, 1145, 1066, 891, 865, 833, 810, 784, 763, 631, 613; ¹H NMR, δ (ppm): 11.85 (s, 1H, -COOH), 3.42 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, -CH₂(CH₂)₂COOH), 2.86 (m, 2H, -(CH₂)₂CH₂COOH), 2.18 (m, 2H, H-3a,7a), 1.89-1.70 (m, 4H, H-4,7, -CH₂CH₂CH₂COOH), 1.69-1.58 (m, 2H, H-4,7), 1.41 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 240$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₂H₁₇NO₄: C, 60.24; H, 7.16; N, 5.85; Found: C, 60.31; H, 7.22; N, 5.90.

2-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)-3-methylbutanoic acid (2.9). Yield: 80 %; Mp.: 100-103 °C; IR (cm⁻¹): 3141, 2965, 2937, 2861, 1758, 1737, 1668, 1453, 1401, 1379, 1348, 1226, 1173, 1144, 1132, 1121, 1082, 1069, 1046, 981, 972, 897, 856, 830, 811, 781, 767, 741, 727, 714, 684, 654, 628, 615; ¹H NMR, δ (ppm): 12.59 (s, 1H, -COOH), 4.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, -CH-

CH(CH₃), 3.02-2.83 (m, 2H, H-3a,7a), 1.89-1.60 (m, 5H, H-4,7, -CH-CH(CH₃), 1.54-1.31 (m, 4H, H-5,6), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, -CH₃), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, -CH₃); LC-MS, $m/z = 254$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₃H₁₉NO₄: C, 61.64; H, 7.56; N, 5.53; Found: C, 61.76; H, 7.63; N, 5.59.

2-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)-4-methylpentanoic acid (2.10). Yield: 61.3 %; Mp.: 104-106 °C; IR (cm⁻¹): 3168, 2973, 2944, 2933, 2864, 1762, 1741, 1672, 1456, 1412, 1376, 1351, 1226, 1176, 1140, 1129, 1121, 1086, 1072, 1046, 991, 969, 895, 852, 830, 812, 781, 771, 741, 727, 709, 683, 649, 629, 613; ¹H NMR, δ (ppm): 12.19 (s, 1H, -COOH), 4.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, -CH-CH₂CH(CH₃), 3.52-3.48 (m, 2H, H-3a,7a), 2.13-1.87 (m, 4H, H-4,7, -CH-CH₂CH(CH₃), 1.78-1.58 (m, 3H, H-4,7, -CH-CH₂CH(CH₃), 1.49-1.31 (m, 4H, H-5,6), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, -CH₃), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, -CH₃). LC-MS, $m/z = 268$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₄H₂₁NO₄: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24; Found: C, 62.99; H, 8.03; N, 5.31.

4-((1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)methyl)benzoic acid (2.11). Yield: 78.5 %; Mp.: 175-178 °C; IR (cm⁻¹): 2930, 2852, 2519, 1771, 1674, 1608, 1574, 1555, 1512, 1448, 1415, 1391, 1355, 1334, 1317, 1278, 1201, 1183, 1167, 1141, 1115, 1092, 1067, 1030, 1014, 982, 941, 924, 910, 829, 806, 786, 753, 695, 680, 646, 611; ¹H NMR, δ (ppm): 12.57 (s, 1H, -COOH), 7.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 4.60 (s, 2H, -CH₂Ph), 2.94 (m, 2H, H-3a,7a), 1.72 (m, 4H, H-4,7), 1.39 (m, 2H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 288$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₆H₁₇NO₄: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88; Found: C, 66.93; H, 6.06; N, 4.95.

4-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)benzoic acid (2.12). Yield: 74 %; Mp.: 227-229 °C; IR (cm⁻¹): 3121, 2939, 2923, 2899, 2854, 1710, 1669, 1603, 1510, 1447, 1433, 1416, 1371, 1353, 1301, 1231, 1206, 1188, 1162, 1125, 1111, 1083, 1058, 1030, 1013, 969, 951, 905, 889, 861, 845, 806, 786, 763, 738, 691, 672, 635, 624; ¹H NMR, δ (ppm): 13.01 (s, 1H, -COOH), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 3.24 (m, 2H, H-3a,7a), 1.76 (m, 4H, H-4,7), 1.39 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 274$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₅H₁₅NO₄: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13; Found: C, 66.02; H, 5.59; N, 5.21.

3-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)benzoic acid (2.13). Yield: 88 %; Mp.: 275-282 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 12.92 (s, 1H, -COOH), 8.42 (d, 1H, H-6 Ph), 7.98 (s, 1H, H-2 Ph), 7.68 (d, 1H, H-4 Ph), 7.51 (t, 1H, H-5 Ph), 3.22 (m, 2H, H-3a,7a), 1.89-1.73 (m, 4H, H-4,7), 1.46 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 274$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₅H₁₅NO₄: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13; Found: C, 66.05; H, 5.61; N, 5.23.

2-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)benzoic acid (2.14). Yield: 52 %; Mp.: 192-194 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 12.87 (s, 1H, -COOH), 8.04 (m, 1H, H-3 Ph), 7.65 (m, 1H, H-6 Ph), 7.59 (m, 1H, H-5 Ph), 7.24 (m, 1H, H-4 Ph), 3.02 (m, 2H, H-3a,7a), 2.10-1.68 (m, 4H, H-4,7), 1.51 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 274$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₅H₁₅NO₄: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13; Found: C, 66.99; H, 5.62; N, 5.19.

4-(1,3-Dioxooctahydro-2H-isoindole-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid (2.15). Yield: 69.3 %; Mp.: 158-160 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 9.42 (s, -COOH), 7.87 (d, 1H, H-6 Ph), 7.20 (d, 1H, H-4 Ph), 6.80 (s, 1H, -OH), 6.73-6.55 (m, 1H, H-3 Ph), 3.24-2.94 (m, 2H, H-3a,7a), 1.83 (m, 2H, H-4,7), 1.49 (m, 4H, H-5,6); LC-MS, $m/z = 290$ [M+1]; *Anal. Calcd.* for C₁₅H₁₅NO₅: C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84; Found: C, 62.35; H, 5.34; N, 4.89.

Synthesized compounds (**2.1–2.15**) are white or yellow crystalline substances, insoluble in water, soluble in organic solvents. They were purified by crystallization from methanol for analyses.

Pharmacology. Hypoglycemia activity test. Study of hypoglycemic action was conducted on 124 Wistar white rats wich (male, weight 260–280 g., age 3.5 month) obtained from nursery of PE “Biomodelservice” (Kyiv, Ukraine). Experiments on animals were carried out according to bioethics principles. Animals selected after quarantine by random sampling were divided in groups of 6 male – rats on the assumption of absence of external signs of diseases and homogeneity by weight ($\pm 15\%$). Experimental animals were not fed during 12 hours before injection of studied compounds. The weights of all animals were measured before experiments. Intra gastric injection of studied compounds were conducted using atraumatic probe as water solution or finely dispersed suspension stabilized by Tween 80 in dose 10 mg/kg. Intact and control groups obtained equivalent volume of water by the same way. Hypoglycemic action of synthesized compounds was evaluated via changes of glucose level before and after injection of studied compounds. Measurements of glucose level were carried out in 2, 4, 6 and 8 hours after injection.

Statistical analysis was done using standard software complex, namely Microsoft Office Excel 2003 and Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). For each estimated value arithmetic mean (M), and standard error of the mean ($\pm m$) were defined. During verification of statistical hypothesis, null hypothesis were declined if statistical criterion $P < 0.05$.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Martynenko Yu. V., Aspirant of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kazunin M. S., PhD, Senior lecturer, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Antypenko O. M., PhD, Teaching Assistant, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Selivanova Ye. A., student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kovalenko S. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Trzhetsynskyi S. D., Dr.hab., Associate Professor, Head of the Department of pharmacognosy, pharmacology and botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Мартиненко Ю. В., аспірант каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Казунін М. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Антипенко О. М., канд. фарм. наук, асистент каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Селіванова Є. А., студентка, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Тржецинський С. Д., д-р біол. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Мартыненко Ю. В., аспирант каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Казунин М. С., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Антипенко А. Н., канд. фарм. наук, ассистент каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Селиванова Е. А., студентка, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Тржецинский С. Д., д-р биол. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Starkova, N. T. (2002) *Klinicheskaya e'ndokrinologiya [Clinical endocrinology. Management]*. Saint Petersburg: Piter [in Russian].
- [2] Michailov, V. V. (2001) *Osnovy patologicheskoy fiziologii: Rukovodstvo dlya vrachej [Fundamentals of Pathological Physiology: A Guide for Physicians]*. Moscow: Medicina [in Russian].
- [3] Sweeney, D., Raymer, M. L., & Lockwood, T. D. (2003) Antidiabetic and antimalarial biguanide drugs are metal-interactive anti-proteolytic agents. *Biochemical Pharmacology*, 66, 663–677. doi: 10.1016/S0006-2952(03)00338-1.
- [4] Jacob, J. (2013) Synthesis, Physico-chemical and Antidiabetic Studies of Zin Complex of Glimepiride, An Oral Hypoglycemic Agent. *Orient. J. Chem.*, 29(4), 1351–1358. doi: http://dx.doi.org/10.13005/ojc/290410.
- [5] Arsia Tarnam, Y., Nargis Begum, T., Muhammad Ilyas, M. H., Shilu, Mathew, Archunan, Govindaraju, & Ishtiaq, Qadri. (2016) Green synthesis, Antioxidant Potential and Hypoglycemic Effect of Silver Nanoparticles using Ethanolic Leaf Extract of *Clausena anisata* (Willd.) Hook. F. *Ex Benth. of Rutaceae. Pharmacognosy Journal*, 8(6), 565–575. doi: 10.5530/pj.2016.6.8.
- [6] Coman, C., Rugina, O. D., & Socaciu, C. (2012) Plants and Natural Compounds with Antidiabetic Action. *Not Bot Horti Agrobo*, 40(1), 314–325.
- [7] Nouraddin, H., Soodeh, S., Mohamad, E., Mohammad, H., Mehdi, K., Saeed, F., et al. (2013) Synthesis and Antidiabetic Evaluation of Benzenesulfonamide Derivatives. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 325–330.
- [8] Kecskemeti, V., Bagi, Z., Pacher, P., Posa, I., Kocsis, E., & Koltai, M. Z. (2002) New Trends in the Development of Oral Antidiabetic Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 9, 53–71. doi: 10.2174/0929867023371427.
- [9] Stefanova, O. V. (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Zhao, L., Pan, Y., Peng, K., Wang, Z., Li, J., Li, D., et al. (2015) Inhibition of 11 β -HSD1 by LG13 improves glucose metabolism in type 2 diabetic mice. *Journal of Molecular Endocrinology*, 55(2), 119–131. doi: 10.1530/JME-14-0268.
- [11] Eckhardt, M., Langkopf, E., Mark, M., Tadayyon, M., Thomas, L., Nar, H., et al. (2007) 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(26), 6450–6453. doi: 10.1021/jm701280z.
- [12] Pourcet, B., Fruchart, J. C., Staels, B., & Glineur, C. (2006) Selective PPAR modulators, dual and pan PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 11(3), 379–401. doi: 10.1517/14728214.11.3.379.
- [13] Trott, O., & Olson, A. J. (2010) AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.*, 31, 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334.
- [14] Protein Data Bank. Retrieved from <http://www.pdb.org>.
- [15] MarvinSketch version 17.21.0, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>).



Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

Є. С. Пругло

Запорізький державний медичний університет, Україна

На сучасному етапі розвитку науки перед ученими постає багато питань у сфері медицини та фармації. Одне з найважливіших – дослідження та пошук нових шляхів синтезу високоефективних і малотоксичних речовин. Особливу зацікавленість викликають похідні 1,2,4-тріазолу. На їх основі створено лікарські препарати, що широко застосовуються в медицині.

Мета роботи – синтез і дослідження властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

Методи та результати. Як вихідні речовини обрали 2-бромбензойну кислоту, з якої через низку послідовних стадій отримали 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіо)оцтову кислоту. Реакцією нейтралізації отримали солі з органічними та неорганічними основами. Дослідили фізико-хімічні властивості отриманих сполук. Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube (CHNS), ІЧ-спектри (4000–400 см⁻¹) знято на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ¹H ЯМР спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX 200 (розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Утворення солей підтверджено сигналами відповідних протонів амінів. Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

Висновки. Взаємодією отриманого тіону з кислотою монохлорацетатною у водному розчині подвійної кількості луку з наступною нейтралізацією отримали відповідну карбонову кислоту. Підтверджено, що найбільші виходи солей як продуктів реакції спостерігали при використанні як розчинника води, котру надалі замінювали на ацетон. Встановили оптимальні умови отримання солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з неорганічними та органічними основами.

Синтез и исследование физико-химических свойств солей 2-(5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты

Е. С. Пругло

На современном этапе развития науки перед учеными возникает много вопросов в сфере медицины и фармации. Одним из важнейших среди них является исследование и поиск новых путей синтеза высокоэффективных и малотоксичных веществ. Особый интерес вызывают производные 1,2,4-триазола. На их основе созданы лекарственные препараты, которые широко применяются в медицине.

Цель работы – синтез и исследование свойств солей 2-(5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты.

Методы и результаты. В качестве исходного вещества использовали 2-бромбензойную кислоту, из которой через ряд последовательных стадий получен 5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тион. Реакцией нейтрализации получены соли с органическими и неорганическими основаниями. Исследованы физико-химические свойства полученных соединений. Строение веществ подтверждено с помощью элементного анализа на приборе Elementar Vario L cube (CHNS), ИК-спектры (4000–400 см⁻¹) сняты на модуле ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ¹H ЯМР спектры соединений записаны с помощью спектрометра Varian Mercury VX 200 (растворитель – ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан). Образование солей подтверждено сигналами соответствующих протонированных аминов. Хромато-мас-спектральные исследования проводили на приборе LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, способ ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI).

Выводы. Взаимодействием полученного тиола с кислотой монохлорацетатной в водном растворе удвоенного количества щелочи с последующей нейтрализацией получена соответствующая карбоновая кислота. Подтверждено, что наибольшие выходы солей как продуктов реакции наблюдали при использовании в качестве растворителя воды, с последующей ее заменой на ацетон. Установлены оптимальные условия получения солей 2-(5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты с неорганическими и органическими основаниями.

Ключевые слова: 2-бромфенил, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 12–16

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123588>

УДК: 547.292/79.057.03/04-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123588

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 12–16

Ключові слова: 2-бромфенілпохідні, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості, синтез.

E-mail: pruglo@i.ua

Надійшла до редакції: 09.01.2018 // Після доопрацювання: 12.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

Synthesis and research of the physical-chemical properties of 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts

Ye. S. Pruglo

At this stage of the development of modern science the scientists get a lot of questions in the field of medicine and pharmacy, and one of the most important among them is the study and search of new ways of synthesis of high-performance and low-toxic substances. Special attention is paid to 1,2,4-triazole and xanthine. On their basis some medical drugs were made, which are widely used in medicine.

The aim of this work was the synthesis and study of properties of salts of 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid.

Methods and results. As starting material theophylline was selected. Through a number of stages 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thion) was obtained. By the reaction of neutralization the salts with organic and inorganic bases were obtained. The physical-chemical properties of the compounds were determined. The structure of the substances was confirmed by elemental analysis on an Elementar Vario L cube (CHNS) instrument; IR spectra ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) were taken on the ALPHA-T modules of the Bruker ALPHA FT-IR spectrometer. The ^1H NMR spectra of the compounds were recorded using a Varian Mercury VX 200 spectrometer (solvent – DMSO- d_6 , internal standard: tetramethylsilane). The formation of salts was confirmed by the signals of the corresponding protonated amines. Chromato-mass spectral studies were carried out on the LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, ionization method – chemical ionization at atmospheric pressure (APCI).

Conclusions. The interaction of the resulting thiol with monochloroacetic acid in aqueous solution with double quantity of alkali and subsequent neutralization leads to corresponding carboxylic acid obtaining. It was confirmed that the greatest outputs of salts as the reaction products were observed when using water as the solvent with the subsequent replacement of acetone. The optimum conditions of obtaining salts of 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid with inorganic and organic bases were determined.

Key words: 2-bromophenyl, 1,2,4-triazole, physico-chemical properties, synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 12–16

Нові досягнення синтезу хімічних речовин забезпечує доступ до широкого спектра функціональних гетероциклічних сполук, що мають вирішальне значення для фармацевтичної хімії, оскільки вона забезпечує можливість вирішення проблеми пошуку доступних лікарських засобів [1].

Раніше показано, що при пошуку нових лікарських засобів найчастіше застосовують реакцію утворення амідного зв'язку [2].

Хімія 1,2,4-тріазолу та їх конденсованих гетероциклічних похідних привертає значну увагу в останні кілька десятиліть завдяки синтетичній та ефективній біологічній значущості. Сполуки 1,2,4-тріазолу характеризуються важливими фармакологічними властивостями: протизапальною, анксиолітичною, протимікробною, протигрибовою, а також є стимуляторами ЦНС [3].

Відома важлива група сполук похідних 1,2,4-тріазолу, що містять у своєму складі атом сульфуру та проявляють протиракову, протитуберкульозну [4], сечогінну [5], антибактеріальну [6], протигрибову [7], антимікобактеріальну [8], гіполікемічну активність [9].

Мета роботи

Синтез і дослідження властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

Матеріали і методи дослідження

Як вихідні речовини обрали 2-бромбензойну кислоту, з якої через низку послідовних стадій отримали 5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон [10–12].

Фізико-хімічні властивості отриманих сполук дослідили за методами, які наведені у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначали відкритим

капілярним способом на приладі ПТП (М). Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу на приладі ElementarVario L cube (CHNS), ІЧ-спектри ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) зняті на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ^1H ЯМР спектри сполук записані за допомогою спектрометра «Varian Mercury VX 200» (розчинник – ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

Результати та їх обговорення

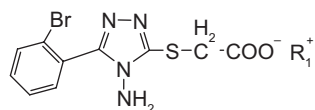
^1H ЯМР спектр синтезованої кислоти характеризується сигналами протона карбоксильної групи, який резонує у вигляді уширеного синглету при 11,6 м.ч.

ІЧ-спектр отриманої кислоти включає смуги валентних коливань асоційованих ОН-зв'язків при 2880 cm^{-1} і при 2937 cm^{-1} , CH_2 -групи при 2820 cm^{-1} , COOH -групи при 1706 cm^{-1} . Фрагмент C-S фіксується у вигляді смуги валентних коливань при 756 cm^{-1} .

Утворення солей підтверджено сигналами відповідних протонуваних амінів. Наприклад, ^1H ЯМР спектр бензиламонієвої солі характеризується синглетом NCH_2 -групи при 3,87 м.ч. і мультиплетом C_6H_5 -групи при 7,38–7,41 м.ч. Морфолінієва сіль характеризується сукупністю сигналів протонуваного морфоліну у вигляді двох мультиплетів при 3,35 м.ч. та 3,86 м.ч. і синглету при 9,05 м.ч. Піперазиній катіон описується наявністю синглетів протонів при 2,76 м.ч. і 3,44 м.ч. Піперидинієва сіль характеризується сигналами протонів цієї органічної основи у вигляді мультиплету при 1,55 м.ч. і при 2,70 м.ч. і синглету при 7,08 м.ч.

В ІЧ-спектрах солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти спостері-

Таблиця 1. Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин



№ сполуки	R ₁	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	Знайдено, %				Розраховано, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
1	H ⁺	109-110	74	C ₁₀ H ₉ BrN ₄ O ₂ S	36,48	2,76	17,03	9,72	36,49	2,76	17,02	9,74
2	Na ⁺	245-248	85	C ₁₀ H ₈ BrN ₄ NaO ₂ S	34,15	2,29	15,98	9,14	34,20	2,30	15,96	9,13
3	K ⁺	168-170	76	C ₁₀ H ₈ BrN ₄ KO ₂ S	32,76	2,19	15,24	8,74	32,70	2,20	15,26	8,73
4	½Mg ²⁺	150-152	70	C ₂₀ H ₁₆ Br ₂ MgN ₈ O ₄ S ₂	35,31	2,38	16,45	9,39	35,29	2,37	16,46	9,40
5	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH ₃ ⁺	166-168	69	C ₁₇ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ S	46,78	4,17	16,03	7,36	46,80	4,16	16,05	7,35
6	H ₃ N ⁺ -CH ₃	193-195	84	C ₁₁ H ₁₄ BrN ₅ O ₂ S	36,74	3,91	19,42	8,89	36,68	3,92	19,44	8,90
7	HN ⁺ (C ₂ H ₄ OH) ₃	172-175	86	C ₁₆ H ₂₄ BrN ₅ O ₅ S	40,22	5,05	14,61	6,71	40,17	5,06	14,64	6,70
8	морфоліній	199-201	89	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₅ O ₃ S	40,33	4,35	16,85	7,71	40,39	4,36	16,82	7,70
9	піперидиній	169-171	89	C ₁₅ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ S	43,49	4,86	16,86	7,75	43,48	4,87	16,90	7,74
10	NH ₄ ⁺	149-151	92	C ₁₀ H ₁₂ BrN ₅ O ₂ S	34,77	3,48	20,19	9,24	34,69	3,49	20,19	9,26
11	піперазиній	178-180	87	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₆ O ₂ S	40,43	4,62	20,21	7,71	40,49	4,61	20,24	7,72

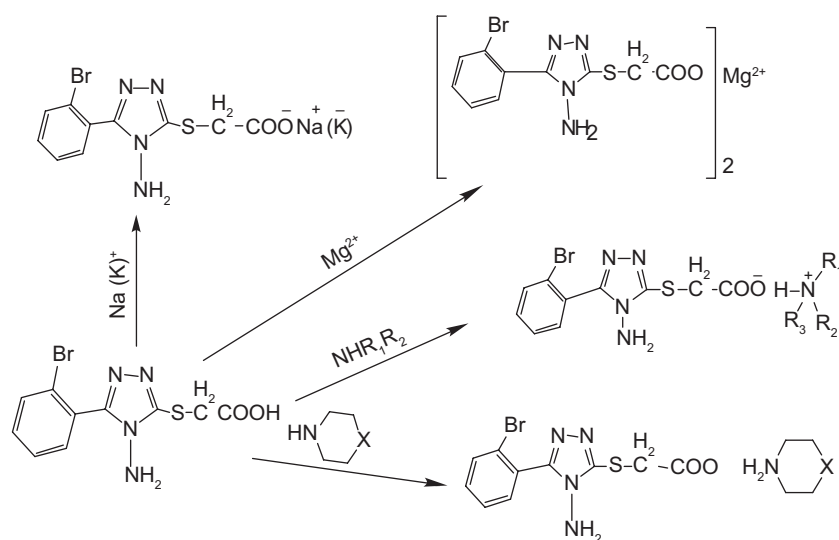


Рис. 1. Схема синтезу солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

гають відсутність смуг поглинання валентних коливань ОН-зв'язку та наявність трьох смуг валентних коливань в області 1740–1660 см⁻¹. Для солей органічних основ спостерігають широкі смуги поглинання первинних і вторинних амінів в області 3050–2900 см⁻¹ або 2710–2250 см⁻¹ і деформаційні коливання в області 1610–1565 см⁻¹.

Експериментальна частина

2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (1). До розчину 0,1 моль NaOH у 100 мл ДМФА додають 0,1 моль відповідного 5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,1 моль монохлорацетатної кислоти. Розчин кип'ячать до кислого середовища (5 год), відфільтровують, додають 100 мл води та залишають на 24 год. Осад продукту реакції

відфільтровують і висушують. Біла кристалічна речовина мало розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів і карбонатів лужних металів і в органічних розчинниках. Для аналізу 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота очищена перекристалізацією з суміші диметилформамід:вода (4:1).

Натрієва та калієва солі 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2,3). Суміш 0,01 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти і 0,01 моль натрій чи калій гідроксиду у 30 мл води випаровують на водяній бані. Білі кристалічні речовини розчинні у воді, мало розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу солі очищені перекристалізацією із суміші вода:ацетон (1:3).

Піперидинієва, морфолінієва та піперазинієва солі 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (8,9,11). До 0,01 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти у 30 мл і-пропанолу додають 0,01 моль піперидину (8), морфоліну (9) або піперазину (11) і нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого кольору, легкорозчинні у воді, складнорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з і-пропанолу.

Магнієва сіль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (4). Суміш 0,02 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (1) і 0,01 моль магній оксиду кип'яють до повного розчинення осаду, фільтрують, фільтрат охолоджують, осад відфільтровують і кристалізують із води. Біла кристалічна речовина розчинна у воді при нагріванні, мало розчинна в органічних розчинниках.

Метиламонієва (6), бензиламонієва (5) та трибутиламонієва (7) солі 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти. До 0,01 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти у 30 мл і-пропанолу додають 0,01 моль метиламіну (6), бензиламіну (5) або трибутиламіну (7) та нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого (5,6) і сірого (7) кольорів, легкорозчинні у воді, складнорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з ацетону.

Амонійна сіль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (11). До 0,01 моль відповідної 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти додають 50 мл 25 % розчину амоніаку та перемішують до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують кристалічну сполуку білого кольору, легкорозчинну у воді, складнорозчинну у хлороформі. Для аналізу сполуку перекристалізували з і-пропанолу.

Висновки

1. Взаємодією отриманого тіону з кислотою монохлорацетатною у водному розчині подвійної кількості луку з наступною нейтралізацією отримали відповідну карбонову кислоту. Дослідили загальні фізико-хімічні властивості сполук, що одержали.

2. Встановили оптимальні умови отримання солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з неорганічними та органічними основами. Доведено, що найбільші виходи продуктів реакції спостерігали при використанні як розчинника води, котру надалі замінювали на ацетон.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Pruglo Ye. S., PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and MFE FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery / A.P. Taylor, R.P. Robinson, Y.M. Fobian, et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – Vol. 14(28). – P. 6611–6637.
- [2] Brown D.G. Analysis of past and present synthetic methodologies on medicinal chemistry: where have all the new reactions gone? / D.G. Brown, J. Bostrom // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 4443.
- [3] Synthesis of New S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives Bearing Cyclic Amine Moiety as Potent Anticancer Agents / M.S.R. Murty, Kesur R. Ram, Rayudu Venkateswara Rao et al. // *Letters in Drug Design & Discovery*. – 2012. – Vol. 9. – P. 276–281.
- [4] Mir I. Antituberculosis agents-I: -[5-(2-furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetylhydrazide and related compounds / I. Mir, M.T. Siddiqui, A. Comrie // *Tetrahedron*. – 1970. – Vol. 26. – P. 5235–5238.
- [5] Yale H.L. Substituted s-triazoles and related compounds / H.L. Yale, J.J. Piala // *J. Med. Chem.* – 1966. – Vol. 9. – P. 42–46.
- [6] Burch H.A. Nitrofuryl heterocycles. III. 3-Alkyl-5-(5-nitro-2-furyl)-1,2,4-triazoles and intermediates / H.A. Burch, W.O. Smith // *J. Med. Chem.* – 1966. – Vol. 9. – P. 405–408.
- [7] 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: synthesis and antibacterial and antifungal activities / S. Rollas, N. Kalyoncuoglu, D. Sur-Altiner, et al. // *Pharmazie*. – 1993. – Vol. 48. – P. 308–309.
- [8] Studies of pyrazine derivatives. XXI. Synthesis and tuberculostatic activity of 4-aryl-1-pyrazinoylthiosemicarbazides and the products of their cyclization to 1,2,4-triazole-3-thione derivatives / W. Rudnicka, H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek // *Acta Pol. Pharm.* – 1986. – Vol. 43. – P. 523–528.
- [9] 4-Alkyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents / M.Y. Mhasalkar, M.H. Shah, S.T. Nikam // *J. Med. Chem.* – 1970. – Vol. 13. – P. 672–674.
- [10] Eweiss N.F. Synthesis of heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives / N.F. Eweiss, A.A. Bahajaj, E.A. Elsherbini // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1986. – Vol. 23. – №5. – P. 1451–1458.
- [11] Synthesis and Biological Evaluation of Kojic Acid Derivatives Containing 1,2,4-triazole as Potent Tyrosinase Inhibitors / W. Xie, J. Zhang, X. Ma, et al. // *Chemical Biology and Drug Design*. – 2015. – Vol. 86. – №5. – P. 1087–1092.
- [12] Design, synthesis, and urease inhibition studies of a series of 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones / Khan Mahmood-Ul-Hassan, Akhtar Tashfeen, Yasin Khawaja A., et al. // *Zeitschrift fur Naturforschung – Section B Journal of Chemical Sciences*. – 2010. – Vol. 65. – №2. – P. 178–184.

References

- [1] Taylor, A. P., Robinson, R. P., Fobian, Y. M., Blakemore, D. C., Jones, L. H., & Fadeyi, O. (2016) Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(28), 6611–6637. doi: 10.1039/c6ob00936k.
- [2] Brown, D. G., & Bostrom, J. (2016) Analysis of past and present synthetic methodologies on medicinal chemistry: where have all the new reactions gone? *J. Med. Chem.*, 59, 4443. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01409.

- [3] Murty, M. S.R., Kesur, R. Ram, Rayudu, Venkateswara Rao, Yadav, J. S., Janapal, Venkateswara Rao, Pamanji, R., & Velatoo-ru, L. R. (2012) Synthesis of New S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives Bearing Cyclic Amine Moiety as Potent Anticancer Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9, 276–281. doi :10.2174/157018012799129882.
- [4] Mir, I., Siddiqui, M. T., & Comrie, A. (1970) Antituberculosis agents-I: -[5- (2-furyl)- 1,2,4-triazol-3-ylthio] acetylhydrazide and related compounds. *Tetrahedron*, 26, 5235–5238. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)98732-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98732-0).
- [5] Yale, H. L., & Piala, J. J. (1966) Substituted s-triazoles and related compounds. *J. Med. Chem.*, 9, 42–46. doi: 10.1021/jm00319a010.
- [6] Burch, H. A., & Smith, W. O. (1966) Nitrofuryl heterocycles. III. 3-Alkyl-5- (5-nitro-2-furyl)-1,2,4-triazoles and intermediates. *J. Med. Chem.*, 9, 405–408. doi: 10.1021/jm00321a033.
- [7] Rollas, S., Kalyoncuoglu, N., Sur-Altiner, D., & Yegenoglu, Y. (1993) 5-(4- Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 48, 308–309.
- [8] Rudnicka, W., Foks, H., Janowiec, M., & Zwolska-Kwiek, Z. (1986) Studies of pyrazine derivatives. XXI. Synthesis and tuberculostatic activity of 4-aryl-1-pyrazinoylthiosemicarbazides and the products of their cyclization to 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Acta Pol. Pharm.*, 43, 523–528.
- [9] Mhasalkar, M. Y., Shah, M. H., Nikam, S. T., Anantanarayanan, K. G., & Deliwala, C. V. (1970) 4-Alkyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 13, 672–674. doi: 10.1021/jm00298a021.
- [10] Eweiss, N. F., Bahajaj, A. A., & Elsherbini, E. A. (1986) Synthesis of heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 23(5), 1451–1458. doi: 10.1002/jhet.5570230540.
- [11] Xie, W., Zhang, J., Ma, X., Yang, W., Zhou, Y., Tang, X., et al. (2015) Synthesis and Biological Evaluation of Kojic Acid Derivatives Containing 1,2,4-triazole as Potent Tyrosinase Inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 86(5), 1087–1092. doi: 10.1111/cbdd.12577.
- [12] Khan, Mahmood-Ul-Hassan, Akhtar, Tashfeen, Yasin, Khawaja, A., Al-Masoudi, Najim, A., Jones, Peter, G., & Hameed, Shahid (2010) Design, synthesis, and urease inhibition studies of a series of 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Zeitschrift fur Naturforschung – Section B Journal of Chemical Sciences*, 65(2), 178–184.



Синтез, фізико-хімічні властивості, антигіпоксична активність деяких 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сьогодні до розладів центральної нервової системи, функціонально-метаболічних процесів, судинних захворювань, зокрема гострих порушень мозкового кровообігу, призводить збільшення кількості природних і техногенних ситуацій. До того ж зміни, що відбуваються на молекулярному, клітинному рівнях, лежать в основі функціональних порушень окремих систем та організму загалом. Гіпоксія не тільки ускладнює перебіг захворювання, але й здебільшого визначає його результат. Важлива роль у боротьбі з гіпоксією належить антиоксидантам, котрі поліпшують утилізацію організмом циркулюючого кисню, зменшують потребу в ньому органів і тканин, що є не лише доцільним, але й необхідним при лікуванні багатьох гострих і хронічних патологічних процесів. Отже, частота гіпоксичних станів, широкий спектр факторів, що їх спричиняють, зумовлюють актуальність пошуку нових засобів і методів подолання кисневої недостатності.

Мета роботи – цілеспрямований пошук деяких 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей і фармакологічний скринінг антигіпоксичної активності сполук, що отримали.

Матеріали та методи. Вивчення фізико-хімічних властивостей здійснили на сертифікованому та ліцензійному сучасному обладнанні. Антигіпоксичну активність вивчали під час моделювання гіпоксії з гіперкапнією. Як препарат порівняння в дослідженнях використали мексидол у дозі 100 мг/кг.

Результати. Встановили, що синтезовані сполуки та препарат порівняння по-різному впливали на тривалість життя щурів. Визначили сполуки, в яких антигіпоксична активність перевищувала контроль, в інших – знаходилась на рівні мексидолу. Ряд сполук виявляли дещо меншу активність порівняно з контролем, серед досліджуваних дві сполуки за силою дії поступались препарату порівняння, але вони не зменшували тривалість життя дослідних груп порівняно з контролем. Дія решти сполук на тривалість життя дослідної групи була на рівні контрольної групи, що отримувала фізіологічний розчин.

Висновки. Синтезовано ряд нових сполук похідних 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, будову яких підтвердили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Найактивнішими серед досліджуваних сполук виявилися 3а та 2а: їхня антигіпоксична активність перевищує контроль на 37,86 і 36,30 % та мексидол на 7,35 і 5,79 % відповідно.

Синтез, физико-химические свойства, антигипоксическая активность некоторых 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінов і 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолов

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

Сегодня к расстройствам центральной нервной системы, функционально-метаболических процессов, сосудистым заболеваниям, в частности острым нарушениям мозгового кровообращения, приводит увеличение количества природных и техногенных ситуаций. К тому же изменения, которые происходят на молекулярном и клеточном уровнях, лежат в основе функциональных нарушений отдельных систем и организма в целом. Гипоксия не только осложняет течение заболевания, но и в большинстве случаев определяет его результат. Важная роль в борьбе с гипоксией принадлежит антиоксидантам, которые улучшают утилизацию организмом циркулирующего кислорода, уменьшают потребность в нем органов и тканей, что является не только целесообразным, но и необходимым при лечении многих острых и хронических патологических заболеваний. Итак, частота гипоксических состояний и широкий спектр факторов, которые способны вызывать эти состояния, обуславливают актуальность поиска новых средств и методов преодоления кислородной недостаточности.

Цель работы – поиск некоторых 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінов і 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолов, изучение их физико-химических свойств и фармакологический скрининг антигипоксической активности полученных соединений.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123590>

УДК: 615.225.31: 547.792].057.03/.04
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123590

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 17–22

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, ІС-, ЯМР Н- спектроскопія, хромато-мас-спектри.

E-mail: odyntsova1505@gmail.com

Надійшла до редакції: 17.11.2017 // Після доопрацювання: 21.11.2017 // Прийнято до друку: 04.12.2017

Матеріали і методи. Изучение физико-химических свойств проводили на сертифицированном и лицензионном современном оборудовании. Антигипоксическую активность изучали при моделировании гипоксии с гиперкапнией. В качестве препарата сравнения в исследованиях использовали мексидол в дозе 100 мг/кг.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что синтезированные соединения и препарат сравнения по-разному влияли на продолжительность жизни крыс. Обнаружены соединения, в которых антигипоксическая активность превышала контроль, в других – находилась на уровне мексидола. Ряд соединений проявляли несколько меньшую активность по сравнению с контролем, а два соединения среди испытуемых по силе действия уступали препарату сравнения, но не уменьшали продолжительность жизни исследуемых групп по сравнению с контролем. Действие остальных соединений на продолжительность жизни исследуемой группы было на уровне контрольной, получавшей физиологический раствор.

Выводы. Синтезирован ряд новых соединений производных 5-[[5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и 5-[[5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов, строение которых подтвердили с помощью современных физико-химических методов анализа. Наиболее активными среди исследуемых соединений оказались 3а и 2а: их антигипоксическая активность превышает контроль на 37,86 % и 36,30 % и мексидол на 7,35 % и 5,79 % соответственно.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, ИК, ЯМР Н спектроскопия, хромато-масс-спектры.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 17–22

Synthesis, physical and chemical properties, antihypoxic activity of some 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-*N*-*R*₁-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols

V. M. Odyntsova., Ye. G. Knysh, O. I. Panasenko

Today, an increase of natural and technogenic situations leads to the disorders of the central nervous system, functional-metabolic processes, vascular diseases, in particular, acute cerebral blood flow disorders. In addition, the changes occurring on the molecular and cellular levels are in the basis of the functional violations of individual systems and the organism as a whole. Hypoxia not only complicates the disease course, but in most cases, determines its outcome. The important role in the fight against hypoxia belongs to antioxidants, which improve the circulating oxygen utilization by the body, reduce its need for the organs and tissues, which is not only expedient but necessary for the treatment of many acute and chronic pathological processes. So, the frequency of the hypoxic states and a wide range of factors causing them determine the relevance of new ways and methods finding to overcome the oxygen deficiency.

The aim of this work is the purposeful search of some 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-*N*-*R*₁-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols, the study of their physical and chemical properties and pharmacological screening of the antihypoxic activity of the obtained compounds.

Materials and methods. The study of physical and chemical properties was conducted on certified and licensed modern equipment. Antihypoxic activity was studied during the modeling process of hypoxia with hypercapnia. Mexidol was used as a comparison drug in studies at a dose of 100 mg/kg.

Results. As the result of the study, it was found that the synthesized compounds and the comparison drug influenced on rats' life span differently. Compounds, the antihypoxic activity of which exceeded control have been discovered, and others' were at the level of Mexidol. A number of compounds showed a somewhat less activity in comparison with control, and two compounds, among the investigated ones were weaker than comparison drug action, but they did not reduce the life expectancy of the investigated groups in comparison with control. The effect of the remaining compounds on the lifetime of the investigated group was at the level of control group that received the physiological solution.

Conclusions. A series of new compounds of derivatives among 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-*N*-*R*₁-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols have been synthesized, the structure of which has been confirmed with the help of modern physical and chemical methods of analysis. The most active compounds among the studied ones were **3a** and **2a**, their antihypoxic activity exceeds control on 37.86 % and 36.30 % and Mexidol is on 7.35 % and 5.79 % respectively.

Key words: 1,2,4-triazole, infrared spectroscopy, NMR-H-spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 17–22

Гіпоксичне пошкодження тканин – провідна ланка патогенезу багатьох захворювань (порушення функцій мозку, легень, ішемічна хвороба серця тощо). До того ж зміни, що відбуваються на молекулярному та клітинному рівнях, лежать в основі функціональних порушень окремих систем та організму загалом. Гіпоксія не тільки ускладнює перебіг захворювання, але й здебільшого визначає його результат. Безперечно, важлива роль у боротьбі з гіпоксією належить антиоксидантам, які поліпшують утилізацію організмом циркулюючого кисню, зменшують потребу в

ньому органів і тканин, що є не тільки доцільним, але й необхідним при лікуванні багатьох гострих і хронічних патологічних процесів [1–3]. Їх використання має широкі перспективи, оскільки вони нормалізують основу життєдіяльності клітини – її енергетику, а у критичних станах можуть запобігати розвитку незворотних змін в органах і вносити вагомий внесок у порятунок хворого.

Перелік сучасних антигіпоксичних засобів залишається доволі обмеженим (мексидол, емоксипін, оліфен, убінон тощо) для терапії різних киснезалежних патологічних

станів [4]. Але препарати не є універсальними, не завжди ефективні та мають певні побічні ефекти. З метою усунення явищ гіпоксії використовується цілий ряд препаратів, антигіпоксична дія яких є супутнім ефектом (пірацетам, пантогам тощо) [5]. Отже, частота гіпоксичних станів і широкий спектр факторів, що їх спричиняють, зумовлюють актуальність пошуку нових засобів і методів подолання кисневої недостатності [6–11].

Мета роботи

Цілеспрямований пошук деяких 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей і фармакологічний скринінг антигіпоксичної активності отриманих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Хімічні назви сполукам надані відповідно до вимог номенклатури IUPAC (1979 р.) і рекомендації IUPAC (1993 р.). Вивчення фізико-хімічних властивостей 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів здійснено на сертифікованому та ліцензійному обладнанні фізико-хімічних лабораторій Запорізького державного медичного університету. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним методом на приладі Opti Melt MPA 100. Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). ¹H ЯМР спектри були записані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (¹H, 200 MHz) у розчиннику диметилсульфоксид-*d*₆ (тетраметилсилан – внутрішній стандарт) і розшифровані за допомогою програми ADVASP^(tm) Analyzerprogram (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрі (ESI)).

Антигіпоксичну активність вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією [12], яку відтворювали розміщенням шурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл) і герметично закривали, перевертали вверх дном і ставили в кювету з водою для запобігання надходженню повітря. Як препарат порівняння в дослідженнях використаний мексидол у дозі 100 мг/кг [4].

Результати та їх обговорення

Синтезовано нові 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів (2а-ф) (табл. 1) і 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (3а-й) (табл. 2), будову котрих встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

Як вихідні речовини використовували відповідні гідразинокарботіоаміди (1), схему синтезу яких описано в попередній роботі [13].

5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів (2а-ф, рис. 1).

До 0,01 моля вихідного відповідного гідразинокарботіоаміду (1) додають 50 % кислоти сульфатної. Суміш кип'ятять 6 годин, охолоджують, додають 50 мл води й нейтралізують натрієм гідрокарбонатом до нейтрального середовища. Залишають на 12 годин, осад відфільтровують і ретельно промивають водою. Отримують сполуки білого (2а, 2е), світло-жовтого (2с) та жовтого (2б, 2д, 2ф) кольорів. Отримані сполуки 2а-с, 2е-ф кристалізують з ацетатної кислоти, 2д – із метанолу.

5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (3а-й, рис. 1).

До суміші 0,01 моль вихідного відповідного гідразинокарботіоаміду (1) у 30 мл води додають 0,015 моля калію гідроксиду. Суміш кип'ятять 5 годин, охолоджують, нейтралізують розчином ацетатної кислоти до нейтрального середовища, осад відфільтровують. Отримали сполуки 3а – сірого, 3б-ф, 3г-й – білого і 3г – білого з жовтим відтінком кольорів, які кристалізовані з ацетатної кислоти.

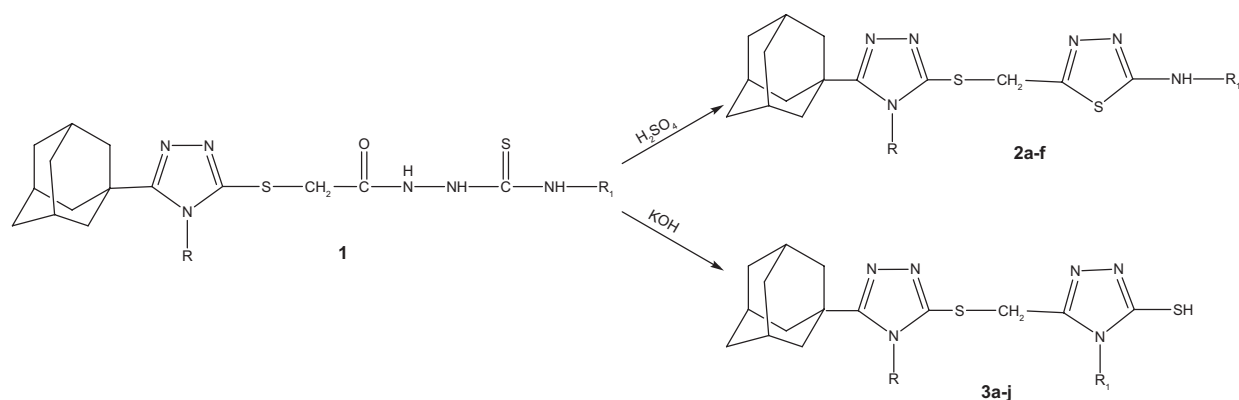
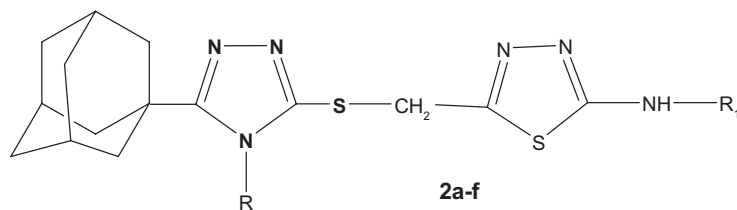
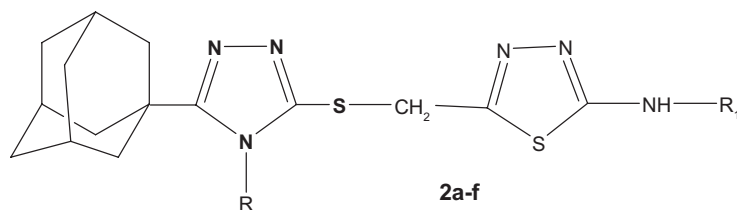


Рис. 1. Схема синтезу 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів (2а-ф) і 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (3а-й).

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи деяких 5-[[5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-N-R₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів

№ сполук	R	R ₁	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %	ВЕРХ-МС, m/z, M+1	Знайдено, %				Вирахувано, %			
							C	H	N	S	C	H	N	S
2a	H	H	153-155	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ S ₂	76	349	51,94	5,79	24,14	18,36	51,70	5,78	24,12	18,40
2b	H	CH ₃	103-105	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ S ₂	41	363	52,87	6,10	23,16	17,67	53,01	6,12	23,18	17,69
2c	H	C ₂ H ₅	135-137	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ S ₂	69	377	54,29	6,40	12,30	17,00	54,23	6,41	22,32	17,03
2d	H	C ₆ H ₅	130-132	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ S ₂	71	425	59,61	5,73	19,81	15,12	59,40	5,70	19,79	15,10
2e	C ₂ H ₅	H	134-136	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ S ₂	87	377	54,67	6,44	22,29	17,09	54,23	6,42	22,23	17,03
2f	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	154-156	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ S ₂	74	453	61,09	6,25	18,59	14,16	61,03	6,24	18,57	14,17

Таблиця 2. Фізико-хімічні константи деяких 5-[[5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

№ сполук	R	R ₁	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %	ВЕРХ-МС, m/z, M+1	Знайдено, %				Вирахувано, %			
							C	H	N	S	C	H	N	S
3a	H	H	143-145	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ S ₂	73	349	51,91	5,80	24,14	18,41	51,70	5,78	24,12	18,40
3b	H	CH ₃	144-146	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ S ₂	91	363	53,16	6,14	23,21	17,71	53,01	6,12	23,18	17,69
3c	H	C ₂ H ₅	136-138	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ S ₂	83	377	54,16	6,43	22,35	17,01	54,23	6,42	22,32	17,03
3d	H	C ₆ H ₅	118-120	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ S ₂	87	425	59,55	5,73	19,81	15,11	59,40	5,70	19,79	15,10
3e	C ₂ H ₅	H	135-137	C ₁₇ H ₂₄ N ₆ S ₂	84	377	54,03	6,43	22,35	17,03	54,23	6,42	22,32	17,03
3f	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	127-129	C ₁₉ H ₂₈ N ₆ S ₂	81	405	56,53	6,99	20,76	15,87	56,40	6,98	20,77	15,85
3g	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	170-172	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ S ₂	88	453	61,19	6,21	18,59	14,16	61,03	6,24	18,57	14,17
3h	C ₆ H ₅	CH ₃	128-130	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ S ₂	80	439	60,24	5,97	19,14	14,63	60,25	5,98	19,16	14,62
3i	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	139-141	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ S ₂	82	453	61,01	6,25	18,55	14,18	61,03	6,24	18,57	14,17
3j	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	125-127	C ₂₇ H ₂₈ N ₆ S ₂	82	501	64,76	5,65	16,77	12,83	64,77	5,64	16,79	12,81

В ІЧ-спектрах сполук **2a-f** та **3a-j** наявні інтенсивні смуги поглинання при 2904–2850 см⁻¹, що належать до симетричних та антисиметричних коливань СН- і СН₂-груп. У цих сполуках наявні також смуги змішаних валентно-деформаційних коливань CN- та NH-груп при 1520 см⁻¹.

У ¹H ЯМР-спектрах сполук є два шестипротонні синглету при 1,73 та 2,08 м. ч., характерні для протонів, що знаходяться біля мостикових атомів карбону. Синглет при 2,05 м. ч. характерний для протонів, котрі знаходяться біля вузлових атомів карбону. Характерним для сполук **3a-n** є наявність двопротонного синглету S-CH₂-груп при

4,05–4,12 м. ч., ароматичних протонів для сполук **3d, g, h, k-n** при 6,90–7,60 м. ч.

Під час вивчення антигіпоксичної активності препарат порівняння мексидол і речовини, що досліджували, вводили у вигляді водного розчину. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

Результати опрацьовані сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft

Таблиця 3. Результати дослідження антигіпоксичної активності деяких 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

№ з/п	Група/Сполука	Середня тривалість життя щурів, хв, $M \pm m$	Активність щодо контролю, %	Активність щодо мексидолу, $\Delta\%$
1	Контроль	64,14 \pm 6,41*	100	-23,38
2	Мексидол	83,71 \pm 2,29	130,51	
3	2a	87,43 \pm 0,37*	136,30	5,79
4	2b	79,71 \pm 6,60*	124,28	-4,78
5	2c	73,71 \pm 6,04*	114,92	-11,95
6	2d	72,57 \pm 4,93*	113,14	-13,31
7	2e	83,00 \pm 2,06*	129,40	-0,85
8	2f	70,43 \pm 4,70*	109,80	-15,87
9	3a	88,43 \pm 2,49*	137,86	7,35
10	3b	69,43 \pm 4,55*	108,24	-17,06
11	3c	69,14 \pm 4,56*	107,80	-17,41
12	3d	68,14 \pm 5,58*	106,24	-33,05
13	Контроль	63,86 \pm 6,17*	100	-23,33
14	Мексидол	83,29 \pm 2,61	130,43	
15	3e	79,57 \pm 5,07*	124,61	-4,46
16	3f	66,86 \pm 6,31*	104,70	-19,73
17	3g	65,43 \pm 7,24*	102,46	-21,44
18	3h	64,43 \pm 7,14*	100,89	-22,64
19	3i	59,00 \pm 4,42*	92,39	-29,16
20	3j	57,57 \pm 2,56*	90,16	-30,87

*: дані статистично значущі щодо мексидолу $p < 0,05$.

Office 2010 (Microsoft Excel) і Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середні арифметичні (M) і стандартні похибки середньої ($\pm m$). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Використовували 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ [14–15].

Встановили, що синтезовані сполуки та препарат порівняння по-різному впливали на тривалість життя щурів (табл. 3). Так, виявили дві сполуки, котрі перевищують за своєю дією препарат порівняння мексидол і подовжують тривалість життя на 37,86 % і 36,30 % (сполуки **3a** і **2a** відповідно), тоді як мексидол подовжував тривалість життя дослідної групи тварин на 30,51 %.

Активність сполуки **2e** перебуває на рівні мексидолу і подовжує тривалість життя щурів на 29,40 %. Сполуки **3e** і **2b** виявили дещо меншу активність і подовжували тривалість життя тварин на 24,61 % і 24,28 % відповідно. Дві сполуки **2c** і **2d** серед досліджуваних за силою дії поступались препарату порівняння, але не зменшували тривалість життя дослідних груп порівняно з контролем.

Дія сполук **3b-d**, **3f-h**, **2f** на тривалість життя дослідної групи була на рівні контрольної групи, яка отримувала фізіологічний розчин. Тривалість життя контрольних груп перебувала в межах від 63,86 \pm 6,17 до 64,14 \pm 6,41 хв.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових сполук похідних 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

2. Будову сполук підтвердили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного, ІЧ-, ЯМР ¹H-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

3. Найактивнішими серед досліджуваних сполук виявилися **3a** та **2a**: їхня антигіпоксична активність перевищує контроль на 37,86 % і 36,30 % і мексидол на 7,35 % і 5,79 % відповідно.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Одинцова В. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Одинцова В. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Odyntsova V. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

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

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

Список літератури

- [1] Сейфулла Р.Д. Спортивная фармакология : справочник / Р.Д. Сейфулла. – М. : Московская правда, 2001. – 101 с.
- [2] Стратієнко Е.Н. Фармакологічна корекція фізичної работоспособности в условиях гипобарической гипоксии / Е.Н. Стратієнко // Военный медицинский журнал. – 1998. – №2. – С. 31–32.
- [3] Pharmacological Correction of Hypoxic Conditions by Complexes of Zinc with N-Alkenylimidazoles / S.A. Shakhmardanov, M.L. Maximov, L.N. Parshina et al. // BioNanoSci. – 2017. – Vol. 7. – Issue 2. – P. 338–339.
- [4] Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – №1. – С. 2–12.
- [5] Компендиум. Лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2017. – 2416 с.
- [6] Антигіпоксична активність алкілпхідних 5-(адамтан-1-іл)-4-Р-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є.С. Пругло, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов та ін. // Запорізький медичний журнал. – 2013. – №3. – С. 98–100.
- [7] Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В.М. Одинцова, Є.С. Пругло, А.С. Гоцуля та ін. // Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2(83). – С. 94–96.
- [8] Патент 111228 Україна, МПК51 А61К 31/4196 (2006.01), С07D 249/12 (2006.01). 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N-(4-фторбензиліден)ацетогідразид, який проявляє антигіпоксичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.; Запорізький державний медичний університет. – № а201403554; заявл. 07.04.2014; опубл. 11.04.2016 // Бюлетень. – №7/2016.
- [9] Патент 92681 Україна, МПК51 (2014.01) С 07 D 249/00, А 61 К 31/00. Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які проявляють антигіпоксичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.; Запорізький державний медичний університет. – № у 2014 03557; заявл. 07.04.2014; опубл. 26.08.2014 // Бюлетень. – № 16.
- [10] Сугак О.А. Антигіпоксична активність бензиліденгідразидів 4-Р-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіоїоїстоївої кислоти / О.А. Сугак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – №2(24). – С. 147–151.
- [11] Odyntsova V.M. Synthesis, physico-chemical properties and the study of anti-hypoxic activity of alkylderivatives 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion / V.M. Odyntsova, Ye.S. Pruglo // Запорізький медичний журнал. – 2015. – №2(89). – С. 93–96.
- [12] Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
- [13] Одинцова В.М. Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність деяких 2-(2-((5-(адамтан-1-іл)-4-Р-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-Р-гідразинокарботіоамідів / В.М. Одинцова, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – №3(25). – С. 264–272.
- [14] 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.

[15] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

References

- [1] Seifulla, R. D. (2001). *Sportivnaya farmakologiya [Sports pharmacology]*. Moscow: Moskovskaya pravda. [in Russian].
- [2] Stratienko, Ye. N. (1998). Farmakologicheskaya korekciya fizicheskoj rabotosposobnosti v usloviyakh gipobaricheskoy gipoksii [Pharmacological correction of physical health capacity of hypobaric hypoxia]. *Voennyj medicinskij zhurnal*, 2, 31–32. [in Russian].
- [3] Shakhmardanov, S. A., Maximov, M. L., Parshina, L. N., Trofimov, B. A., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., et al. (2017). Pharmacological Correction of Hypoxic Conditions by Complexes of Zinc with N-Alkenylimidazoles. *BioNanoSci*, 7(2), 338–339.
- [4] Voronina, T. A. (2001). Antioksidant meksidol. Osnovnye nejropsikhotropnye e'ffekty i mekhanizm dejstviya [Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 1, 2–12. [in Russian].
- [5] Kovalenko, V. N. (Ed) (2017) *Kompendum. Lekarstvennye preparaty [Drugs]*. Kyiv: MORION. [in Russian].
- [6] Pruglo, E. S., Odyntsova, V. M., Safonov, A. A., Samura, B. A., Panasenko, O. I., Knysh, E. G., & Bezugly, P. A. (2013) Antyhipoksychna aktivnist alkilpokhidnykh 5-(adamantan-1-yl)-4-R-1,2,4-triazol-3-tionu [Antihypoxic activity of alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thione]. *Zaporozhye medical journal*, 3, 98–100. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.3.13653>.
- [7] Odyntsova, V. M., Pruglo, Ye. S., Gotsulya, A. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2014) Antyhipoksychna aktivnist solei 2-(5-(adamantan-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot [Antihypoxic activity of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids]. *Zaporozhye medical journal*, 2(83), 94–96. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25440>.
- [8] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, Ye. S., Odyntsova, V. M. & Safonov, A. A. (2016). Patent 111228 Ukraine, MPK 51 A61K 31/4196 (2006.01), C07D 249/12 (2006.01). 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-fenil-4H-1,2,4-tryazol-3-il)tio)-N-(4-ftorbenzyliden)atsetohidrazyd, yakyy proiavliale antyhipoksychnu aktivnist [Patent 111228 Ukraine, MPK51 A61K 31/4196 (2006.01), C07D 249/12 (2006.01). 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) thio)-N-(4-fluorobenzylidene) acetohydrazide, which exhibits antihypoxic activity]. *Biulleten*, 7. [in Ukrainian].
- [9] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, Ye. S., Safonov, A. A., Odyntsova, V. M., Bihdan, O. A., et al. (2014) Patent 92681 Ukraine, MPK 51 (2014.01) C 07 D 249/00, A 61 K 31/00. Pokhidni 1,2,4-tryazol-3-tioniv, yakyy proiavlialu antyhipoksychnu aktivnist [Patent 92681 Ukraine, IPC51 (2014.01) C 07 D 249/00, A 61 K 31/00. Derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione that exhibit antihypoxic activity]. *Biulleten*, 16. [in Ukrainian].
- [10] Suhak, O. A., Panasenko, A. I., & Knysh, Ye. G. (2017) Antyhipoksychna aktivnist benzylidenhidrazidiv 4-R-5-(tiefen-2-ilmetyl)-1,2,4-triazol-3-il)tiootstovoivoi kysloty [Antihypoxic activity of benzylidenhydrazides of 4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-yl) thioacetic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(24), 147–151 [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2017.2.103531](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103531).
- [11] Odyntsova, V. M., & Pruglo Ye. S. (2015) Synthesis, physico-chemical properties and the study of anti-hypoxic activity of alkylderivatives 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion. *Zaporozhye medical journal*, 2(89), 93–96 [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42123>.
- [12] Stefanov, A. V. (Ed) (2001) *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [13] Odyntsova, V. M., Kamyshnyi, O. M., & Polishchuk, N. M. (2017) Syntezy, fizyko-khimichni vlastyvostry, protymikrobna ta protyhyrbkova aktivnist deiaknykh 2-(2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetyl)-N-R-1-hidrazynokarbotioamidiv [Synthesis, physico-chemical properties, antimicrobial and antifungal activity of some 2-(2-((5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetyl)-N-R-1-hydrazine-carbothioamides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(25), 264–272. [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2017.3.112756](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.112756).
- [14] 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 Russian].
- [15] Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannyyh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: MediaSfera. [in Russian].



Синтез нових алкілсульфоніл(сульфініл) похідних 1,2,4-тріазолу на основі (3-(алкілтіо)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Ю. Г. Самелюк

Запорізький державний медичний університет, Україна

Останніми роками велику увагу приділяють пошуку та створенню нових лікарських засобів. Цілеспрямований синтез сполук із низькою токсичністю та вираженими біологічними властивостями є головним завданням для створення лікарських препаратів. Особливий інтерес становлять азотовмісні гетероцикли як високоефективні фармакологічно активні сполуки. Доволі велику увагу в цьому напрямі приділяють вивченню біологічної активності 1,2,4-тріазолів, оскільки ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів із різноманітними фармакологічними ефектами.

Мета роботи – синтез нових сполук у ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять гідроксифенільні замісники. Синтезувати вихідні сполуки, для яких вивчити реакції алкілювання та окислення атому Сульфуру до IV- та VI-валентного стану.

Матеріали та методи. Підтвердження будови, встановлення індивідуальності та чистоти отриманих речовин виконали комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектрофотометрії, ¹Н ЯМР-спектрометрії, ТШХ, ВЕРХ-МС.

Результати. Отримали ряд похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, а саме окиснені форми їхніх s-алкілпохідних, що мають практичне значення для розробників лікарських препаратів, а також для науковців у галузі органічного синтезу. Фармакологічну активність 1,2,4-тріазол-3-тіонів вивчено недостатньо. На наш погляд, синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазол-3-тіонів з гідроксифенільними замісниками мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення. Тому пошук біологічно активних речовин у цьому ряді сполук продовжується.

Висновки. Синтезовано 13 нових потенційних біологічно активних молекул: (3-(алкілсульфоніл(сульфініл))-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів, структуру яких підтверджено комплексом фізико-хімічних методів аналізу.

Синтез новых алкилсульфонил(сульфинил) производных 1,2,4-триазола на основании (3-(алкилтио)-4-R-1,2,4-триазол-5-ил)(фенил)метанолов

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Ю. Г. Самелюк

В последние годы большое внимание уделяется поиску и созданию новых лекарственных средств. Целенаправленный синтез соединений с низкой токсичностью и выраженными биологическими свойствами является главным заданием на пути создания лекарственных препаратов. Особый интерес в этом направлении представляют азотсодержащие гетероциклы как высокоэффективные соединения. Довольно большое значение уделяется изучению биологической активности 1,2,4-триазолов, поскольку ядро 1,2,4-триазола является структурным фрагментом лекарственных препаратов с разнообразными фармакологическими эффектами.

Цель работы – синтез новых соединений в ряду 1,2,4-триазол-3-тионов, которые содержат гидроксифенильные заместители. Синтезировать исходные соединения, для которых изучить реакции алкилирования и окисления атома Сульфура до IV- и VI-валентного состояния.

Материалы и методы. Подтверждение строения, определение индивидуальности и чистоты полученных веществ проведено комплексным использованием элементного анализа, ИК-, УФ-спектрофотометрии, ¹Н ЯМР-спектрометрии, ТСХ, ВЭЖХ-МС.

Результаты. Получен ряд производных 1,2,4-триазол-3-тионов, а именно окисленные формы s-алкилпроизводных, которые имеют практическое значение для разработчиков лекарственных препаратов, а также для ученых в области органического синтеза. Фармакологическая активность 1,2,4-триазол-3-тионов изучена недостаточно. Синтез, изучение физико-химических и биологических свойств 1,2,4-триазол-3-тионов с гидроксифенильными заместителями имеют научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Поэтому дальнейший поиск биологически активных веществ в данном ряду соединений продолжается.

Выводы. Синтезированы 13 новых потенциальных биологически активных молекул: (3-(алкилсульфонил(сульфинил))-4-R-1,2,4-триазол-5-ил)(фенил)метанолов, структура которых подтверждена комплексом физико-химических методов анализа.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физико-химические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 23–28

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123641>

УДК: 547.792'261.03/04-021.58-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123641

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 23–28

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, фізико-хімічні властивості.

E-mail: sameluk_yurii@ukr.net

Надійшла до редакції: 25.10.2017 // Після доопрацювання: 10.01.2018 // Прийнята до друку: 11.01.2018

Synthesis of new alkylsulfonyl(Sulfinyl)-1,2,4-triazole derivatives based on (3-(Alkylthio)-4-R-1,2,4-thiazole-5-yl)(phenyl)methanol's

A. M. Rud, A. G. Kaplaushenko, Yu. G. Sameliuk

In recent years, much attention has been paid to the search and creation of new drugs. Purposeful synthesis of compounds with low toxicity and pronounced biological properties is the main stage in the development of medicinal products. Of particular interest in this direction are nitrogen-containing heterocycles, as highly effective pharmacologically active compounds. Great importance in this direction is given to the study of the biological activity of 1,2,4-triazoles, since the 1,2,4-triazole nucleus is a structural fragment of drugs with variety pharmacological effects.

The purpose of our work was to synthesize new compounds in the series of 1,2,4-triazole-3-thione containing hydroxyphenyl substituents, namely synthesise starting compounds, carry out the reactions of alkylation, and study directly oxidation of the Sulfur atom to IV and VI valence states.

Materials and methods. The structure of the synthesized compounds, their identity and purity has been proved by elemental analysis, IR-, UV-spectrophotometry, NMR-spectrometry, TLC, HPLC-MS.

Results. We obtained a number of 1,2,4-triazole-3-thione derivatives, namely, oxidized forms of s-alkyl derivatives, which have practical significance for drug developers, as well as for scientists in the field of organic synthesis. For the obtained compounds it is planned to study acute toxicity, antifungal, antimicrobial, neuroleptic, diuretic, anti-inflammatory, antioxidant, hypolipidemic activity. But the pharmacological activity of 1,2,4-triazole-3-thione has not been studied sufficiently. From our point of view, the synthesis, study of physical-chemical and biological properties of 1,2,4-triazole-3-thione with hydroxyphenyl substituents have a scientific novelty, theoretical and practical significance. Therefore, the further search for biologically active substances in this series of compounds continues.

Conclusions. The thirteen new biological active compounds (3-(alkylsulfonyl(sulfinyl))-4-R-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols have been synthesized. Their structure has been confirmed using modern methods of analysis.

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, physical and chemical properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 23–28

Дані наукової літератури [1–3] свідчать про високу цитопротекторну активність біологічно активних сполук, похідних 1,2,4-тріазолу. У фаховій літературі є також відомості [1] про біологічну дію мигдалевої кислоти, що має виражені антисептичні та відновлювальні властивості, завдяки чому широко застосовується в косметологічній практиці. Саме введення у структуру ядра 1,2,4-тріазолу біологічно активної мигдалевої кислоти та алкілсульфонільного(сульфінільного) залишку для пошуку потенційних високоактивних, малотоксичних і нескладних в отриманні біологічно активних речовин сформувало основні задачі дослідження.

Мета роботи

Головною метою досліджень нових похідних 4,5-R-3-тіо-R-1,2,4-тріазолів став цілеспрямований синтез (3-(алкілсульфоніл(сульфініл))-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів зі збереженням структури алкільного радикала при підборі методики окислення атому Сульфуру.

Матеріали і методи дослідження

Виходячи з аналізу наукової літератури [4–7], реакція окислення атому Сульфуру до VI-валентного стану супроводжується використанням агресивних окислювальних агентів. Використовуючи під час реакції гідроген пероксид, перманганати, концентровану кислоту нітратну або її суміші з надкислотами без ізотермічного контролю, неможливе направлене окислення атому Сульфуру до VI-валентного стану, оскільки поряд із цільовими біологічно активними речовинами (БАР) спостерігається домішка сульфініл-похідних. Але нагрівання реакційної суміші призводить до руйнування структури БАР.

Для виконання поставленого завдання, а саме окиснення атому Сульфуру до VI-валентного стану, реакцію проводили при кімнатній температурі з використанням 5-мольного надлишку розчину гідроген пероксиду в середовищі концентрованої кислоти ацетатної (рис. 1).

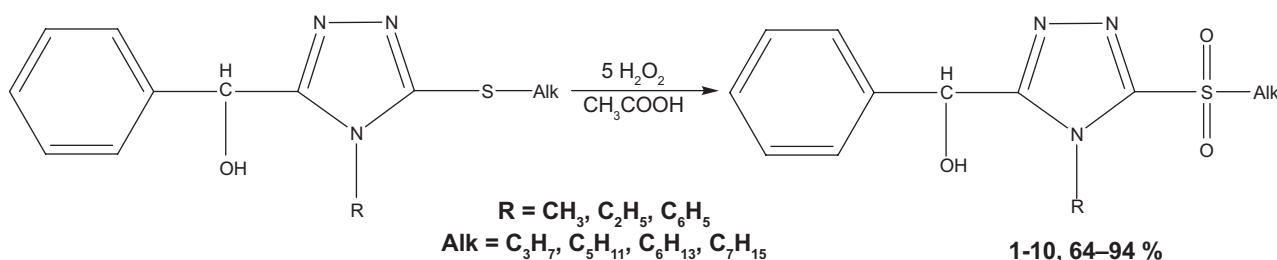


Рис. 1. Схема синтезу (3-(алкілсульфоніл)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів.

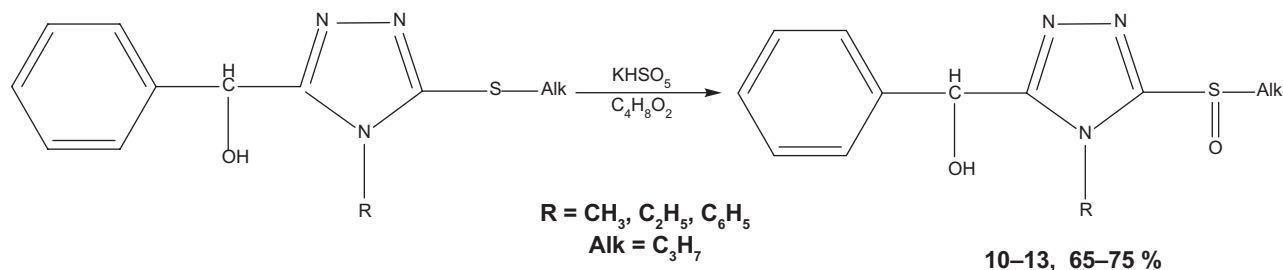


Рис. 2. Схема синтезу (3-(алкілсульфоніл)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів.

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи (3-(алкілсульфоніл)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів

Сполука	R	Alk	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Вихід, %
1	CH ₃	C ₃ H ₇	63–65	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	87
2	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	59–61	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	92
3	CH ₃	C ₆ H ₁₃	58–60	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	88
4	CH ₃	C ₇ H ₁₅	67–69	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	84
5	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃	50–52	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	80
6	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	154–156	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	86
7	C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅	44–46	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	71
8	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁	150–152	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	84
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₃	151–153	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ OS	87
10	C ₆ H ₅	C ₇ H ₁₅	144–146	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ OS	67
11	CH ₃	C ₃ H ₇	63–65	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ OS	72
12	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	59–61	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ OS	65
13	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	154–156	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ OS	75

Таблиця 2. Елементний аналіз (5-(алкілсульфоніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	52.64	5.71	14.05	10.54	52.87	5.80	14.23	10.85
2	54.55	6.33	13.48	10.40	54.35	6.19	13.58	10.36
3	56.31	6.76	12.27	9.58	56.95	6.87	12.45	9.50
4	57.90	7.29	12.03	9.05	58.10	7.17	11.96	9.12
5	58.15	7.22	11.90	9.15	58.10	7.17	11.96	9.12
6	60.37	5.30	11.70	9.03	60.49	5.36	11.76	8.97
7	59.24	7.51	11.36	8.82	59.15	7.45	11.50	8.77
8	62.57	6.15	10.87	8.40	62.32	6.01	10.90	8.32
9	63.12	6.31	10.47	8.09	63.14	6.31	10.52	8.02
10	63.92	6.77	10.24	7.80	63.90	6.58	10.16	7.75
11	55.76	6.21	15.23	11.27	55.89	6.13	15.04	11.48
12	57.48	6.63	14.28	10.73	57.32	6.53	14.32	10.93
13	63.40	5.77	12.45	9.57	63.32	5.61	12.31	9.39

Результати та їх обговорення

Отримані 3-алкілсульфоніл-5-R-1,2,4-тріазоли (1–10, рис. 1, табл. 1) являють собою жовті кристалічні речовини малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу всі синтезовані речовини очищені перекристалізацією із суміші ацетатна кислота:вода 1:1.

Будову отриманих речовин (1–10) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 2), ІЧ-спектрофотометрії (табл. 3) та ¹H ЯМР-спектрометрії (табл. 4).

Аналізуючи ІЧ-спектри сполук (сполуки 1–10, табл. 3), слід відзначити наявність у них смуг поглинання в інтервалі 1150–1112 см⁻¹, що свідчить про наявність у структурі молекул R₂SO₂-груп [8].

Завданням наступного етапу дослідження було окислення атома Сульфуру (3-(алкілтіо)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів до IV-валентного стану.

(3-(алкілсульфініл)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метаноли (рис 2, сполуки 11–13) отримали реакцією взаємодії вихідних (5-(алкілтіо)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів із калій гідрогенпероксосульфатом у середовищі 1,4-діоксану, при витримці температурного режиму реакційного середовища в межах 0 °C. Утворені

Таблиця 3. ІЧ-спектри (5-(алкілсульфоніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів

Сполука	$\nu_{(C=N \text{ у циклі})}$	$\nu_{(Ar)}$	ν_{C-S}	ν_{OH}	$\nu_{s(CH_2)}/\nu_{as(CH_2)}$	$\nu_{as(CH_3)}/\delta_s(CH_3)$	$\nu_{R_2-SO_2}$
1	1620	1475	689	3220	-/2920	2955/1375	1115
2	1615	1445	699	3252	2865/2969	-/1371	1125
3	1605	1470	695	3215	2840/2935	2950/1385	1120
4	1598	1489	690	3215	2850/2923	2956/1365	1113
5	1529	1434	696	3250	-/2927	-/1396	1136
6	1600	1499	691	3220	2845/2918	-/1394	1129
7	1625	1490	694	3208	2860/2915	2959/1375	1120
8	1615	1480	685	3215	2850/2925	2955/1380	1145
9	1614	1494	689	3243	2846/2930	-/1372	1132
10	1586	1498	688	3220	2855/2924	2972/-	1150
11	1635	1473	693	3233	-/2927	2955/1383	1131
12	1620	1451	681	3247	2859/2944	-/1367	1114
13	1627	1495	684	3229	2851/2924	-/1389	1134

Таблиця 4. ¹H-ЯМР-спектри (5-(алкілсульфоніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів

Сполука	δ , м.ч., ТМС
1	1,08 (3H, т, -CH ₂ -CH ₃), 1,47 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 3,10 (2H, т, -S-CH ₂ -), 3,58 (3H, с, -CH ₃), 5,98 (1H, с, -OH), 6,20 (1H, с, -CH-), 7,15 (1H, т, -Ar), 7,30 (2H, т, -Ar), 7,39 (2H, д, -Ar)
2	0,98 (3H, т, -(CH ₂) ₂ -CH ₃), 1,37 (3H, т, -CH ₂ -CH ₃), 1,46-1,48 (2H, м, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 3,12 (2H, т, -S-CH ₂ -), 3,87 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 5,94 (1H, с, -OH), 6,18 (1H, с, -CH-), 7,13 (1H, т, -Ar), 7,25 (2H, т, -Ar), 7,37 (2H, д, -Ar)
3	0,80 (3H, т, -(CH ₂) ₅ -CH ₃), 1,31-1,36 (6H, м, -CH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃), 1,66 (2H, м, -CH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃), 3,16 (2H, т, -S-CH ₂ -), 3,48 (3H, с, -CH ₃), 5,95 (1H, с, -OH), 6,14 (1H, с, -CH-), 7,18 (1H, т, -Ar), 7,29 (2H, т, -Ar), 7,41 (2H, д, -Ar)
4	0,91 (3H, т, -(CH ₂) ₆ -CH ₃), 1,22-1,26 (6H, м, -(CH ₂) ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₃), 1,41-1,44 (2H, м, -S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1,60-1,64 (2H, м, -S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 3,12 (2H, т, -S-CH ₂ -), 3,43 (3H, с, -CH ₃), 5,91 (1H, с, -OH), 6,19 (1H, с, -CH-), 7,11 (1H, т, -Ar), 7,27 (2H, т, -Ar), 7,40 (2H, д, -Ar)
5	0,87 (3H, т, -(CH ₂) ₅ -CH ₃), 1,31-1,38 (9H, м, -(CH ₂) ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃ , -CH ₂ -CH ₃), 1,59-1,63 (2H, м, -S-CH ₂ -CH ₂ -), 3,15 (2H, т, -S-CH ₂ -), 3,69 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 5,95 (1H, с, -OH), 6,18 (1H, с, -CH-), 7,11 (1H, т, -Ar), 7,22 (2H, т, -Ar), 7,34 (2H, д, -Ar)
6	0,99 (3H, т, -(CH ₂) ₄ -CH ₃), 1,41-1,44 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 3,12 (2H, т, -S-CH ₂ -), 5,94 (1H, с, -OH), 6,18 (1H, с, -CH-), 7,15 (1H, т, -Ar), 7,28 (2H, т, -Ar), 7,40 (4H, д, -Ar), 7,50 (2H, т, -Ar), 7,64 (1H, т, -Ar)
7	0,89 (3H, т, -(CH ₂) ₆ -CH ₃), 1,26-1,38 (6H, м, -(CH ₂) ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₃), 1,43 (2H, т, -S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 1,62-1,64 (2H, м, -S-CH ₂ -CH ₂ -), 3,15 (2H, т, -S-CH ₂ -), 3,77 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 5,94 (1H, с, -OH), 6,16 (1H, с, -CH-), 7,18 (1H, т, -Ar), 7,29 (2H, т, -Ar), 7,39 (2H, д, -Ar)
8	0,90 (3H, т, -(CH ₂) ₄ -CH ₃), 1,28-1,29 (4H, м, -(CH ₂) ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃), 1,43-1,48 (2H, м, -S-CH ₂ -CH ₂ -), 3,14 (2H, т, -S-CH ₂ -), 5,98 (1H, с, -OH), 6,10 (1H, с, -CH-), 7,16 (1H, т, -Ar), 7,29 (2H, т, -Ar), 7,45 (4H, д, -Ar), 7,54 (2H, т, -Ar), 7,63 (1H, т, -Ar)
9	0,86 (3H, т, -(CH ₂) ₅ -CH ₃), 1,30-1,37 (6H, м, -(CH ₂) ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃), 1,60-1,64 (2H, м, -S-CH ₂ -CH ₂ -), 3,17 (2H, т, -S-CH ₂ -), 5,96 (1H, с, -OH), 6,18 (1H, с, -CH-), 7,18 (1H, т, -Ar), 7,27 (2H, т, -Ar), 7,39 (4H, д, -Ar), 7,50 (2H, т, -Ar), 7,60 (1H, т, -Ar)
10	0,88 (3H, т, -(CH ₂) ₅ -CH ₃), 1,26-1,30 (6H, м, -(CH ₂) ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₃), 1,59-1,67 (2H, м, -S-CH ₂ -CH ₂ -), 3,14 (2H, т, -S-CH ₂ -), 5,91 (1H, с, -OH), 6,15 (1H, с, -CH-), 7,19 (1H, т, -Ar), 7,29 (2H, т, -Ar), 7,42 (4H, д, -Ar), 7,48 (2H, т, -Ar), 7,64 (1H, т, -Ar)
11	1,12 (3H, т, -CH ₂ -CH ₃), 1,53 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 3,12 (2H, т, -S-CH ₂ -), 3,47 (3H, с, -CH ₃), 5,88 (1H, с, -OH), 6,15 (1H, с, -CH-), 7,10 (1H, т, -Ar), 7,27 (2H, т, -Ar), 7,40 (2H, д, -Ar)
12	1,05 (3H, т, -(CH ₂) ₂ -CH ₃), 1,44 (3H, т, -CH ₂ -CH ₃), 1,53-1,58 (2H, м, -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 3,21 (2H, т, -S-CH ₂ -), 4,01 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 5,84 (1H, с, -OH), 6,22 (1H, с, -CH-), 7,27 (1H, т, -Ar), 7,37 (2H, т, -Ar), 7,45 (2H, д, -Ar)
13	0,95 (3H, т, -(CH ₂) ₂ -CH ₃), 1,51-1,57 (2H, кв, -CH ₂ -CH ₃), 3,05 (2H, т, -S-CH ₂ -), 5,90 (1H, с, -OH), 6,22 (1H, с, -CH-), 7,29 (1H, т, -Ar), 7,34 (2H, т, -Ar), 7,49 (4H, д, -Ar), 7,57 (2H, т, -Ar), 7,75 (1H, т, -Ar)

сполуки (11–13) світло-жовтого кольору, малорозчинні у воді, розчинні в кислоті ацетатній, спиртах та інших органічних розчинниках.

Будову отриманих речовин (11–13) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 2), ІЧ-спектрофотометрії (табл. 3) та ¹H ЯМР-спектрометрії (табл. 4).

Хімічні назви сполук наведені згідно з номенклатурою IUPAC (1979 р.) і рекомендацій IUPAC (1993 р.).

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили за методами, що наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

У всіх випадках використовували розчинники, що мали аналітичну кваліфікацію «хімічно чисті».

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400 см⁻¹ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини).

¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D₆, на внутрішній стандарт – тетраметилсилан і розшифровували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

(3-(алкілсульфоніл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолі (1–10, табл. 1). До розчинів 0,02 моль (3-(алкілтіо)-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів у 30 мл концентрованої кислоти ацетатної протягом 1 год додають 33 % розчин гідроген пероксиду в 5-мольному надлишку. Суміш залишають на 24 години. Осади (3-(алкілсульфоніл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів відфільтровують, залишки кристалізують із суміші ацетатна кислота:вода (1:1)

(3-(алкілсульфініл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолі (10–13, табл. 1) До суміші 0,01 моль відповідних (3-(алкілтіо)-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів у 10 мл 1,4-діоксану додають 0,01 моль водного розчину калій гідрогенпероксосульфату та залишають на 24 години при температурі, що не перевищує 0 °С. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки 10–13, світло-жовті кристалічні речовини, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені кристалізацією з етанолу.

Висновки

1. У ході синтезу розроблено ефективні методики отримання (5-(алкілсульфоніл(сульфініл))-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів.

2. Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

3. Сполуки, що синтезували, рекомендовані для вивчення як цитопротекторні агенти та для встановлення залежності «хімічна будова – біологічна дія».

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Рудь А. М., аспірант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Самелюк Ю. Г., асистент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Рудь А. Н., аспирант каф. физикоколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. физикоколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Самелиук Ю. Г., ассистент каф. физикоколлоидной химии Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Information about authors:

Rud A. M., Aspirant, Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. G., Dr.hab., Assistant Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sameliuk Yu. G., PhD, Teaching Assistant, Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / Ю.М. Колесник, А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш та ін. – Запоріжжя, 2014. – 278 с.
- [2] Дослідження кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну / М.О. Щербак, І.Ф. Беленічев, А.В. Абрамов та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – №3. – С. 64–69.
- [3] Synthesis and antifungal activities of some aryl [3-(imidazol-1-yl/triazol-1-ylmethyl) benzofuran-2-yl] ketoximes / Gündoğdu-Karaburun Nalan, Benkli Kadriye, Tunali Yağmur et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 41. – №5. – P. 651–656.
- [4] Самелюк Ю.Г. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів / Ю.Г. Самелюк, М.О. Щербак, Ю.М. Кучерявий // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення. – Запоріжжя, 2013. – С. 104–105.
- [5] Кучерявий Ю.М. Синтез та фізико-хімічні властивості 5-*R*-4-*R*, -1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Ю.М. Кучерявий, А.Г. Каплаушенко // Фармаком. – 2014. – №1 – С. 82–86.
- [6] Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / А.Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2005. – 201 с.
- [7] Kucheryavii Y.M. Synthesis of 5-*R*-4-*R*-1-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity / Y.M. Kucheryavii, A.G. Kaplaushenko, A.S. Korzhova. // The Pharma Innovation. – 2014. – №1– С. 69–73.
- [8] Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б.Н. Тарасевич. – М. : МГУ, 2012. – 54 с.

References

- [1] Kolesnyk, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Shcherbak, M. O., & Sameliuk, Yu. H. (2014) *Pokhidni 4-amino ta 3-tio-1,2,4-triazolu yak potentsiini likarski zasoby [Derivatives of 4-amino and 3-thio-1,2,4-triazole as potential therapeutics]*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Shcherbak, M. O., Belenichev, I. F., Abramov, A. V., Bukhtiyarova, N. V., Morguntsova, S. A., Pavlov, S. V., & Kaplaushenko, A. G. (2014) *Doslidzhennia kardioprotektonoi aktyvnosti 3-(4-nitrofenil)-5-(nonilsulfonil)-1,2,4-triazol-4-aminu [The research of cardioprotective activity of 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole-4-amine]*. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 3, 64–69. [in Ukrainian].

- [3] Gündoğdu-Karaburun, N., Benkli, K., Tunali, Y., Uçucu, U., & Demirayak, S. (2006) Synthesis and antifungal activities of some aryl [3-(imidazol-1-yl)triazol-1-ylmethyl] benzofuran-2-yl] ketoximes. *Eur. J. Med. Chem.*, 41(5), 651–656. doi: 10.1016/j.ejmech.2005.12.013.
- [4] Sameliuk, Yu. H., Shcherbak, M. O., & Kucheriavii, Yu. M. (2013) Doslidzhennia syntetychnykh, fizyko-khimichnykh ta biolohichnykh vlastyvopei pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv [Investigation of synthetic, physical, chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiols]. *Vitshyzniana ta svitova medytsyna: vymohy sohodennia*, (P. 104–105). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [5] Kucheriavii, Yu. M., & Kaplaushenko, A. H. (2014) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvosti 5-R-4-R1-1H-1,2,4-triazol-3-tioniv [Synthesis and Physico-Chemical Properties of 5-R-4-R1-1H-1,2,4-Triazol-3-Thione]. *Farmakom*, 1, 82–86. [in Ukrainian].
- [6] Kaplaushenko, A. H. (2005) *Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvosti S-pokhidnykh 5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis...kand. farm. nauk) [Synthesis, physical, chemical and biological properties of S-derivatives of 5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thione. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [7] Kucheryavii, Y. M., Kaplaushenko, A. G., & Korzhova, A. S. (2014) Synthesis of 5-R-4-R1-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity. *The Pharma Innovation*, 1, 69–73.
- [8] Tarasevich, B. N. (2012) *IK spektry osnovnykh klassov organicheskikh soedinenij. Spravochnye materialy [IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference materials]*. Moscow: MHU. [in Russian].



Клініко-електроенцефалографічні кореляції у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт у ранньому відновному періоді захворювання

С. О. Медведкова

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідити стан біоелектричної активності головного мозку в зіставленні з клініко-неврологічними даними у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт (МІПІ) в ранньому відновному періоді захворювання.

Матеріали та методи. Виконали комплексне клініко-інструментальне дослідження 60 пацієнтів (23 чоловіків і 37 жінок віком 58 (54–66) років) з МІПІ в ранньому відновному періоді захворювання, що включало оцінювання за шкалою інсульту Національного Інституту здоров'я (NIHSS) і модифікованою шкалою Ренкіна на 10, 30, 90 і 180 добу захворювання. Для оцінювання функціонального стану головного мозку на 10 добу МІПІ проводили комп'ютерну електроенцефалографію з визначенням параметрів спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку.

Результати. Встановили, що з рівнем інвалідизації на 180 добу МІПІ найбільш тісно пов'язані значення ВСП ритмів δ -піддіапазону УП ($R = +0,41$, $p < 0,05$), ВСП ритмів δ -піддіапазону ІП ($R = +0,43$, $p < 0,05$), ВСП ритмів θ 1-піддіапазону УП ($R = +0,42$, $p < 0,05$), ВСП ритмів θ 1-піддіапазону ІП ($R = +0,46$, $p < 0,05$), ВСП ритмів θ 2-піддіапазону УП ($R = +0,38$, $p < 0,05$), ВСП ритмів θ 2-піддіапазону ІП ($R = +0,42$, $p < 0,05$), ВСП ритмів θ -піддіапазону УП ($R = +0,41$, $p < 0,05$), ВСП ритмів θ -піддіапазону ІП ($R = +0,43$, $p < 0,05$), а також інтегральні коефіцієнти DAR УП ($R = +0,41$, $p < 0,05$), DAR ІП ($R = +0,45$, $p < 0,05$), DTABR УП ($R = +0,52$, $p < 0,05$), DTABR ІП ($R = +0,51$, $p < 0,05$), TAR УП ($R = +0,41$, $p < 0,05$) і TAR ІП ($R = +0,41$, $p < 0,05$).

Висновки. Рівень інвалідизації на 180 добу МІПІ корелює зі значеннями DTABR ураженої ($R = +0,52$, $p < 0,05$) та інтактної півкуль ($R = +0,51$, $p < 0,05$) на 10 добу захворювання.

Клинико-электроэнцефалографические корреляции у больных мозговым ишемическим полушарным инсультом в раннем восстановительном периоде заболевания

С. А. Медведкова

Цель работы – исследовать состояние биоэлектрической активности головного мозга в сопоставлении с клинико-неврологическими данными у больных мозговым ишемическим полушарным инсультом (МИПИ) в раннем восстановительном периоде заболевания.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-инструментальное исследование 60 пациентов (23 мужчин и 37 женщин в возрасте 58 (54–66) лет) с МИПИ в раннем восстановительном периоде заболеваний, которое включало оценку по шкале инсульта Национального Института здоровья (NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкина на 10, 30, 90 и 180 сутки заболевания. Для оценки функционального состояния головного мозга на 10 сутки МИПИ проводили компьютерную электроэнцефалографию с определением параметров спектрального анализа биоэлектрической активности головного мозга.

Результаты. Установлено, что с уровнем инвалидизации на 180 сутки МИПИ наиболее тесно связаны значения ОСМ ритмов δ -поддиапазона ПП ($R = +0,41$, $p < 0,05$), ОСМ ритмов δ -поддиапазона ИП ($R = +0,43$, $p < 0,05$), ОСМ ритмов θ 1-поддиапазона ПП ($R = +0,42$, $p < 0,05$), ОСМ ритмов θ 1-поддиапазона ИП ($R = +0,46$, $p < 0,05$), ОСМ ритмов θ 2-поддиапазона ПП ($R = +0,38$, $p < 0,05$), ОСМ ритмов θ 2-поддиапазона ИП ($R = +0,42$, $p < 0,05$), ОСМ ритмов θ -поддиапазона ПП ($R = +0,41$, $p < 0,05$), ОСМ ритмов θ -поддиапазона ИП ($R = +0,43$, $p < 0,05$), а также интегральные коэффициенты DAR ПП ($R = +0,41$, $p < 0,05$), DAR ИП ($R = +0,45$, $p < 0,05$), DTABR ПП ($R = +0,52$, $p < 0,05$), DTABR ИП ($R = +0,51$, $p < 0,05$), TAR ПП ($R = +0,41$, $p < 0,05$) и TAR ИП ($R = +0,41$, $p < 0,05$).

Выводы. Уровень инвалидизации на 180 сутки МИПИ коррелирует со значениями DTABR пораженного ($R = +0,52$, $p < 0,05$) и интактного полушарий ($R = +0,51$, $p < 0,05$) на 10 сутки заболевания.

Ключевые слова: инфаркт мозга, электроэнцефалография, прогноз.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 29–34

ВІДОМОСТІ
ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123642>

УДК: 616.831-005.1-036.85-092
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123642

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 29–34

Ключові слова: інфаркт мозку, електроенцефалографія, прогноз.

E-mail: s.medvedkova@gmail.com

Надійшла до редакції: 15.12.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 10.01.2018

Clinical and electroencephalographic correlations in patients with cerebral ischemic hemispheric stroke in early recovery period of disease

S. O. Medvedkova

The aim is to investigate the state of bioelectric activity of the brain in comparison with clinical neurological data in patients with cerebral ischemic hemispheric stroke (CIHS) in the early recovery period of the disease.

Materials and methods – complex clinical and instrumental research was done in 60 patients (23 men and 37 women, age 58 (54; 66) years) with cerebral ischemic hemispheric stroke in early recovery period of disease, which included the indication according to the stroke scale of National Institute of Health (NIHSS) and modified Rankin Scale on the 10th, 30th, 90th and 180th day of disease. To evaluate the functional state of the brain on the 10th day of CIHS, computer electroencephalography was performed with the determination of the parameters as for spectral analysis of the bioelectric activity of the brain.

Results. It was defined that with the level of disability on the 180 day of CIHS most closely related to each other the value of the relative spectral power (RSP) rhythms δ -subrange of affected hemisphere (AH) ($R = +0.41, P < 0.05$), RSP rhythms δ -subrange of intact hemisphere (IH) ($R = +0.43, P < 0.05$), RSP rhythms θ_1 -subrange of AH ($R = +0.42, P < 0.05$), RSP rhythms θ_1 -subrange of IH ($R = +0.46, P < 0.05$), RSP rhythms θ_2 -subrange of AH ($R = +0.38, P < 0.05$), RSP rhythms θ_2 -subrange of IH ($R = +0.42, P < 0.05$), RSP rhythms θ -subrange of AH ($R = +0.41, P < 0.05$), RSP rhythms θ -subrange of IH ($R = +0.43, P < 0.05$), and also integral coefficients DAR AH ($R = +0.41, P < 0.05$), DAR IH ($R = +0.45, P < 0.05$), DTABR AH ($R = +0.52, P < 0.05$), DTABR IH ($R = +0.51, P < 0.05$), TAR AH ($R = +0.41, P < 0.05$) and TAR IH ($R = +0.41, P < 0.05$).

Conclusion. The level of disability on the 180th day of CIHS is correlated with the values of DTABR of the affected ($R = +0.52, P < 0.05$) and intact hemisphere ($R = +0.51, P < 0.05$) on the 10th day of the disease.

Key words: cerebral infarction, electroencephalography, prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 29–34

Однією з найважливіших проблем сучасної медицини є організація реабілітації хворих, які перенесли інсульт. Наслідки інсульту добре відомі: тільки 10 % хворих повертаються до праці, у 80 % обмежена працездатність, і частина з них потребують стороннього догляду, а у 30 % хворих інсульт розвивається повторно [2]. Висока інвалідизація хворих, які перенесли інсульт (адже найчастіше вони потребують стороннього догляду 1–2 працездатних осіб), визначає високу соціально-економічну значущість цієї проблеми. Відомо, що на кожні 100 тисяч населення припадає 600 хворих із наслідками інсульту, серед них 60 % є інвалідами [4,5].

Основними неврологічними наслідками в післяінсультному періоді є рухові, мовні, координаторні, когнітивні, чутливі та інші розлади. Вже доведено, що найбільш сприятливим для відновлення хворих є ранній реабілітаційний період (до 6 місяців) після перенесеного інсульту. Активна реабілітація в цей період дає можливість значно поліпшити показники повернення хворих до праці та знизити ступінь інвалідизації [6–8].

Для диференційованої, індивідуально підібраної програми реабілітації хворого, який переніс інсульт, необхідне оцінювання ступеня порушення біоелектричної активності головного мозку. Численними дослідженнями встановлено високу діагностичну та прогностичну цінність змін біоелектричної активності головного мозку у хворих у гострому періоді мозкового ішемічного півкульового інсульту [1,3,9–11], але ці аспекти недостатньо вивчені у хворих у ранньому відновному періоді захворювання.

Мета роботи

Дослідити стан біоелектричної активності головного мозку в зіставленні з клініко-неврологічними даними

у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт (МІПІ) в ранньому відновному періоді захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили комплексне клініко-інструментальне дослідження 60 пацієнтів (23 чоловіків і 37 жінок віком 58 (54–66) років) із МІПІ в ранньому відновному періоді захворювання.

Критерії включення в дослідження:

1) чоловіки й жінки з підтвердженим за даними клініко-комп'ютерно-томографічного дослідження мозковим ішемічним півкульовим інсультом у період клінічної стабілізації (8–11 доба захворювання на момент скринінгу) віком понад 18 років;

2) добровільна, підписана власноруч хворим інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- 1) гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі;
- 2) геморагічна трансформація інфаркту мозку;
- 3) поєднаний інсульт;
- 4) ≥ 2 осередків ураження;
- 5) соматична патологія у стадії декомпенсації (неконтрольована артеріальна гіпертензія, суб- та декомпенсований цукровий діабет; важке захворювання печінки й нирок; ожиріння III–VI ступенів);
- 6) онкологічна патологія;
- 7) психопатологічний синдром.

Виконали детальне клініко-неврологічне обстеження, яке включало оцінку за шкалою інсульту Національного Інституту здоров'я (NIHSS) і модифікованою шкалою Ренкіна на 10, 30, 90 і 180 добу захворювання. В дебюті захворювання всім пацієнтам проводили комп'ютерно-томографічне дослідження за допомогою комп'ютерного томографа «Siemens Somatom Spirit» (ФРН).

Для оцінювання функціонального стану головного мозку на 10 добу МПП виконали комп'ютерну електроенцефалографію, використовуючи 16-канальний електроенцефалограф «NeuroCom» виробництва «ХАІ-Медика» (Україна). Визначали такі параметри спонтанної біоелектричної активності головного мозку:

1) абсолютна спектральна потужність (АСП) ритмів δ - (0,5–4,0 Гц), θ - (4–8 Гц), α - (8–13 Гц), β - (13–35 Гц) діапазонів, θ_1 - (4–6 Гц), θ_2 - (6–8 Гц), α_1 - (8–10 Гц), α_2 - (10–13 Гц), β_1 - (13–25 Гц) та β_2 - (25–35 Гц) піддіапазонів (мкВ²) являла собою середнє арифметичне АСП ритмів, що зареєстровані з 8 відведень відповідної півкулі;

2) відносна спектральна потужність (ВСП) ритмів названих діапазонів і піддіапазонів (%);

3) 3 коефіцієнти інтегральної оцінки біоелектричної активності головного мозку, що є співвідношенням абсолютної спектральної потужності ритмів названих діапазонів ($DAR = \delta/\alpha$; $DTABR = (\delta + \theta)/(\alpha + \beta)$; $TAR = \theta/\alpha$);

4) міжпівкульову асиметрію (МПА) ритмів зазначених діапазонів і піддіапазонів, яка характеризує міжпівкульову організацію біоелектричної активності головного мозку, розраховували за формулою: $MPIA = (\text{узагальнена АСП ритмів ураженої півкулі} - \text{узагальнена АСП ритмів інтактної півкулі}) / (\text{узагальнена АСП ритмів ураженої півкулі} + \text{узагальнена АСП ритмів інтактної півкулі})$.

Статистичний аналіз результатів виконали з використанням програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR12D833214FAN5). Використали U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Whitney) для порівняння двох незалежних вибірок та однофакторний кореляційний аналіз за допомогою критерію Спірмена.

Результати та їх обговорення

Вірогідних відмінностей АСП ураженої (УП) та інтактної (ІП) півкуль на 10 добу МПП не виявили. В ураженій і не-ураженій півкулях найбільшими були значення АСП ритмів α -діапазону (26,0 (15,0; 37,7) мкВ² в УП та 22,9 (13,3; 45,2) мкВ² – в ІП), тоді як ритми θ - (15,2 (10,1; 24,0) мкВ² в УП та 14,8 (8,9; 23,9) мкВ² – в ІП), β -діапазонів (14,4 (10,1; 22,0) мкВ² в УП та 15,1 (10,9; 21,5) мкВ² – в ІП) і особливо δ -діапазону (7,0 (4,7; 18,1) мкВ² в УП та 7, 5 (4,6; 15,9) мкВ² – в ІП) поступалися за цим показником ритмам α -діапазону. Виявлено тенденцію до нижчих значень загальної АСП в ураженій півкулі, що є наслідком гострої церебральної ішемії (65,2 (49,8; 99,4) мкВ² в УП проти 72,3 (45,4; 101,4) мкВ² – в ІП, $p = 0,877$).

Відмінності ВСП ураженої та інтактної півкуль на 10 добу МПП також не виявили. В обох гемісферах великого мозку домінували ритми α -діапазону (41,1 (27,0; 47,7) % в УП та 38,1 (24,7; 51,5) % – в ІП) завдяки α_1 -піддіапазону (22,5 (14,3; 33,1) % в УП та 21,7 (14,4; 35,4) % – в ІП), менше були представлені ритми θ - (21,5 (16,7; 35,9) % в УП та 21,1 (14,5; 32,3) % – в ІП), β - (18,5 (12,8; 25,8) % в УП та 21,5 (12,7; 28,2) % – в ІП), δ -діапазонів (10,7 (7,4; 14,8) % в УП та 10,1 (6,2; 16,6) % – в ІП).

Таблиця 1. Аналіз взаємозв'язків між параметрами спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку та рівнем інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна у хворих із МПП в ранньому відновному періоді захворювання

Параметри	mRS 10 доба	mRS 30 доба	mRS 90 доба	mRS 180 доба
ВСП δ - УП	0,44*	0,31*	0,42*	0,41*
ВСП δ - ІП	0,41*	0,27*	0,45*	0,43*
ВСП θ_1 - УП	0,26*	0,19	0,39*	0,42*
ВСП θ_1 - ІП	0,24	0,19	0,47*	0,46*
ВСП θ_2 - УП	0,29*	0,24	0,34*	0,38*
ВСП θ_2 - ІП	0,30*	0,29*	0,44*	0,42*
ВСП θ - УП	0,30*	0,23	0,39*	0,41*
ВСП θ - ІП	0,29*	0,25*	0,45*	0,43*
ВСП α_1 - УП	-0,21	-0,15	-0,32*	-0,24
ВСП α_1 - ІП	-0,10	-0,07	-0,28*	-0,22
ВСП α_2 - УП	-0,15	-0,26*	-0,22	-0,15
ВСП α_2 - ІП	-0,13	-0,19	-0,18	-0,16
ВСП α - УП	-0,29*	-0,23	-0,39*	-0,34*
ВСП α - ІП	-0,20	-0,17	-0,36*	-0,31*
ВСП β_1 - УП	-0,18	-0,13	-0,27*	-0,24
ВСП β_1 - ІП	-0,17	-0,10	-0,20	-0,10
ВСП β_2 - УП	-0,06	0,10	-0,06	-0,03
ВСП β_2 - ІП	-0,11	0,08	-0,04	0,02
ВСП β - УП	-0,14	-0,07	-0,22	-0,19
ВСП β - ІП	-0,13	-0,04	-0,14	-0,05
DAR УП	0,44*	0,33*	0,46*	0,41*
DAR ІП	0,43*	0,30*	0,50*	0,45*
DTABR УП	0,45*	0,33*	0,52*	0,52*
DTABR ІП	0,42*	0,31*	0,56*	0,51*
TAR УП	0,30*	0,23	0,40*	0,39*
TAR ІП	0,27*	0,23	0,43*	0,41*

*: $p < 0,05$.

Такий розподіл ВСП ритмів ЕЕГ-патерну підтверджувався значеннями коефіцієнтів DAR, DTABR і TAR, які в ураженій півкулі становили відповідно 0,32 (0,17; 0,49), 0,58 (0,40; 1,07) і 0, 63 (0,36; 1,19), в інтактній півкулі – 0,35 (0,4; 0,66), 0,5 (0,4; 1,0) і 0,5 (0,3; 1,4) ($p > 0,05$ для всіх показників).

Виявлені негативні значення показників МПА ритмів δ - (-0,025 (-0,133; 0,080)), α -діапазонів (-0,031 (-0,101; 0,049)), загальної МПА (-0,028 (-0,117; 0,059)) та позитивні значення ритмів θ -діапазону (0,041 (-0,042; 0,143)), що свідчили про вищі значення останніх в ураженій півкулі порівняно з інтактною, в поєднанні з депресією ритмів α -діапазону.

Отже, на 10 добу МПП в структурі ЕЕГ-патерну ураженої й інтактної півкуль домінує швидкохвильова

Таблиця 2. Порівняльний аналіз ВСП ритмів ЕЕГ-патерну (%) та інтегральних коефіцієнтів у хворих на 10 добу МІПІ в зіставленні з результатом раннього відновного періоду захворювання (Me (Q1; Q3))

Параметри	мШР <3 на 180 добу (n = 49)	мШР ≥3 на 180 добу (n = 11)	p
ВСП δ- УП	10,1 (7,5; 13,7)	28,1 (9,7; 32,5)	0,042
ВСП θ1- УП	8,0 (6,7; 12,0)	13,5 (8,9; 18,7)	0,024
ВСП θ2- УП	11,7 (7,6; 20,1)	19,6 (16,8; 21,3)	0,031
ВСП θ- УП	19,8 (16,1; 32,1)	31,5 (27,2; 40,0)	0,008
ВСП α1- УП	28,2 (15,3; 33,6)	20,4 (11,0; 29,8)	0,097
ВСП α2- УП	11,8 (7,4; 15,5)	12,0 (5,6; 12,7)	0,138
ВСП α- УП	42,3 (29,8; 51,6)	33,2 (16,6; 41,9)	0,020
ВСП β1- УП	15,8 (10,5; 23,1)	10,8 (9,4; 17,8)	0,354
ВСП β2- УП	3,7 (2,2; 5,4)	4,6 (3,0; 5,3)	0,940
ВСП β- УП	19,6 (12,5; 28,7)	14,2 (13,0; 23,2)	0,546
ВСП δ- ІП	9,8 (5,8; 15,9)	20,4 (10,8; 30,7)	0,007
ВСП θ1- ІП	7,6 (6,2; 12,8)	12,4 (8,2; 17,2)	0,005
ВСП θ2- ІП	9,9 (6,6; 19,8)	15,9 (15,5; 17,9)	0,044
ВСП θ- ІП	17,8 (14,0; 29,8)	31,2 (24,7; 37,3)	0,010
ВСП α1- ІП	21,8 (16,3; 36,9)	17,4 (13,0; 25,2)	0,232
ВСП α2- ІП	12,3 (7,9; 17,2)	10,0 (7,1; 12,6)	0,133
ВСП α- ІП	40,1 (25,3; 57,6)	27,2 (24,4; 37,4)	0,050
ВСП β1- ІП	18,3 (11,0; 24,5)	12,7 (9,5; 20,2)	0,374
ВСП β2- ІП	4,1 (2,6; 5,5)	3,7 (3,6; 7,1)	0,692
ВСП β- ІП	21,6 (13,0; 29,2)	16,5 (12,3; 27,2)	0,624

Таблиця 3. Порівняльний аналіз інтегральних коефіцієнтів і міжпівкульної асиметрії ритмів ЕЕГ-патерну у хворих на 10 добу МІПІ в зіставленні з результатом раннього відновного періоду захворювання (Me (Q1; Q3))

Параметри	мШР <3 на 180 добу (n = 49)	мШР ≥3 на 180 добу (n = 11)	p
DAR УП	0,29 (0,17; 0,44)	0,68 (0,26; 2,22)	0,034
DTABR УП	0,52 (0,36; 1,04)	0,89 (0,60; 2,87)	0,006
TAR УП	0,54 (0,33; 1,15)	0,97 (0,64; 2,52)	0,009
DAR ІП	0,24 (0,2; 0,60)	0,70 (0,7; 1,26)	0,007
DTABR ІП	0,4 (0,3; 0,8)	1,0 (0,6; 1,6)	0,003
TAR ІП	0,5 (0,3; 1,4)	1,2 (0,7; 1,4)	0,011
МПА δ-	-0,024 (-0,114; 0,021)	-0,061 (-0,145; 0,106)	0,385
МПА θ1-	0,050 (-0,079; 0,152)	0,001 (-0,020; 0,048)	0,485
МПА θ2-	0,049 (-0,038; 0,153)	0,008 (-0,103; 0,097)	0,910
МПА θ-	0,060 (-0,056; 0,142)	0,040 (0,007; 0,117)	0,851
МПА α1-	0,056 (-0,019; 0,113)	0,028 (-0,022; 0,111)	0,836
МПА α2-	-0,013 (-0,120; 0,146)	0,061 (-0,104; 0,103)	0,325
МПА α-	-0,023 (-0,099; 0,078)	-0,067 (-0,158; -0,014)	0,637
МПА β1-	-0,015 (-0,115; 0,146)	0,048 (-0,143; 0,050)	0,807
МПА β2-	0,000 (-0,109; 0,053)	-0,070 (-0,127; 0,072)	0,428
МПА β-	0,028 (-0,214; 0,116)	-0,089 (-0,190; 0,030)	0,706
МПА загальна	-0,021 (-0,112; 0,056)	-0,091 (-0,118; 0,066)	0,651

активність переважно α -діапазону завдяки $\alpha 1$ -піддіапазону, тоді як у структурі повільнохвильової активності домінують ритми θ -діапазону, також визначено тенденцію до нижчих значень АСП ураженої півкулі.

Зіставляючи результати спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку з рівнем інвалідації у хворих із МПП у ранньому відновному періоді захворювання, встановили: з рівнем інвалідації на 180 добу МПП найбільш тісно пов'язані значення ВСП ритмів δ -піддіапазону УП ($R = +0,41, p < 0,05$), ВСП ритмів δ -піддіапазону ІП ($R = +0,43, p < 0,05$), ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону УП ($R = +0,42, p < 0,05$), ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону ІП ($R = +0,46, p < 0,05$), ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону УП ($R = +0,38, p < 0,05$), ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону ІП ($R = +0,42, p < 0,05$), ВСП ритмів θ -піддіапазону УП ($R = +0,41, p < 0,05$), ВСП ритмів θ -піддіапазону ІП ($R = +0,43, p < 0,05$), а також інтегральні коефіцієнти DAR УП ($R = +0,41, p < 0,05$), DAR ІП ($R = +0,45, p < 0,05$), DTABR УП ($R = +0,52, p < 0,05$), DTABR ІП ($R = +0,51, p < 0,05$), TAR УП ($R = +0,41, p < 0,05$) і TAR ІП ($R = +0,41, p < 0,05$) (табл. 1).

Пацієнти з рівнем інвалідації за модифікованою шкалою Ренкіна < 3 балів у результаті раннього відновного періоду МПП на 10 добу захворювання вірогідно відрізнялися вищими значеннями ВСП ритмів δ -діапазону УП, ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону УП, ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону УП, ВСП ритмів θ -діапазону УП, ВСП ритмів α -діапазону УП, ВСП ритмів δ -діапазону ІП, ВСП ритмів $\theta 1$ -піддіапазону ІП, ВСП ритмів $\theta 2$ -піддіапазону ІП, ВСП ритмів θ -діапазону ІП, ВСП ритмів α -діапазону ІП (табл. 2), а також DAR УП, DTABR УП, TAR УП, DAR ІП і DTABR ІП (табл. 3).

Міжгрупові відмінності за рівнями МПА не виявили.

Отже, з рівнем інвалідації в результаті раннього відновного періоду МПП асоційовані значення ВСП ритмів δ -, θ -діапазонів і коефіцієнти DAR, DTABR, TAR обох півкуль.

Дані, що одержали, узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких доведено прогностичне значення змін біоелектричної активності головного мозку у хворих у гострому періоді МПП [1,3,9–11].

Виконане дослідження дало можливість визначити параметри ЕЕГ-патерну на 10 добу МПП, що асоційовані з рівнем інвалідації на 180 добу захворювання і можуть бути використані для прогнозування кінця раннього відновного періоду захворювання.

Висновки

1. Стан біоелектричної активності головного мозку у хворих на 10 добу МПП характеризується наявністю міжпівкульової асиметрії завдяки зниженню абсолютної спектральної потужності ураженої півкулі й домінуванням ритмів α -діапазону (41,1 (27,0; 47,7) % в ураженій півкулі і 38,1 (24,7; 51,5) % – в інтактній) завдяки ритмам $\alpha 1$ -піддіапазону (22,5 (14,3; 33,1) % в ураженій півкулі та 21,7 (14,4; 35,4) % – в інтактній).

2. Рівень інвалідації на 180 добу МПП корелює зі значеннями DTABR ураженої ($R = +0,52, p < 0,05$) та інтактної півкулі ($R = +0,51, p < 0,05$) захворювання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Медведкова С. О., канд. мед. наук, доцент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Медведкова С. А., канд. мед. наук, доцент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Medvedkova S. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Кузнецов А.А. Клініко-електроенцефалографо-гемодинамічні зіставлення у хворих під час гострого ішемічного супратенторіального інсульту / А.А. Кузнецов // Патологія. – 2013. – №2(28). – С. 62–67.
- [2] Міщенко Т.С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги хворим з мозковим інсультом в Україні / Т.С. Міщенко // Український вісник психоневрології. – 2017. – Т. 25. – Вип. 1(90). – С. 22–24.
- [3] Погорелов О.В. Клініко-нейрофізіологічні особливості перебігу гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу : дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. : 14.01.15 / О.В. Погорелов. – Дніпропетровськ, 2012. – 388 с.
- [4] Полуэктов М.Г. Дополнительные возможности восстановления больных, перенесших ишемический инсульт / М.Г. Полуэктов, С.Л. Центерадзе // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №13. – С. 20–26.
- [5] Стасенко Т. Инсульт: впровадження успішних стратегій лікування [Електронний ресурс] / Т. Стасенко // Український медичний часопис. – 2017. – 1 грудня. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/117650/insult-vprovadzheniya-uspishnih-strategij-likuvannya>.
- [6] Вторичная профилактика цереброваскулярных заболеваний / М.М. Танащян, М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, А.А. Раскуражев // Академия инсульта. – 2015. – №3. – С. 78–132.
- [7] Черний Е.В. Биоэлектрическая активность мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения в условиях фармакологической блокады кальциевых каналов : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.03.04 / Е.В. Черний. – Донецк, 2009. – 159 с.
- [8] Чистик Т. Международный проект eso-east в Украине: оптимизация и улучшение качества помощи пациентам с инсультом / Т. Чистик // Международный неврологический журнал. – 2016. – №7(85). – С. 56–59.
- [9] Finnigan S. EEG in ischemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-) acute prognoses and clinical management / S. Finnigan, M. van Putten // Clinical Neurophysiology. – 2013. – Vol. 124. – P. 10–19.
- [10] Jordan K.G. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke / K.G. Jordan // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2004. – Vol. 21. – №5. – P. 341–352.
- [11] Development of a new tool to correlate stroke outcome with infarct topography: a proof-of-concept study / T.G. Phan, J. Chen, G. Donnan, et al. // Neuroimage. – 2010. – Vol. 49(1). – P. 127–133.

References

- [1] Kuznietsov, A. A. (2013) Kliniko-elektroentsefalohrafo-hemodynamichni zistavlennia u khvorykh pid chas hostroho ishemichnoho supratentorialnoho insultu [Clinical, electroencephalographic and cerebral hemodynamic comparisons in patients with ischemic supratentorial stroke in acute period]. *Pathologia*, 2(28), 62–67. [in Ukrainian].

- [2] Mishchenko, T. S. (2017) Epidemiolohiia tserebrovaskuliarnykh zakhvoriuvan i orhanizatsiia dopomohy khvorym z mozkovym insultom v Ukraini [Epidemiology of cerebrovascular diseases and organization of medical care for patients with stroke in Ukraine]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*, 25, 1(90), 22–24. [in Ukrainian].
- [3] Pohorielov, O. V. (2012) *Kliniko-neirofiziologichni osoblyvosti perebihu hostrykh ishemichnykh porushen mozkovoho krovoobihu* (Dis... dokt. med. nauk). [Clinical and neurophysiological features of the course of acute ischemic violations of cerebral circulation. Dr. med. sci. diss.]. Dnipropetrovsk. [in Ukrainian].
- [4] Polue'ktov, M. G., & Centeradze, S. L. (2015) Dopolnitel'nye vozmozhnosti vosstanovleniya bol'nykh, perenessikh ishemicheskij insult [Additional possibilities of restoration of patients who have suffered an ischemic stroke]. *E'ffektivnaya farmakoterapiya*, 13, 20–26. [in Russian].
- [5] Stasenko, T. (2017) Insult: vprovadzhennia uspishnykh stratehii likuvannia [Stroke: Implementation of successful treatment strategies]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. Retrieved from <http://www.umj.com.ua/article/117650/insult-vprovadzhennya-uspishnih-strategij-likuvannya>. [in Ukrainian].
- [6] Tanashyan, M. M., Maksimova, M. Yu., Domashenko, M. A., & Rascurazhev, A. A. (2015) Vtorichnaya profilaktika cerebrovaskulyarnykh zabolevanij [Secondary prevention of cerebrovascular diseases]. *Akademiya insult'a*, 3, 78–132. [in Russian].
- [7] Chernij, E. V. (2009) *Bioe'lektricheskaya aktivnost' mozga pri ostrykh narusheniyakh mozgovogo krovoobrashcheniya v usloviyakh farmakologicheskoy blokady kal'ciyevykh kanalov* (Dis... kand. med. nauk). [Bioelectric activity of the brain with acute cerebrovascular disorders in the conditions of the pharmacological blockade of calcium channels Dr. med. sci. diss.]. Doneck. [in Russian].
- [8] Chystik, T. (2016) Mezhdunarodnyj proe'kt eso-east v Ukraine: optimizaciya i uluchsheniye kachestva pomoshchi paciyentam s insultom [International project eso-east in Ukraine: optimization and improvement of quality of care for patients with a stroke]. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*, 7(85), 56–59 [in Russian]. doi: 10.22141/2224-0713.7.85.2016.86918.
- [9] Finnigan, S., & van Putten, M. J. (2013) EEG in ischemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-) acute prognoses and clinical management. *Clinical Neurophysiology*, 124, 10–19. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.003.
- [10] Jordan, K. G. (2004) Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 21(5), 341–352.
- [11] Phan, T. G., Chen, J., Donnan, G., Srikanth, V., Wood, A., & Reutens, D. C. (2010) Development of a new tool to correlate stroke outcome with infarct topography: a proof-of-concept study. *Neuroimage*, 49(1), 127–133. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.067.



Діагностична значущість новітніх біомаркерів прогресування стеатозу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки

I. I. Вакалюк, Н. Г. Вирстюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Мета роботи – визначити діагностичну цінність селенопротеїну Р і фрагментів М30 цитокератину 18 у взаємозв'язку з прозапальними цитокинами для ранньої діагностики та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали та методи. Обстежили 140 хворих на НАЖХП і стабільну ІХС ФК II–III: 89 хворих із неалкогольним жировим гепатозом (I група); 51 хворий на неалкогольний стеатогепатит (II група). Усім хворим здійснили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, визначення рівня фрагментів М30 цитокератину 18, селенопротеїну Р, ТНФ-альфа, інтерлейкіну-6, високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові.

Результати. Встановлена наявність стеатозу печінки різного ступеня в усіх хворих, яких обстежили. При цьому в більшості хворих I групи був 1 та 2 ступінь стеатозу; у 2 групі переважав 3 ступінь стеатозу. Рівень селенопротеїну Р у хворих із 1 ступенем стеатозу був на 39,6 % вищим порівняно з 0 ступенем; при 2 ступені був більшим у 2,8 раза за його рівень у контролі та в 1,9 раза більшим за показник при 1 ступені стеатозу ($p < 0,05$). Рівень цитокератину 18 М30 при 1 ступені стеатозу був у 1,8 раза більшим за його значення в контролі, при 2 ступені перевищував цю величину в 2,3 раза, при 3 ступені досягнув свого найбільшого значення ($p < 0,05$). Рівень ТНФ-альфа при 1 ступені стеатозу був у 2,5 раза вищим за його показник у контролі, при 2 ступені перевищував це значення в 3,7 раза, при 3 ступені був в 5,4; 2,2 та 1,5 раза вищим порівняно з 0, 1 і 2 ступенями стеатозу ($p < 0,05$). Подібні закономірності змін спостерігали за величиною ІЛ-6 і вч-СРП. Виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між сироватковими рівнями селенопротеїну Р, фрагментів М30 цитокератину 18 і прозапальними цитокинами.

Висновки. Наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і фрагментів М30 цитокератину 18 поруч із прозапальними цитокинами вже при 1 ступені стеатозу печінки свідчить про їхню незалежну діагностичну та прогностичну цінність на ранніх стадіях розвитку НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Диагностическая значимость новейших биомаркеров прогрессирования стеатоза у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени

I. I. Вакалюк, Н. Г. Вирстюк

Цель работы – определить диагностическую ценность селенопротеина Р и фрагментов М30 цитокератина 18 во взаимосвязи с провоспалительными цитокинами для ранней диагностики и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовано 140 больных с НАЖБП и стабильной ИБС ФК II–III: 89 больных с неалкогольным жировым гепатозом (I группа); 51 больной с неалкогольным стеатогепатитом (II группа). Всем больным проводили общее клиническое обследование, электрокардиографию, коронарографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование печени, определение уровня фрагментов М30 цитокератина 18, селенопротеина Р, ТНФ-альфа, интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного протеина в сыворотке крови.

Результаты. Установлено наличие стеатоза печени различной степени у всех обследованных больных. При этом у большинства больных I группы были 1 и 2 степень стеатоза; во 2 группе преобладала 3 степень стеатоза. Уровень селенопротеина Р у больных с 1 степенью стеатоза был на 39,6 % выше по сравнению с 0 степенью; при 2 степени – в 2,8 раза больше по сравнению с уровнем в контроле и в 1,9 раза – по сравнению с показателем при 1 степени стеатоза ($p < 0,05$). Уровень цитокератина 18 М30 при 1 степени стеатоза был в 1,8 раза больше его значения в контроле, при 2 степени превышал эту величину в 2,3 раза, при 3 степени достиг своего наибольшего значения ($p < 0,05$). Уровень ТНФ-альфа при 1 степени стеатоза был в 2,5 раза выше его показателя в контроле, при 2 степени превышал это значение в 3,7 раза, при 3 степени был в 5,4; 2,2 и 1,5 раза выше по сравнению с 0, 1 и 2 степенями стеатоза ($p < 0,05$). Подобные закономерности изменений наблюдали по величине ИЛ-6 и вч-СРБ.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123648>

УДК: 616-07+616-003.26+616.127-004+616.36
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123648

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 35–39

E-mail: ivakal5@gmail.com, virstyukn@gmail.com

Ключові слова: стеатоз, біомаркери, стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Надійшла до редакції: 17.10.2017 // Після доопрацювання: 01.11.2017 // Прийнято до друку: 23.11.2017

Виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між сировоточними рівнями селенопротеїна Р, фрагментів М30 цитокератина 18 і провоспалительних цитокінів.

Висновки. Наростання сировоточних рівней селенопротеїна Р і фрагментів М30 цитокератина 18 разом з провоспалительними цитокінами уже при 1 ступені стеатоза печінки свідчить про їх незалежну діагностичну і прогностичну цінність на ранніх стадіях розвитку НАЖБП у хворих зі стабільною ІБС.

Ключові слова: стеатоз, біомаркери, стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 35–39

Diagnostic significance of the newest biomarkers of steatosis progression in patients with stable coronary heart disease, combined with nonalcoholic fatty liver disease

I. I. Vakalyuk, N. G. Virstyuk

The purpose was to determine the diagnostic value of selenoprotein P and M30 fragments of cytokeratin 18 in conjunction with proinflammatory cytokines for early diagnosis and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with stable coronary heart disease (CHD).

Materials and methods. 140 patients with NAFLD and stable CHD of II-III functional classes were examined: 89 patients with non-alcoholic steatosis (Group I); 51 patients with non-alcoholic steatohepatitis (Group II). General-clinical examination, electrocardiography, coronary angiography, echocardiography, liver ultrasound, determination of cytokeratin 18 M30, selenoprotein P, TNF-alpha, interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein serum levels were performed to all patients.

Results. The presence of liver steatosis of different degrees was established in all examined patients. However, the majority of the patients of Group I had steatosis of 1 and 2 degrees; in group 2 – steatosis of 3 degree prevailed. Selenoprotein P level in patients with steatosis of 1 degree was on 39.6 % higher compared with 0 degree; at 2 degree – it was by 2.8 times higher vs. its level in the control group and by 1.9 times vs. its level at steatosis of 1 degree ($P < 0.05$). Cytokeratin 18 M30 level at steatosis of 1 degree was by 1.8 times higher than its value in the control group; at 2 degree – it exceeded this value by 2.3 times; at 3 degree – it reached its highest value ($P < 0.05$). TNF-alpha level at 1 degree of steatosis was by 2.5 times higher than its value in the control group; at 2 degree – it exceeded this value by 3.7 times; at 3 degree – it was by 5.4; 2.2 and 1.5 times higher vs. its value at steatosis 0, 1 and 2 degrees ($P < 0.05$). Similar patterns were observed by IL-6 and hsCRP levels. Positive correlation relationships between serum selenoprotein P, cytokeratin 18 M30 and proinflammatory cytokines levels were revealed.

Conclusion. Increasing of serum selenoprotein P and cytokeratin 18 M30 levels next to proinflammatory cytokines at liver steatosis of 1 degree indicates their independent diagnostic and prognostic value at the early stages of NAFLD development in patients with stable CHD.

Key words: liver steatosis, biomarkers, coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 35–39

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань гепатобіліарної системи, частота якої щороку зростає в усьому світі [1,6]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), будучи прогресуючою формою НАЖХП, може призвести до цирозу печінки, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми у 10–15 % випадків [2]. При цьому виживання таких пацієнтів, за даними довгострокових досліджень, значно знижене [8]. Відомо, що НАЖХП асоціюється з високим серцево-судинним ризиком і смертністю хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС). Окрім цього, доведена кореляція НАСГ з атеросклеротичним ураженням судин, що вказує на необхідність оцінювання наявності метаболічних порушень у хворих на НАЖХП, котра, своєю чергою, може розглядатись як ранній предиктор розвитку серцево-судинної патології [5]. Саме тому рання діагностика та своєчасний вплив на основні патогенетичні ланки захворювання є ключовими у поліпшенні прогнозу хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

Золотим стандартом для постановки діагнозу НАЖХП вважається пункційна біопсія печінки. Однак ця методика має цілу низку недоліків: інвазивність, висока вартість, ризик ускладнень і неточність результатів у чималій

кількості випадків. Саме тому протягом останніх років перевагу надають неінвазивним інструментальним і лабораторним методам, за допомогою яких оцінюють ступінь стеатозу, фіброзу та запалення печінки [7]. Зокрема, вагомим місцем посідає верифікація ступеня стеатозу печінки методом ультразвукового дослідження, що є не тільки доволі доступним, має низьку вартість і безпечність для пацієнта, але й володіє високою чутливістю та специфічністю для діагностики стеатозу [9].

Для підсилення точності постановки діагнозу рекомендують поєднувати результати інструментальних методів дослідження з визначенням специфічних біомаркерів стеатозу, апоптозу, фіброзу та запалення печінки, що в сукупності дає можливість чітко оцінити ступінь прогресування НАЖХП [7,10]. Існує ціла когорта серологічних маркерів, що дають змогу оцінити основні патофізіологічні процеси, які лежать в основі розвитку та прогресування НАЖХП [9]. Однак, на нашу думку, недостатньо вивченими щодо ранньої діагностики НАЖХП є сироваткові рівні фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р і прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП)).

Мета роботи

Визначити діагностичну цінність селенопротеїну Р і фрагментів М30 цитокератину 18 у взаємозв'язку з прозапальними цитокінами для ранньої діагностики та прогресування НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження стали 140 хворих (середній вік – $54,2 \pm 5,7$ року) на НАЖХП і стабільну ІХС ФК II–III, які перенесли гострий коронарний синдром понад 3 місяці тому. Серед них виділили 89 пацієнтів із неалкогольним жировим гепатозом (НАЖГ) (I група) та 51 хворого на НАСГ (II група). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. №826) [3], адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [1], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [6]. Діагноз стабільної ІХС верифікований за даними електрокардіографії (ЕКГ), результатами коронарографії та наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. №152) [4].

Усім хворим здійснили загальноклінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, ультразвукове дослідження печінки, оцінювання функціонального стану печінки, визначення рівня фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ТНФ-альфа, інтерлейкіну-6, високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові.

Ультразвукове дослідження печінки виконали на апараті Hitachi EUB-7000HV (Японія) за загальноновизнаною методикою. Ступінь стеатозу печінки оцінювали за 4-бальною шкалою відповідно до встановлених критеріїв [9]: 0 ступінь – відсутність стеатозу (ехоструктура печінки в межах норми); 1 ступінь – незначний стеатоз (підвищена ехогенність печінки з помітною перипортальною та діафрагмальною ехогенністю); 2 ступінь – помірний

стеатоз (підвищена ехогенність печінки з непомітною перипортальною ехогенністю, без затемнення діафрагми); 3 ступінь – значний стеатоз (підвищена ехогенність печінки з непомітною перипортальною ехогенністю та затемненням діафрагми).

Рівень фрагментів цитокератину 18 М30, селенопротеїну Р, ТНФ-альфа, інтерлейкіну-6, високочутливого С-реактивного протеїну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, France), набори фірми Human Sex-depend test, тести «Elisa», ФРН.

Результати статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення: табличного процесора Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Вірогідність розходження середніх величин оцінювали за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$. Наявність кореляційного взаємозв'язку визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції (r) Spearman.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів ультразвукового дослідження печінки виявив наявність стеатозу різного ступеня у всіх хворих на НАЖХП, зумовивши характерний відсотковий розподіл залежно від стадії захворювання (табл. 1). Зокрема, 1 ступінь стеатозу печінки спостерігали у 29,2 % хворих I групи та тільки в 5,9 % пацієнтів II групи. Натомість 2 ступінь стеатозу печінки був у більш ніж половини хворих I групи (53,9 %) і чималого відсотка осіб II групи (33,3 %). Своєю чергою, 3 ступінь стеатозу виявили тільки у 16,9 % хворих I групи та у більшості пацієнтів II групи (60,8 %). Такий відсотковий розподіл ступенів стеатозу серед хворих, яких обстежили, свідчить про вагому участь жирової інфільтрації печінки у формуванні важкості НАЖХП, що в сукупності впливає на перебіг коморбідної стабільної ІХС.

Величина біомаркерів стеатозу чітко залежала від ступеня стеатозу печінки та наростала в із його прогресуванням (табл. 2). Зокрема, рівень селенопротеїну Р у хворих із I ступенем стеатозу був на 39,6 % вищий по-

Таблиця 1. Поділ хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки, за ступенем стеатозу печінки

Ступінь стеатозу	Контрольна група (n = 20)	Хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки (n = 140)	
		I група (n = 89)	II група (n = 51)
0 ступінь	15 (75,0 %)	0	0
1 ступінь	4 (20,0 %)	26 (29,2 %)	3 (5,9 %)
2 ступінь	1 (5,0 %)	48 (53,9 %)	17 (33,3 %)
3 ступінь	0	15 (16,9 %)	31 (60,8 %)

1: наведена абсолютна кількість осіб; 2: в дужках наведений відсоток від загальної кількості осіб у групі.

Таблиця 2. Величина біомаркерів стеатозу та прозапальних цитокінів у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, що поєднана з неалкогольною жировою хворобою печінки, залежно від ступеня стеатозу печінки (M ± m)

Ступінь стеатозу, одиниці вимірювання	Контрольна група	Хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки		
	0 ступінь (n = 15)	1 ступінь (n = 29)	2 ступінь (n = 65)	3 ступінь (n = 46)
Селенопротеїн Р, нг/мл	1,06 ± 0,02	1,48 ± 0,03*	2,93 ± 0,09* [§]	4,35 ± 0,12* [§]
Цитокератин 18 М30, Од/л	145,2 ± 3,56	258,3 ± 5,07*	329,7 ± 4,12* [§]	479,6 ± 3,32* [§]
ТНФ-альфа, пг/мл	2,34 ± 0,08	5,76 ± 0,24*	8,68 ± 0,17* [§]	12,57 ± 0,23* [§]
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,34 ± 0,02	3,17 ± 0,04*	4,25 ± 0,02* [§]	5,87 ± 0,03* [§]
Високочутливий-СРП, мг/л	0,45 ± 0,01	1,56 ± 0,03*	3,24 ± 0,07* [§]	5,79 ± 0,06* [§]

*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою (p < 0,05); [§]: вірогідність різниці порівняно з хворими з 1 ступенем стеатозу (p < 0,05); ¶: вірогідність різниці порівняно з хворими з 2 ступенем стеатозу (p < 0,05).

рівняно з 0 ступенем у контрольній групі (p < 0,05). При 2 ступені стеатозу цей показник був вищим у 2,8 раза за його рівень у контрольній групі та в 1,9 раза – за показник при 1 ступені стеатозу (p < 0,05). Найбільшого значення селенопротеїн Р досягнув при 3 ступені стеатозу печінки, будучи в 4,1 раза вищим за показник у контролі та у 2,9 та 1,5 раза вищим порівняно з його величиною при 1 та 2 ступенях стеатозу відповідно (p < 0,05).

Цитокератин 18 М30 вірогідно перевищував його рівень при 0 ступені стеатозу в усіх хворих на НАЖХП. Зокрема, якщо при 1 ступені стеатозу цей показник був у 1,8 раза вищим за його значення в контрольній групі, при 2 ступені – перевищував цю величину в 2,3 раза, то при 3 ступені досягнув свого найвищого значення – 479,6 ± 3,32 Од/л (p < 0,05). До того ж величина цитокератину 18 М30 при 3 ступені стеатозу вірогідно перевищувала не тільки його рівень при 0 ступені, але й була в 1,9 та 1,5 раза вищою порівняно з 1 та 2 ступенями стеатозу печінки відповідно (p < 0,05). Отже, така динаміка наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 щодо прогресування стеатозу печінки є свідченням участі стеатозу та апоптозу гепатоцитів у розвитку НАЖХП, а самі біомаркери можуть розглядатись як альтернатива неінвазивної діагностики цього захворювання у хворих на стабільну ІХС.

Подібні зміни спостерігали за величинами маркерів запалення, що вірогідно зростали з прогресуванням стеатозу печінки. Зокрема, найсуттєвіші зміни виявлені за рівнем ТНФ-альфа, який уже при 1 ступені стеатозу був у 2,5 раза вищим за його показник у контрольній групі, при 2 ступені перевищував це значення у 3,7 раза, при 3 ступені був у 5,4; 2,2 та 1,5 раза вищим порівняно з 0, 1 і 2 ступенями стеатозу печінки відповідно (p < 0,05).

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові поступово наростав відповідно до прогресування стеатозу печінки. Зокрема, якщо при 1 ступені стеатозу його величина перебувала в межах (3,17 ± 0,04) пг/мл, при 2 ступені збільшилась у 3,2 раза порівняно з цим рівнем, то при 3 ступені була в 4,4 раза вищою порівняно з контролем, у 1,9 раза – порівняно з 1 ступенем стеатозу та в 1,4 раза – порівняно з 2 ступенем

(p < 0,05) відповідно. Так само вч-СРП вірогідно перевищував рівень контролю в 3,5 раза при 1 ступені стеатозу, в 7,2 раза – при 2 ступені та у 12,9 раза – при 3 ступені відповідно (p < 0,05). Отже, встановили наростання рівня прозапальних цитокінів залежно від ступеня стеатозу печінки у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

Кореляційний аналіз виявив наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між сироватковим рівнем цитокератину 18 М30 і селенопротеїну Р (r = 0,634, p = 0,0005); рівнем цитокератину 18 М30 і ТНФ-альфа (r = 0,573, p < 0,001); рівнем цитокератину 18 М30 та ІЛ-6 (r = 0,472, p < 0,001); рівнем селенопротеїну Р і вч-СРП (r = 0,647, p < 0,001), що свідчить про патогенетичну роль апоптозу, стеатозу та запалення в розвитку та прогресуванні НАЖХП у хворих на стабільну ІХС. Отже, позитивна кореляція селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 із прозапальними цитокінами вказує на їхню безпосередню участь у прогресуванні НАЖХП в умовах активації системного запалення у хворих на стабільну ІХС, що зі свого боку створює передумови для точнішої ранньої діагностики та прогнозування перебігу цієї коморбідної патології.

Висновки

1. Перебіг НАЖХП у хворих на стабільну ІХС характеризується формуванням стеатозу печінки, ступінь якого збільшується з прогресуванням захворювання.

2. Наростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р та фрагментів М30 цитокератину 18 поруч із прозапальними цитокінами вже при 1 ступені стеатозу печінки свідчить про їхню незалежну діагностичну та прогностичну цінність на ранніх стадіях розвитку НАЖХП у хворих на стабільну ІХС, що зумовлює перспективність їхнього застосування у клінічній практиці.

3. Виявлені позитивні кореляційні взаємозв'язки між сироватковими рівнями селенопротеїну Р, фрагментів М30 цитокератину 18 і прозапальними цитокінами вказують на патогенетичну роль системного запалення на тлі прогресування стеатозу печінки в розвитку НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Перспективи подальших досліджень. Наявність позитивних взаємозв'язків між новітніми біомаркерами стеатозу печінки та прозапальними цитокинами зумовлює необхідність пошуку й розроблення шляхів диференційованого впливу на основні патогенетичні ланки НАЖХП у хворих на стабільну ІХС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Вакалюк І. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.
Вірстюк Н. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М. М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:

Вакалюк И. И., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора Н. Н. Бережницкого, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.
Вирстюк Н. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора Н. Н. Бережницкого, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Information about authors:

Vakalyuk I. I., PhD, Associate professor, the Department of Internal Medicine of Stomatological Faculty named by professor M. M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
Virstyuk N. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Stomatological Faculty named by professor M. M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Електронний ресурс] / Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина, Г.А. Анохіна. – 2014. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf.

[2] Степанов Ю.М. Стеатоз печени и стеатогепатит – неизбежность смешанного генеза / Ю.М. Степанов // Гастроэнтерология. – 2014. – №4. – С. 136–142.

[3] Хобзей М.К. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит» [Електронний ресурс] / М.К. Хобзей, Н.В. Харченко, О.М. Ліщишина // Наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. №826. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf.

[4] Кравченко В.В. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця» [Електронний ресурс] / В.В. Кравченко, М.Ю. Соколов, Т.В. Талаева // Наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. №152. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf.

[5] Фадеєнко Г.Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих / Г.Д. Фадеєнко, В.А. Чернишов // Український терапевтичний журнал. – 2014. – №2. – С. 10–20.

[6] EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1388–1402.

[7] Fitzpatrick E. Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future / E. Fitzpatrick, A. Dhawan // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(31). – P. 10851–10863.

[8] From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines / F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani et al. // *J Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 859–871.

[9] Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / P. Marianthi, S. Areti, T. Konstantinos // *World J Hepatol.* – 2015. – Vol. 7(4). – P. 638–648.

[10] Francque S.M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications / S.M. Francque, D. van der Graaff, W.J. Kwanten // *J of Hepatology.* – 2016. – Vol. 65. – P. 425–443.

References

[1] Kharchenko, N. V., Lishchysyna, O. M., & Anokhina, H. A. (2014). Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nealkoholna zhvroba pechinky» [Adapted clinical guidance, based on the evidence «Non-alcoholic fatty liver disease»]. Retrieved from http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf. [in Ukrainian].

[2] Stepanov, Yu. M. (2014). Steatoz pecheni i steatogepatit – neizbezhnost' smeshannogo geneza [Hepatic steatosis and steatohepatitis is the inevitability of mixed genesis]. *Gastroenterologiya*, 4, 136–142. [in Russian].

[3] Khobzei, M. K., Kharchenko, N. V., & Lishchysyna, O. M. (2014). Unifikovanyi klinichniy protokol «Nealkoholnyi steatohepatyt» [Unified clinical protocol «Nonalcoholic steatohepatitis»]. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 06 lystopada 2014 roku №826*. Retrieved from http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf. [in Ukrainian].

[4] Kravchenko, V. V., Sokolov, M. Yu., & Talaieva, T. V. (2016). Unifikovanyi klinichniy protokol «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia» [Unified Clinical Protocol «Stable coronary heart disease»]. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 02 bereznia 2016 roku №152*. Retrieved from http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf. [in Ukrainian].

[5] Fadienko, G. D., & Chernyshov, V. A. (2014). Komorbidna patolohiia, shcho vplyvaie na sertsevo-sudynnyi ryzyk u postinfarktynykh khvorykh [Comorbid pathology influenced on cardiovascular risk in patients survived myocardial infarction]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 2, 10–20. [in Ukrainian].

[6] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

[7] Fitzpatrick, E., & Dhawan, A. (2014). Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Current status and a glimpse of the future. *World Journal of Gastroenterology*, 20(31), 10851–10863. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10851.

[8] Nascimbeni, F., Pais, R., Bellentani, S., Day, C. P., Ratziu, V., Loria, P., & Lonardo, A. (2013). From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of Hepatology*, 59, 859–871. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.044.

[9] Marianthi, P., Areti, S., & Konstantinos, T. (2015). Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, 7(4), 638–648. doi: 10.4254/wjh.v7.i4.638.

[10] Sven, M., van der Graaff, D., & Kwanten, W. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology*, 65, 425–443. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.005.



Оцінювання мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим»

Ал Нукари Абдулкарим, О. С. Кошелєв, О. Л. Дроздов

НДІ «Медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

Мета роботи – визначення мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» з аргінін-вазопресином (АВП).

Матеріали та методи. Для контролю мікробної контамінації робили посіви на комплект поживних середовищ: для виділення кишкових бактерій – агар ЕНДО, жовтково-сольовий агар (ЖСА) – для виділення стафілококів, середовище Сабура – для виділення грибів. Чашки з посівами витримували при температурі 37 °С протягом 48 годин. Надалі ідентифікацію здійснювали за загальноприйнятими методиками.

Результати. Встановили, що кількість мікроорганізмів (бактерій і грибів) в 1 г препарату не перевищує допустимі Державною Фармакопеею України (ДФУ) нормативи для цього класу лікарських форм, але наближена до критичного значення. Цього цілком достатньо для екстемпорального виготовлення назальної мазі «Мнемастим», поряд з цим при розробленні та подальшому промислового виробництва готового лікарського засобу доцільне введення до його складу антисептичних допоміжних речовин. На підставі комплексних фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних і біологічних досліджень розробили оптимальний склад і технологію екстемпорального виготовлення назальної мазі «Мнемастим» для терапії когнітивних наслідків цереброваскулярної патології.

Висновки. Назальна лікарська форма «Мнемастим» для промислового виробництва потребує введення до складу допоміжних речовин, що характеризуються антимікробною активністю, для стабілізації процесу мікробної контамінації. Виявили, що для мінімізації цього показника стандартизації мазі на ліпофільній основі в фармакопейних межах найраціональнішим є використання полігексаметиленгуанідину фосфату, триклозану або суміші ніпагін:ніпазол 8:2 у 0,15 % концентрації. Введення консервантів у назальну мазь вадопресину на ліпофільній основі для екстемпорального виготовлення не потрібне.

Оценка микробиологической чистоты назальной мази «Мнемастим»

Ал Нукари Абдулкарим, О. С. Кошелєв, А. Л. Дроздов

Цель работы – определение микробиологической чистоты назальной мази «Мнемастим» с аргинин-вадопресином (АВП).

Материалы и методы. Для контроля микробной контаминации посевоы делали на комплект питательных сред: для выделения кишечных бактерий – на агар ЭНДО, на желточно-солевой агар (ЖСА) – для выделения стафилококков и на среду Сабура – для выделения грибів. Чашки с посевами инкубировали при температуре 37 °С в течение 48 часов. Дальнейшую идентификацию проводили по общепринятым методикам.

Результаты. Установлено, что количество микроорганизмов (бактерий и грибов) в 1 г препарата не превышает допустимые Государственной Фармакопеей Украины нормативы для данного класса лекарственных форм, но приближено к критическому значению. Этого вполне достаточно для экстемпорального изготовления назальной мази «Мнемастим», вместе с тем при разработке и дальнейшем промышленном производстве готового лекарственного средства целесообразно введение в его состав антисептических вспомогательных веществ. На основании комплексных фармако-технологических, биофармацевтических, физико-химических, реологических и биологических исследований разработаны оптимальный состав и технология экстемпорального изготовления назальной мази «Мнемастим» для терапии когнитивных последствий цереброваскулярной патологии.

Выводы. Назальная лекарственная форма «Мнемастим» для промышленного выпуска требует введения в состав вспомогательных веществ, обладающих антимикробной активностью, для стабилизации процесса микробной контаминации. Отмечено, что для минимизации этого показателя стандартизации мази на липофильной основе в фармакопейных пределах наиболее рационально использование полигексаметиленгуанидина фосфата, триклозана или смеси нипагин:ніпазол 8:2 в 0,15 % концентрации. Введение консервантов в назальную мазь вадопресина на липофильной основе для экстемпорального изготовления не требуется.

Ключевые слова: мази, «Мнемастим», аргинин-вадопресин, микробиологическая чистота, введение лекарств интраназальное.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 40–43

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123682>

УДК: 615.451.1:616-093
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123682

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 40–43

Ключові слова: мазі, «Мнемастим», аргінін-вадопресин, мікробіологічна чистота.

E-mail: ndimbp@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.05.2017 // Після доопрацювання: 04.09.2017 // Прийнято до друку: 21.11.2017

Evaluation of microbiological purity of nasal ointment “Mnemastym”

Al Nukari Abdulkarim, O. S. Koshelev, A. L. Drozdov

The aim of this work was the determination of microbiological purity of nasal ointment “Mnemastym” with arginine-vasopressin (AVP).

Materials and methods. For the microbial contamination control the inoculations were made on the nutrient medium set: for colibacillus – Endo agar, for staphylococcus – vitelline-saline agar and for fungi – Sabouraud’s glucose agar. Petri dishes with inoculations were incubated during 48 hours at the temperature 37 °C. Next identification was carried out by the traditional method.

Results. It was determined that amount of microorganisms (bacteria and fungi) in 1 g of composition isn’t more than allowable standard by State Pharmacopoea of Ukraine for this class of dosage forms, but lies near critical value. It is sufficient for extemporaneous compounding of nasal ointment “Mnemastym” but at the same time development of further manufacturing of drug with the adding of antiseptic excipients is necessary. On the base of complex pharmaco-technological, biopharmaceutical, physical-chemical, rheological and biological investigations the optimal composition and technology for compounding of nasal ointment “Mnemastym” for the therapy of cognitive consequences of cerebrovascular pathology were developed.

Conclusions. It was determined that manufacturing of nasal dosage form “Mnemastym” needs an adding of excipients with antimicrobial activity for stabilization of microbial contamination process. It was revealed that for the minimization of this standardization value for the ointment on lipophilic base in pharmacopoeia limit using of polyhexamethylenguanidin phosphate of triclozane or mixture of nipagin: nipazole 8:2 in 0.15 % concentration is the most rationale. Adding of preservatives in nasal ointment with vasopressin on lipophilic base for extemporaneous compounding isn’t need.

Key words: nasal ointment “Mnemastym”, arginine-vasopressin, microbiological purity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 40–43

Обґрунтування виду лікарської форми для назального застосування зумовлюється фізико-хімічними властивостями біологічно активних речовин, а також особливостями застосування таких засобів. На світовому фармацевтичному ринку найпоширенішими серед фармако-терапевтичних засобів для цього виду трансмукозного введення є м’які лікарські форми (креми, гелі, мазі), котрі є найефективнішими та комплаєнтними в застосуванні [1,2].

Виходячи з біофармацевтичних концепцій, створення нових м’яких лікарських засобів для інтраназального застосування неможливе без урахування фармацевтичних факторів, що впливають на ступінь і швидкість вивільнення лікарських речовин, а також їхню біодоступність [3].

Оскільки при виготовленні назальної мазі з аргінін-вазопресином (АВП) «Мнемастим» [4,5] на ліпофільній основі стадія стерилізації відсутня, необхідно здійснювати контроль ступеня мікробної контамінації лікарської форми.

Мета роботи

Визначення мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» з аргінін-вазопресином.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» виконали на кафедрі мікробіології та епідеміології ДЗ «Дніпропетровська медична академія» під керівництвом завідувача кафедри, доцента, канд. мед. наук Д. О. Степанського.

Для контролю мікробної контамінації використовували зразки лікарських форм, розфасовані в металеві необоротні зіплені туби з внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною та латексним кільцем, що збері-

вали у прохолодному (8–15 °C), захищеному від світла місці протягом 10 діб (граничний термін зберігання для екстемпоральних препаратів відповідно до Державної Фармакопеї України (ДФУ)).

Для контролю мікробної контамінації посіви робили на комплект поживних середовищ: для виділення кишкових бактерій – агар ЕНДО, жовтково-сольовий агар (ЖСА) – для виділення стафілококів і середовище Сабуро – для виділення грибів. Чашки з посівами інкубували при температурі 37 °C протягом 48 годин.

Ідентифікацію здійснили за загальноприйнятими методиками [6]. Для цього виконали оцінювання мікробіологічної чистоти назальної мазі «Мнемастим» на ліпофільній основі, котру відібрали в результаті попередніх біофармацевтичних і реологічних досліджень відповідно до ДФУ 1 (2.6.12; 2.6.13) (2001) (табл. 1).

Таблиця 1. Склад інтраназальної маzewої композиції «Мнемастим» на ліпофільній основі № 7

Вазопресин (АВП)	0,000005
Пропіленгліколь	10,0
Вазелін	30,0
Ланолін	50,0
Парафін	10,0

Результати та їх обговорення

Встановили, що кількість мікроорганізмів (бактерій і грибів) в 1 г препарату не перевищує допустимі ДФУ нормативи для цього класу лікарських форм, але наближена до критичного значення. Цього цілком достатньо для екстемпорального виготовлення назальної мазі з АВП «Мнемастим», однак для промислового виробництва готового лікарського засобу, ймовірно, доцільне

Таблиця 2. Результати визначення мікробіологічної чистоти експериментальних серій назальної мазі «Мнемастим»

Найменування композиції	Вимоги ДФУ	Результат
Пропис № 7	В 1 г препарату допускається наявність не більше ніж 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів). В 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> . (ДФУ, 1 вид., р. 2.6.12; 2.6.13; N. Категорія 2 (5.1.4.N).	90

Таблиця 3. Результати визначення мікробіологічної чистоти експериментальних серій назальної мазі «Мнемастим» із різними консервантами

Найменування консерванта та його концентрація в назальній мазі з АВП	Вимоги ДФУ 1	Результат
Полігексаметиленгуанідину фосфат – 0,15 %	В 1 г препарату допускається наявність не більше ніж 100 мікроорганізмів (бактерій і грибів) В 1 г препарату не допускається наявність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>	Бактерій – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Ніпагін:ніпазол 8:2 – 0,15 %	«»	Бактерій – 10 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Натрію бензоат – 0,15 %	«»	Бактерій – 50 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Кислота бензойна – 0,15 %	«»	Бактерій – 60 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні
Триклозан – 0,15 %	«»	Бактерій – 0 Гриби – відсутні Бактерії роду <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г відсутні

введення до його складу антисептичних допоміжних речовин (табл. 2).

Як консерванти до складу мазі вводили відомі антисептичні речовини, що використовуються у виробництві лікарських і парафармацевтичних препаратів, у концентраціях, дозволених для зовнішнього застосування [7,8].

Зважаючи на результати, введення до складу назальної ліпофільної мазі з АВП 0,000005 % усіх досліджених консервантів забезпечує рівень мікробної контамінації, що відповідає вимогам ДФУ 1 категорії 2 (готові лікарські засоби для місцевого застосування та застосування в респіраторному тракті). Але, на наш погляд, оптимальну мікробну чистоту забезпечує введення до складу назальної лікарської форми полігексаметиленгуанідину фосфату, триклозану або суміші ніпагін:ніпазол (табл. 3).

Вибір цих препаратів зумовлений передусім їхніми фармако-динамічними та кінетичними особливостями. Полігексаметиленгуанідину фосфат (ПГМГФ) виявляє істотні бактерицидні властивості, що зумовлені наявністю в його структурі повторюваних ланок гуанідинових груп, які майже не змінюються при білковому навантаженні та підсилюються при підвищенні температури, наростанням рН середовища, належать до антисептичних препаратів, котрі здатні одночасно впливати на аеробну та анаеробну

мікрофлору [9], а також не всмоктуються через шкіру та слизові оболонки.

Триклозан у високих концентраціях (від 0,2 до 2 %) діє як ПГМГФ, імовірно, впливаючи на кілька цілей у цитоплазмі та мембрани бактеріальних клітин. Однак при низьких концентраціях (до 10 мікрограмів на літр), триклозан проявляє тільки бактериостатичні властивості, пригнічуючи, насамперед, синтез жирних кислот у бактеріях [10].

Низька токсичність парабенів ніпагіну, ніпазолу зумовлена тим, що обидва препарати виявляють виражену бактерицидну активність щодо патогенних бактерій, включаючи стафілококи, стрептококи, синьогнійну та кишкову паличку, протей, клебсієли та інші мікроорганізми. Вони також діють фунгіцидно щодо грибів [11].

Висновки

1. На підставі комплексних фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних, реологічних і мікробіологічних досліджень розробили оптимальний склад і технологію екстемпорального виготовлення назальної мазі «Мнемастим» із вазопресином для терапії когнітивних наслідків розладів як результату цереброваскулярної патології.

2. Встановили, що назальна лікарська форма вазопресину для промислового виробництва потребує введення до складу допоміжних речовин, котрі виявляють антимікробну активність, для збільшення мікробної контамінації. Виявили: для мінімізації цього показника стандартизації мазі на ліпофільній основі в фармакопейних межах найраціональнішим є використання полігексаметиленгуанідину фосфату, триклозану або суміші ніпагін:ніпазол 8:2 у 0,15 % концентрації. Введення консервантів до назальної мазі «Мнемастим» на ліпофільній основі для екстемпорального виготовлення не потрібне.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ал Нукарі Абдулкарім, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Кошелев О. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, НДІ медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Дроздов О. Л., д-р мед. наук, професор, директор НДІ медико-біологічних проблем ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Ал Нукарі Абдулкарим, аспирант, НИИ медико-биологических проблем ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр.

Кошелев О. С., канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ медико-биологических проблем ГЗ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр.

Дроздов А. Л., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ медико-биологических проблем ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр.

Information about authors:

Al Nukari Abdulkarim, Aspirant, Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the "Dnipropetrovsk medical academy", Ministry of health of Ukraine, Dnipro.

Koshelev O. S., PhD, Senior staff Scientist, Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the "Dnipropetrovsk medical academy", Ministry of health of Ukraine, Dnipro.

Drozdov O. L., Dr.hab., Professor, Director of Scientific Research Institute of medical-biological problems, State Institution the "Dnipropetrovsk medical academy", Ministry of health of Ukraine, Dnipro.

Список літератури

- Шишкина А.В. Анализ отечественного фармацевтического рынка мягких лекарственных форм / А.В. Шишкина, В.Л. Багирова // Фармація. – 2013. – №1. – С. 28–30.
- Improved Pharmacokinetics of Sumatriptan With Breath Powered™ Nasal Delivery of Sumatriptan Powder / M. Obaidi, E. Offman, J. Messina et al. // Headache. – 2013. – Vol. 53. – Issue 8. – P. 1323–1333.
- Изучение влияния основ-носителей на интенсивность высвобождения каптоприла из назальных мягких лекарственных форм / В.В. Гладышев, Алмохамад Жумаа Абдуллах, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №5. – С. 69–73.
- Патент України на корисну модель від 10.12.2015 р. №103417. Назальна мазь ноотропі дії «Мнемастим» / Ал Нукарі Абдулкарім, І.С. Свіргун, А.П. Лисянська, А.М. Рудько, С.А. Мелконян // Бюлетень №23.
- Дроздов О.Л. Виготовлення мазі назальної з діючою речовиною вазопресин в умовах аптеки / О.Л. Дроздов, В.В. Нагорний, Ал Нукарі Абдулкарім // Інформаційний лист МОЗ України з пробл. «Фармація». – 2016. – Вип. 3. – №54. – 4 с.
- Современные методы лабораторной диагностики сепсиса / В.Н. Чеботкевич, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурyleв, Е.Е. Щетинкина // Лабораторная диагностика. – 2013. – Т. 15. – №4. – С. 295–300.
- Алмохамад Жумаа Абдуллах. Изучение микробиологической чистоты назального геля с каптоприлом / Алмохамад Жумаа Абдуллах, Н.Л. Кольчева, С.А. Гладышева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики : тези доповідей 73-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю. – 2013. – №12(додаток). – С. 192.
- Draelos Z.D. Cosmetics, categories, and the future / Z.D. Draelos // Dermatologic Therapy. – 2012. – Vol. 25. – Issue 3. – P. 223–228.
- Использование препаратов полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГ ГХ) в лечении ран / Т.О. Курицкая, Н.М. Наумов, А.А. Железнякова и др. // Региональный вестник. – 2017. – №1(6). – С. 2–9.
- Fox M. Antimicrobial activity triclozan / M. Fox // NBC News. – 2016. – №2(sep.). – P. 44–51.
- Błędzka D. Parabens. From environmental studies to human health / D. Błędzka, J. Gromadzińska, W. Wąsowicz // Environment International. – 2014. – Vol. 67. – P. 27–42.

References

- Shishkina, A. V., & Bagirova, V. L. (2013) Analiz otechestvennogo farmatsevticheskogo rynka myagkikh lekarstvennykh form [Analysis of the russian pharmaceutical market of soft dosage forms]. *Pharmaciya*, 1, 28–30. [in Russian].
- Obaidi, M., Offman, E., Messina, J., Carothers, J., Djupesland, P. G., & Mahmoud, R. A. (2013) Improved Pharmacokinetics of Sumatriptan With Breath Powered™ Nasal Delivery of Sumatriptan Powder. *Headache*, 53(8), 1323–1333. doi: 10.1111/head.12167.
- Gladyshev, V. V., Almokhamad Zhuma Abdullakh, Lisyanskaya, A. P., Kechin, I. L., & Biryk, I. A. (2013) Izucheniye vliyaniya osnov-nositel'ey na intensivnost' vysvobozhdeniya kaptopriila iz nazal'nykh myagkikh lekarstvennykh form [Study of ointment base influence over intensity of captopril release from nasal semisolid dosage forms]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, 5, 69–73. [in Russian].
- Al Nukari Abdulkarim, Svirhun, I. S., Lisiaska, A. P., Rudko, A. M., & Melkonian, S. A. (2015) Patent Ukrainy na korisnu model vid 10.12.2015 r. №103417 Nazalna maz nootropnoi dii «Mnemastim» [Patent of Ukraine to the utility model dated December 10, 2015 №103417. Nasal ointment of nootrop action]. *Bulleten*, №23 [in Ukrainian].
- Drozdov, O. L., Nahorni, V. V., & Al Nukari Abdulkarim. (2016) Vyhotovlennia mazi nazalnoi z diuchoiu rehovynoiu vazopresyn v umovakh apteki [Making of nasal ointment with an operating substance Vasopressinum in the conditions of pharmacy]. *Informatsiinyi lyst MOZ Ukrainy z problemy «Farmatsiia»*, 3(54). [in Ukrainian].
- Chebotkevich, V. N., Kaitandghan, E. I., Burylev, V. V., & Shchetinkina, E. E. (2013) Sovremennyye metody laboratornoj diagnostiki sepsisa [Modern Methods for Laboratory Diagnosis of Sepsis]. *Laboratornaya diagnostika*, 15(4), 295–300. [in Russian].
- Almokhamad Zhuma Abdullakh, Kolycheva, N. L., & Gladysheva, S. A. (2013) Izucheniye mikirobiologicheskoy chistoty nazal'nogo gelya s kaptoprilom [Study of microbiological cleanness of nasal gel with captopril]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. Abstracts of Papers of the 73rd All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students with International Participation*, 12, 192. [in Russian].
- Draelos, Z. D. (2012) Cosmetics, categories, and the future. *Dermatologic Therapy*, 25(3), 223–228. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01498.x.
- Kurickaya, T. O., Naumov, N. M., Zheleznyakova, A. A., Volodin, A. D., & Naumov, M. M. (2017) Ispol'zovanie preparatov poligeksametilenguanidina gidrohlorida (PGMG GKH) v lechenii ran [The use of preparations of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride (PHMG HCH) is in treatment of wounds]. *Regional'nyj vestnik*, 1(6), 2–9. [in Russian].
- Fox, M. (2016) Antimicrobial activity triclozan. *NBC News*, 2(sep.), 44–51.
- Błędzka, D., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. (2014) From environmental studies to human health. *Environment International*, 67, 27–42. doi: 10.1016/j.envint.2014.02.007.



Дослідження гострої токсичності екстрактів із вероники широколистої та вероники довголистої

А. П. Осьмачко¹, В. М. Іваночко², А. М. Ковальова¹, Т. В. Ільїна¹, О. М. Кошовий¹

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідження гострої токсичності екстрактів, що одержані з трави, листя, квіток вероники широколистої та з трави вероники довголистої.

Матеріали та методи. Дослідження гострої токсичності екстрактів, що одержані з трави (Vt-h-v), листя (Vt-fol-хл), квіток (Vt-fl-хл) вероники широколистої та з трави вероники довголистої (VI-h-сп), здійснили відповідно до міжнародних і вітчизняних вимог про гуманне ставлення до тварин. Дослідження проводили на білих, нелінійних, статевозрілих, стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками самців мишей, яких поділили на 5 груп по 6 тварин у кожній. Досліджувані екстракти вводили внутрішньошлунково в дозі 5000 мг/кг. Оцінювання гострої токсичності виконали за загальним станом, динамікою маси тіла, підрахунком летальних випадків піддослідних тварин, гематологічними та біохімічними показниками. Для підтвердження нетоксичності екстрактів здійснили гістологічне дослідження зразків внутрішніх органів через 14 діб від початку експерименту. Клас токсичності визначали за класифікацією К. К. Сидорова.

Результати. Внутрішньошлункове введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої у дозі 5000 мг/кг не призводило до загибелі тварин і змін поведінки, що вказує на відсутність значущої токсичної дії субстанцій. Загальний стан, динаміка маси тіла та інші показники були задовільними та не відрізнялись від показників інтактних тварин. Досліджувані субстанції не впливали на гематологічні показники та біохімічні параметри піддослідних тварин, вони перебувають у межах показників інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів (міокарда, легень, шлунка, печінки та нирок) під впливом досліджуваних субстанцій не виявили.

Висновки. Виражених явищ інтоксикації у тварин не зареєстровано, загальний стан, динаміка маси тіла та інші показники були задовільними та не відрізнялись від показників інтактних тварин. Гематологічні показники та біохімічні параметри перебували в межах показників інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів не виявили. Відповідно до класифікації К. К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76, екстракти віднесені до IV класу токсичності: малотоксичні речовини ($LD_{50} = 500-5000$ мг/кг).

Исследование острой токсичности экстрактов из вероники широколистой и вероники длиннолистной

А. П. Осьмачко, В. М. Иваночко, А. М. Ковалева, Т. В. Ильина, О. Н. Кошевой

Цель работы – исследование острой токсичности экстрактов, полученных из травы, листьев, цветков вероники широколистой и из травы вероники длиннолистной.

Материалы и методы. Исследование острой токсичности экстрактов, полученных из травы (Vt-h-v), листьев (Vt-fol-хл), цветков (Vt-fl-хл) вероники широколистой и из травы вероники длиннолистной (VI-h-сп), выполняли в соответствии с международными и отечественными требованиями о гуманном обращении с животными. Исследования проводили на белых, нелінійних, половозрелых, стандартизованных по физиологическим и биохимическим показателям самцах мышей, которые были разделены на 5 групп по 6 животных в каждой. Исследуемые экстракты вводили внутривентриально в дозе 5000 мг/кг. Оценку острой токсичности проводили по общему состоянию, динамике массы тела, подсчету летальных случаев подопытных животных, гематологическим и биохимическим показателям. Для подтверждения нетоксичности экстрактов проводили гистологическое исследование образцов внутренних органов через 14 суток от начала эксперимента. Класс токсичности определяли по классификации К. К. Сидорова.

Результаты. Внутривентриальное введение субстанций из вероники широколистой и вероники длиннолистной в дозе 5000 мг/кг не приводит к гибели подопытных животных и изменениям в их поведении, что свидетельствует об отсутствии значимого токсического действия субстанций. Общее состояние, динамика массы тела и другие показатели были удовлетворительными и не отличались от показателей интактных животных. Исследуемые субстанции не влияли на гематологические показатели и биохимические параметры подопытных животных, они находятся в пределах показателей интактных животных. Патогистологических изменений в структуре внутренних органов (миокарда, легких, желудка, печени и почек) под влиянием исследуемых субстанций не обнаружено.

Выводы. Выраженных явлений интоксикации у животных не зарегистрировано, общее состояние, динамика массы тела и другие показатели были удовлетворительными и не отличались от показателей интактных животных. Гематологические показатели и

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123683>

УДК: 615.015.35:615.451.1:582.916.21
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123683

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 44–50

Ключові слова: вероніка, гостра токсичність, рослинні екстракти.

E-mail: osmachkoalina5@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.07.2017 // Після доопрацювання: 10.10.2017 // Прийнято до друку: 14.11.2017

біохімічні параметри знаходились в межах показателів інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів не виявлено. Згідно класифікації К. К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76, екстракти віднесені до IV класу токсичності: малотоксичні речовини ($LD_{50} = 500-5000$ мг/кг).

Ключеві слова: вероніка, гостра токсичність, рослинні екстракти.

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 44–50

The study of an acute toxicity of extracts from *Veronica teucrium* L. and from *Veronica longifolia* L.

A. P. Osmachko, V. M. Ivanochko, A. M. Kovaleva, T. V. Ilyina, O. M. Koshovyi

The aim of our work were to study the acute toxicity of extracts obtained from herb, leaves, flowers of *V. teucrium* L. and from herb of *V. longifolia* L.

Materials and methods. The study of the acute toxicity of extracts obtained from herb (Vt-h-w), leaves (Vt-l-chl), flowers (Vt-fl-chl) of *V. teucrium* L. and herb of *V. longifolia* L. (Vl-h-sp) was carried out in accordance with International and domestic requirements for humane attitude towards animals. The study was carried out with white, nonlinear, sexually mature, standardized on the physiological and biochemical parameters male mice, divided into 5 groups in 6 animals in each. The investigated extracts were administered intragastrically at a dose of 5000 mg/kg. The assessment of acute toxicity was carried out according to the general condition, dynamics of body mass, calculation of fatal cases of experimental animals, hematological and biochemical parameters. For confirmation of extracts non-toxicity, the histological study of internal organs samples was performed by 14 days from the beginning of the experiment. The class of toxicity was determined by the classification of K. K. Sidorov.

Results. The intragastric administration of extracts from *V. teucrium* L. and from *V. longifolia* L. in a dose of 5000 mg/kg is not accompanied by the death of experimental animals and changed in their behavior, which indicates the absence of significant toxic effects of substances. The general condition, dynamics of body mass and other parameters were satisfactory and didn't differ from parameters of intact animals. The investigated extracts didn't influence to hematological and biochemical parameters of intact animals, and were within the limits of parameters of intact animals. Pathohistological changes in the structure of internal organs (myocardium, lungs, stomach, liver and kidneys) under the influence of the investigated substances were not detected.

Conclusions. Significantly cases of an intoxication of animals were not registered, the general condition, dynamics of body mass and other parameters were satisfactory and didn't differ from parameters of intact animals. Hematological and biochemical parameters were within the limits of parameters of intact animals. Pathohistological changes in the structure of internal organs were not detected. According to the classification of K. K. Sidorov extracts are classified as the IV class of toxicity: low toxicity substances ($LD_{50} = 500-5000$ mg/kg).

Key word: *Veronica*, acute toxicity tests, plant extracts.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 44–50

Цілеспрямований пошук і створення високоефективних засобів рослинного походження з антимікробною та імуностимулюючою дією, що не мають побічних ефектів, залишається актуальним завданням фармацевтичної науки. Препарати рослинного походження посідають стабільне становище на фармацевтичному ринку України та широко використовуються в медицині, що пояснюється низкою переваг: комплексною дією, що забезпечується вмістом різних біологічно активних речовин, незначною токсичністю, економічною доступністю [1].

Серед чималого різноманіття видів флори України привертаять увагу представники роду Вероніка (*Veronica* L.) родини Подорожникові (*Plantaginaceae* Juss.), який об'єднує понад 300 видів у світовій флорі, з них 64 види налічується у флорі України. Види вероніка широколиста (*V. teucrium* L.) та вероніка довголиста (*V. longifolia* L.) широко поширені на території України в дикоростучому стані, а також вирощують їх як декоративні рослини, і це забезпечує достатню сировинну базу [2,3].

У народній медицині та гомеопатії використовують сировину вероніки широколистої та вероніки довголистої як відхаркувальні, антисептичні, протизапальні, анагетичні, кровоспинні та антиоксидантні засоби. Зовнішньо види роду Вероніка застосовують при дерматитах, екземі, піодермії, грибкових ураженнях [4,5].

Лікарські засоби з вероніки широколистої та вероніки довголистої відсутні. Ми одержали екстракти з сировини вероніки широколистої та вероніки довголистої, що виявляють імуномодулюючу та антибактеріальну дію [6].

Мета роботи

Дослідження гострої токсичності екстрактів, що одержані з трави, листя, квіток вероніки широколистої та з трави вероніки довголистої.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження стали сухі екстракти, що одержали з трави вероніки широколистої (Vt-h-w) і трави вероніки довголистої (Vl-h-sp). Екстрагентом для Vt-h-w була вода очищена, для Vl-h-sp – 70 % спирт, співвідношення сировина:екстрагент – (1:10); сухі екстракти на основі хлороформних витягів із листя (Vt-fo1-хл) і квіток (Vt-fl-хл) вероніки широколистої, котрі отримали методом циркуляційної екстракції сировини в апараті Соклета та наступним сушінням. Траву, квітки, листя вероніки широколистої та траву вероніки довголистої заготовляли у фазі цвітіння влітку 2015 р. у Харківській області.

За допомогою якісних реакцій і методу тонкошарової хроматографії в екстракті Vt-h-w ідентифіковано

полісахариди, гідроксикоричні кислоти, біозиди флавоноїдів, дубильні речовини; в екстрактах Vt-fol-хл і Vt-fl-хл – аглікони флавоноїдів, кумарини та іридоїди, хлорофіли; в екстракті V1-h-сп – флавоноїди, ароматичні кислоти: фенолкарбонові та гідроксикоричні, кумарини, іридоїди.

У екстракті Vt-h-в спектрофотометрично визначено вміст таких груп біологічно активних речовин: гідроксикоричні кислоти – 8,94 %, дубильні речовини – 3,13 %; методом ВЕРХ встановлено загальний вміст амінокислот, що становить 1,93 %, з них вільних – 0,49 %, зв'язаних – 1,48 %. В екстрактах Vt-fol-хл і Vt-fl-хл спектрофотометрично визначили вміст хлорофілів – 4,48 % та 5,03 % відповідно, вміст каротиноїдів – 1,86 % та 2,01 % відповідно. Спектрофотометричним методом в екстракті V1-h-сп встановлено вміст флавоноїдів – 1,62 %, гідроксикоричних кислот – 1,57 %.

Дослідження токсичності субстанцій із вероніки широколистої та вероніки довголистої здійснили відповідно до міжнародних і вітчизняних вимог про гуманне ставлення до тварин, що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, що ухвалені I Національним конгресом України з біоетики (2001 р.) [7–9].

Для визначення гострої токсичності використовували методику доклінічного вивчення безпечності лікарських засобів [10–12]. Дослідження гострої токсичності здійснили на білих, нелінійних, статевозрілих мишах-самцях масою 18–22 г, які були вирощені у віварії ІФНМУ та стандартизовані за фізіологічними й біохімічними показниками. В умовах віварію тварин утримували у пластикових клітках відповідно до вимог санітарно-гігієнічних норм, на стандартному харчовому раціоні, при температурі 22–24 °С, вологості 50–55 %, природному світловому режимі «день – ніч».

Згідно з вимогами статистики та тривалістю експерименту тварин поділили на 5 груп по 6 тварин у кожній. Досліджувані екстракти вводили за допомогою зонда внутрішньошлунково в дозі 5000 мг/кг в об'ємі 0,8 мл. Відсутність летальності в мишей під час застосування максимальної ліміт-дозы дає можливість вважати, що надалі збільшення дози екстракту недоцільне у зв'язку зі складністю введення великої кількості екстракту. Визначення LD₅₀ для мишей неможливе, оскільки LD₅₀ усіх досліджуваних субстанцій перевищує максимальну дозу, котру використовували в експерименті – LD₅₀ > 5000 мг/кг.

Тваринам першої групи вводили розчинений у 0,9 % розчині натрію хлориду Vth-в, тваринам другої групи – розчинений у соняшниковій олії Vt-fol-хл, третьої – розчинений у соняшниковій олії Vt-fl-хл, четвертої – розчинений у 0,9 % розчині натрію хлориду V1-h-сп; тварини п'ятої групи – інтактні, які отримували

дистильовану воду. Спостерігали за тваринами протягом 14 діб. На 15 день дослідження тварин виводили з експерименту методом цервікальної дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Оцінювали гостру токсичність за клінічною картиною інтоксикації піддослідних тварин, зокрема за їхнім загальним станом, впливом субстанцій на динаміку маси тіла, функціональним станом шкіри та підрахунком кількості тварин, які загинули [13].

Додаткові гематологічні, біохімічні та гістологічні дослідження здійснили на 14 добу експерименту після одноразового введення субстанцій для виявлення дистрофічних чи патоморфогістологічних змін у тканинах внутрішніх органів. Це віддалені дослідження, що показують стабільність в організмі тварин і відсутність специфічного впливу досліджуваних екстрактів [10].

Забір крові у мишей виконали після декапітації. Тварин попередньо витримували в термостаті протягом 2–5 хвилин при температурі 40–42 °С (відбувається підвищення обміну речовин і розрідження крові мишей). Кров забирали за допомогою воронки в тонкі пробірки Уленгута доти, поки відбуваються передсмертні судомні конвульсії тіла тварин, і кров порціями викидається у воронку. Кров після взяття 25–30 хв витримували в термостаті (35–37 °С), потім згусток її обводили тонкою металевою паличкою для його відділення від стінок пробірки й ставили на 16–18 годин у холодильник. Сироватку відділяли та переносили у стерильний посуд і зберігали в холодильнику. Отримували до 1,5–2 мл крові та майже 0,5 мл сироватки [14].

Визначали активність трансаміназ АЛАТ та АСАТ уніфікованим динітрофенілгідразиним методом Райтмана–Френкеля за допомогою стандартного набору реактивів фірми «SIMKO Ltd». У результаті переамінування, що відбувається під дією ферментів (АЛАТ та АСАТ), утворюються піровиноградна та щавлевоцтова кислоти. При додаванні кислотного 2,4-динітрофенілгідразину ензиматичний процес зупиняється та утворюються гідрозони, котрі в лужному середовищі дають забарвлення, інтенсивність якого пропорційна кількості утворених відповідно піровиноградної та щавлевоцтової кислот. Забарвлені гідрозони мають максимуми поглинання при довжині хвилі 500–560 нм.

Вміст глюкози у крові визначали орто-толуїдиновим методом за допомогою реактивів фірми «Lachema». Активність амілази крові в дослідних тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів визначали за загальноприйнятими методиками [13,14].

Для патогістологічного дослідження використовували зразки печінки, нирок, шлунка, легень, серцевого м'яза. Матеріал фіксували в 10 % нейтралізованому формаліні з наступним виготовленням парафінових блоків і забарвлювали гематоксиліном, еозином. Наявність патогістологічних змін в об'єктах визначали за допомогою мікроскопа МБП-1 при 220-, 400-, 800-разовому збільшенні. Гістологічні препарати фотографували на фотомікроскопі XSP-139TP.

Дані опрацьовані методом варіаційної статистики з обчисленням середнього арифметичного та його стандартної похибки. Опрацювання результатів експериментальних досліджень здійснили з використанням trial-версії програми Microsoft Excel 7.0. Вірогідність порівнюваних величин оцінювали за критерієм Стьюдента, за рівень імовірності прийнято $p \leq 0,05$. Клас токсичності екстрактів визначали за класифікацією К. К. Сидорова [15].

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження встановили, що внутрішньошлункове введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої в дозі 5000 мг/кг не супроводжується загибеллю тварин (табл. 1). Виражених явищ інтоксикації в них не зареєстровано. Експериментальні дані свідчать: загальний стан та інші показники піддослідних тварин були задовільними та не відрізнялись від показників тварин інтактної групи: вони залишалися охайними, мали задовільний апетит; нормально реагували на звуковий та світловий подразни-

ки; зір, координація та активність рухів залишалися у нормі; процеси сечовиділення та дефекації залишалися сталими; стан слизових оболонок, шкіри та шерсті – в нормі; порушення дихання та судом не спостерігалось. Для субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої за LD₅₀ умовно прийнято максимально введені дози, оскільки вони не викликали загибелі тварин.

Летальних випадків серед дослідних і контрольних груп мишей не спостерігали, отже, значення LD₅₀ субстанцій перевищує максимальну дозу, котру використовували в експерименті. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова та ГОСТ 12.1.007-76, таке значення LD₅₀ дає змогу віднести субстанції з вероники широколистої та вероники довголистої до IV класу токсичності: малотоксичні речовини.

Маса експериментальних тварин і тварин контрольної групи при пероральному введенні в максимальній дозі субстанцій протягом експерименту планомірно зростала та перебувала в межах показників інтактних тварин (табл. 2).

Таблиця 1. Гостра токсичність субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої при пероральному введенні

Рослина	Сировина	Екстрагент	Назва субстанції	LD ₅₀ , мг/кг	Кількість загиблих тварин
Вероніка широколиста	Трава	Вода очищена	Vt-h-в	>5000	0
	Листя	Хлороформ	Vt-fol-хл	>5000	0
	Квітки	Хлороформ	Vt-fl-хл	>5000	0
Вероніка довголиста	Трава	70 % спирт етиловий	VI-h-сп	>5000	0
Інтактні тварини	–	–	–	>5000	0

Таблиця 2. Вплив субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої на масу тіла експериментальних тварин

Назва субстанції	Маса тіла білих мишей, г		Приріст маси тіла, %
	до початку експерименту	14 день	
Vt-h-в	19,13 ± 0,38	22,45 ± 0,31	17,35
Vt-fol-хл	19,17 ± 0,50	22,02 ± 0,28	14,87
Vt-fl-хл	19,15 ± 0,19	21,98 ± 0,36	14,78
VI-h-сп	18,23 ± 0,25	21,78 ± 0,27	19,47
Контроль	19,22 ± 0,29	22,78 ± 0,33	18,52

Таблиця 3. Гематологічні та біохімічні показники крові мишей при введенні субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої

Назва субстанції	Досліджувані показники						
	Гемоглобін, Гл-год	Еритроцити, x 10 ¹² /л	Лейкоцити, x 10 ⁹ /л	АлАТ, мкмоль/год.мл	АсАТ, мкмоль/год.мл	Амілаза, Гл	Глюкоза, ммоль/л
Vt-h-в	116 ± 1,28	8,5 ± 0,28	7,5 ± 0,12	0,30 ± 0,001	0,36 ± 0,002	16,7 ± 0,38	5,36 ± 0,16
Vt-fol-хл	116 ± 1,36	8,5 ± 0,32	7,6 ± 0,16	0,34 ± 0,003	0,40 ± 0,003	17,0 ± 0,40	5,42 ± 0,18
Vt-fl-хл	119 ± 1,32	8,6 ± 0,33	7,5 ± 0,15	0,33 ± 0,002	0,42 ± 0,003	17,2 ± 0,35	5,50 ± 0,16
VI-h-сп	119 ± 1,38	8,6 ± 0,27	7,4 ± 0,18	0,31 ± 0,001	0,39 ± 0,002	17,0 ± 0,40	5,60 ± 0,18
Контроль	118 ± 1,30	8,5 ± 0,28	7,4 ± 0,14	0,32 ± 0,002	0,38 ± 0,002	15,6 ± 0,32	5,58 ± 0,12

Гематологічні показники (гемоглобін, число еритроцитів і лейкоцитів) та біохімічні параметри (показники АлАТ та АсАТ, амілази, глюкози) в периферичній крові досліджуваних тварин перебували в межах показників тварин інтактної групи та свідчили, що досліджувані екстракти не мають токсичного впливу на організм (табл. 3).

Встановлено, що у тварин усіх п'яти груп колір, будова, консистенція, розміри та розміщення внутрішніх органів були в межах норми. Введення досліджуваних субстанцій не впливало на відносну масу внутрішніх органів (табл. 4).

При гістологічному дослідженні внутрішніх органів патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів порівняно з інтактними тваринами не виявили.

Печінка звичайної гістологічної структури з капсулою рівномірної товщини (рис. 1). Гепатоцити з чіткими контурами, ядра гепатоцитів округлі, містять 1–2 ядерця. У цитоплазмі окремих клітин виявлено вакуолі. Купферівські клітини невеликих розмірів із добре вираженими ядрами.

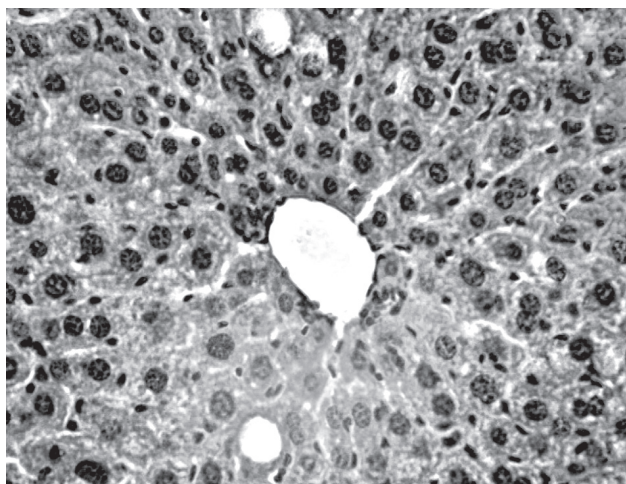


Рис. 1. Типова гістоструктура печінки тварини дослідної групи (×400).

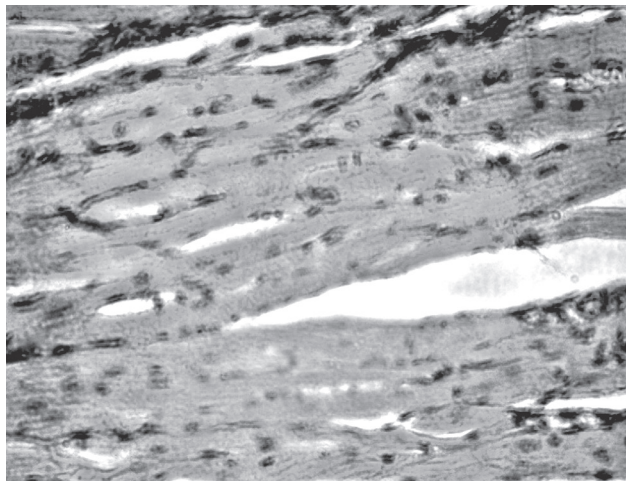


Рис. 3. Типова гістологічна будова міокарда тварини дослідної групи (×80).

Досліджуючи гістоструктуру нирки, чітко ідентифікували кіркову та мозкову речовину (рис. 2). У кірковій речовині добре помітні ниркові тільця та впорядковано розміщені епітеліальні ниркові трубочки (каналіці). У нирковій речовині багато звивистих частин ниркових каналіців, також тут є мозкові промені. У мозковій речовині візуалізуються прямі частини ниркових каналіців і збірні протоки. Капсула нирки без особливостей.

На препаратах міокарда ідентифікуються поперечно-посмуговані м'язові волокна, розділені пухкою сполучною тканиною – ендомізієм (рис. 3). Кардіоміоцити без ознак гіпертрофії, з помірно вираженою посмугованістю міофібрил. Ядра визначаються чітко, розміщені, як правило, в центрі. Інтенсивність забарвлення та форма відповідають нормі. Капіляри повнокровні.

На препаратах шлунка співвідношення клітин залоз нормальне.

На препаратах легень альвеолярна структура звичайної будови: перегородки тонкі, альвеоли вільні від вмісту (рис. 4).

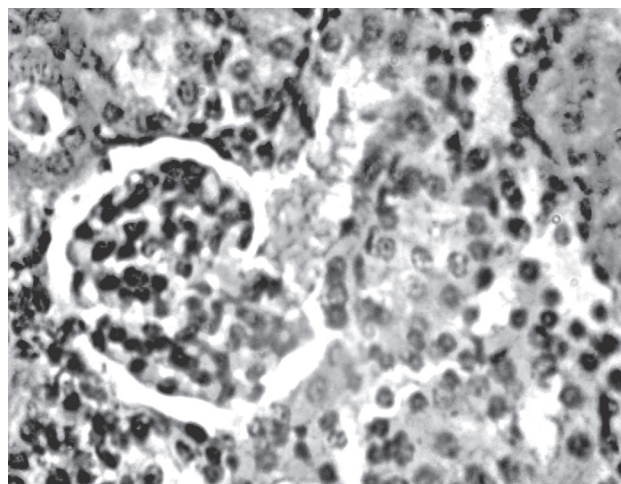


Рис. 2. Типова гістоструктура нирки тварини дослідної групи (×400).

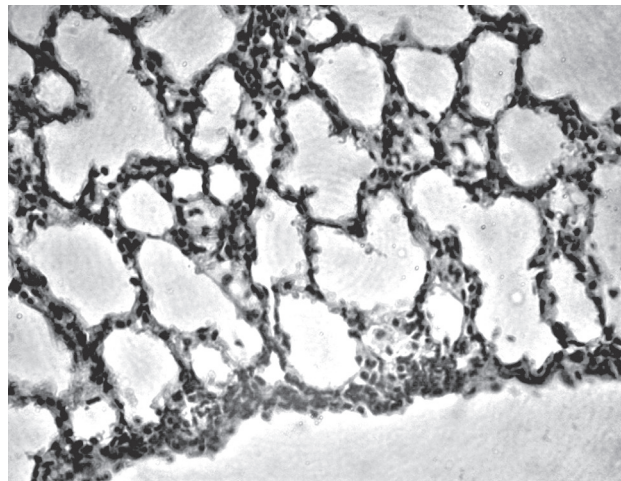


Рис. 4. Типова гістоструктура легень тварини дослідної групи (×80).

Таблиця 4. Масові коефіцієнти внутрішніх органів мишей після введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої

Назва субстанції	Органи, г/100 г маси тіла тварини		
	Печінка	Серце	Легені
Vt-h-в	5,20 ± 0,25	0,49 ± 0,03	0,82 ± 0,05
Vt-fof-хл	5,27 ± 0,30	0,51 ± 0,03	0,79 ± 0,05
Vt-fl-хл	5,22 ± 0,20	0,49 ± 0,03	0,83 ± 0,05
VI-h-сп	5,18 ± 0,18	0,51 ± 0,03	0,80 ± 0,04
Контроль	5,30 ± 0,02	0,52 ± 0,03	0,80 ± 0,04

Висновки

1. Встановили, що внутрішньошлункове введення субстанцій із вероники широколистої та вероники довголистої в дозі 5000 мг/кг не призводить до загибелі тварин і змін їхньої поведінки, що вказує на відсутність значущої токсичної дії субстанцій у цій дозі.

2. Досліджувані субстанції не впливають на гематологічні показники та біохімічні параметри піддослідних тварин, вони перебувають у межах показників інтактних тварин. Патогістологічних змін у структурі внутрішніх органів (міокарда, легень, шлунка, печінки та нирок) під впливом досліджуваних субстанцій не виявлено.

3. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова, субстанції можна схарактеризувати як малотоксичні речовини (IV клас токсичності $LD_{50} = 500\text{--}5000$ мг/кг).

Перспективи подальших досліджень. Результати, що отримали, є передумовою для наступного дослідження фармакологічної активності вивчених екстрактів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Осьмачко А. П., аспірант каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Іваночко В. М., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Ковальова А. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Ільїна Т. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кошовий О. М., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Осьмачко А. П., аспирант каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Иваночко В. М., канд. мед. наук, доцент каф. анатомии человека, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Ковалева А. М., д-р фарм. наук, профессор каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ильина Т. В., д-р фарм. наук, профессор, каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кошевой О. Н., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Osmachko A. P., Aspirant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine,

Ivanochko V. M., PhD, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Kovaleva A. M., Dr.hab., Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Ilyina T. V., Dr.hab., Associate Professor, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Koshoviy O. M., Dr.hab., Associate Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Дослідження токсичності та алергізуючої дії ліпофільних фракцій представників роду підмаренник / Н.В. Кашпур, О.В. Горяча, Т.В. Ільїна та ін. // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6. – №4. – С. 200–204.
- [2] Mosyakin S.L. Vascular Plants of Ukraine. A nomenclatural checklist / S.L. Mosyakin, M.M. Fedoronchuk. – Kiev, 1999. – 346 p.
- [3] Осьмачко А.П. Перспективи використання рослин родів *Veronica*, *Artemisia* та *Lamium* як антибактеріальних засобів / А.П. Осьмачко, А.М. Ковальова // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXXIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (8 квітня 2016 р.). – Х. : НФаУ, 2016 – С. 97.
- [4] Phytochemical characterization of *Veronica officinalis* L., *V. teucrium* L. and *V. orchidea* Crantz from Romania and their antioxidant and antimicrobial properties / A. Mocan, D.C. Vodnar, L. Vlase, et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2015. – Vol. 16. – Issue 9. – P. 21109–21127.
- [5] Phenolic profile and anti-inflammatory activity of three *Veronica* species / I. Beara, J. Zivkovic, M. Lesjak, et al. // Industrial Crops and Products. – 2015. – Vol. 63. – P. 276–280.
- [6] Патент України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 36/38, А61К 127/00, А61К 133/00, А61Р 37/02. Спосіб одержання комплексу полісахаридів з імуномодулюючою активністю / А.П. Осьмачко, А.М. Ковальова, Т.В. Ільїна та ін. – № u201701098; заявл. 06.02.2017; опубл. 26.06.17 // Бюлетень. – №12. – 5 с.
- [7] European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
- [8] Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15.12.2009 р. №1759-VI (1759-17) // Відомості Верховної Ради України. – 2010. – №9. – Ст. 76.
- [9] Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах : методичні рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловійов, Н.В. Добреля, О.В. Стефанов. – К., 2006. – 28 с.
- [10] Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
- [11] Acute and subchronic toxicity study of the water extract from the fruits of the *Piper Chaba* Hunter in the rat / K. Jaijoo, S. Baths, P. Piyabhan, et al. // International journal of applied research in natural products. – 2011. – Vol. 3(4). – P. 29–35.
- [12] Acute oral toxicity of methanolic seed extract of *Cassia Fistula* in mice / L.J. Subramanion, Z. Zuraini, Ch. Yeng, et al. // Molecules. – 2011. – №16 – P. 5268–5282.
- [13] Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – С. 189–190.
- [14] Метод забори крові у животних. Міжнародний журнал прикладних і фундаментальних досліджень №11–2 / А.В. Дьяков, И.С. Хрыкина, А.А. Хегай и др. – М. : Академия Естествознания, 2013. – №11–2. – С. 84–85.
- [15] Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных, химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.

References

- [1] Kashpur, N. V., Goryacha, O. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., & Volynskiy, A. J. (2011). Doslidzhennia toksychnosti ta alerhizuiuchoi dii lipofilnykh fraktsii predstavnykh rodu pidmarennyk [The study of toxicity and allergenic activity of lipophilic fractions of Galium L.

- genus representatives]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 6(4), 200–204. [in Ukrainian].
- [2] Mosyakin, S. L., & Fedoronchuk, M. M. (1999). *Vascular Plants of Ukraine. A nomenclatural checklist*. Kyiv. [in English].
- [3] Osmachko, A. P., & Kovalova, A. M. (2016). Perspektyvy vykorystannia roslyn rodiv Veronica, Artemisia ta Lamium yak antybakterialnykh zasobiv [Prospects for using plants of genera Veronica, Artemisia and Lamium as antibacterial agents] *Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv*. Proceedings of XXXIII the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with international participation. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [4] Mocan, A., Vodnar, D. C., Vlase, L., Crişan, O., Gheldiu, A. M., & Crişan, G. (2015). Phytochemical characterization of *Veronica officinalis* L., *V. teucrium* L. and *V. orchidea* Crantz from Romania and their antioxidant and antimicrobial properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 21109–21127. doi: 10.3390/ijms160921109.
- [5] Beara, I., Zivkovic, J., Lesjak, M., Ristic, J., Savikin, K., Maksimovic, Z., & Jankovic, T. (2015). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of three *Veronica* species. *Industrial Crops and Products*, 63, 276–280. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.09.034.
- [6] Osmachko, A. P., Kovalova, A. M., Iliina, T. V., Kashpur, N. V., Komisarenko, A. M., Koshovyi, O. M., et al. (patentee) (2017). Patent Ukrainy na korysnu model MPK (2017.01) A61K 36/38, A61K 127/00, A61K 133/00, A61P 37/02. Neu201701098. Sposib oderzhannia kompleksu polisakharydiv z imunomoduliuchoiu aktyvnistiou [Patent of Ukraine to the utility model A61K 36/38, A61K 127/00, A61K 133/00, A61P 37/02. Method for obtaining of a polysaccharides complex with immunomodulatory activity]. *Biulleten*, 12. [in Ukrainian].
- [7] (1986). *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Council of Europe, Strasbourg.
- [8] Zakon Ukrainy «Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia» vid 15 hrudnia 2009 roku №1759-VI (1759-17) [The Law of Ukraine «On Protection of Animals from Cruel Treatment» of December 15, 2009, №1759-VI (1759-17)]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy*, 9. [in Ukrainian].
- [9] Reznikov, O. H., Solovyov, A. I., Dobrelia, N. V., & Stefanov, O. V. (2006). *Bioetychna ekspertyza doklinichnykh ta inshykh naukovykh doslidzen, shcho vykonuiutsia na tvarynakh. [Bioethical expertise of preclinical and other scientific researches, what carried out on animals: methodical recommendation]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Stefanov, O. V. (Ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical research of medicines]*. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].
- [11] Jaijoy, K., Baths, S., Piyabhan, P., Lerdvuthisopon, N., Boonraeng, S., Khonsung, P., et al. (2011). Acute and subchronic toxicity study of the water extract from the fruits of the *Piper Chaba* Hunter in the rat. *International journal of applied research in natural products*, 3(4), 29–35.
- [12] Jothy, S., Zakaria, Z., Chen, Y., Lau, Y., Latha, L., & Sasidharan, S. (2011). Acute Oral Toxicity of Methanolic Seed Extract of *Cassia fistula* in Mice. *Molecules*, 16(6), 5268–5282. doi: 10.3390/molecules16065268.
- [13] Menshikova, V. V. (Ed.) (1987). *Laboratornyye metody issledovaniya v klinike [Laboratory methods of research in the clinic]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [14] D'yakon, A. V., Khrykina, I. S., Khogaj, A. A., D'yachenko, I. A., Murashev, A. N., & Ivashev, M. N. (2013). *Metod zabora krovi u zhyvotnykh. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij № 11-2 [Method of blood collection from animals. International Journal of Applied and Fundamental Research № 11-2]*. Moscow: Akademiya Yestestvoznaniya. [in Russian].
- [15] Sidorov, K. K. (1979). O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [On the classification of the toxicity of poisons with parenteral routes of administration]. *Toksikologiya novykh promyshlennykh, khimicheskikh veshchestv*, 13, 47–51. [in Russian].



Дослідження діуретичної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів

О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов

Запорізький державний медичний університет, Україна

Клінічний і терапевтичний ефект сечогінних препаратів не обов'язково пов'язаний тільки зі збільшенням діурезу. Так, наприклад, діуретики також призначають як засіб дегідратаційної термінової терапії під час набряку легенів, головного мозку, в комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію, при глаукомі, епілепсії, а також для індукції примусового діурезу при отруєнні. Тому пошук нових діуретичних засобів серед гетероциклічних систем може вирішити проблему лікування комплексу захворювань різного генезу.

Мета роботи – дослідження діуретичної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.

Матеріали та методи. Для встановлення впливу сполук, що синтезовані на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, на екскреторну функцію нирок використовували метод Є. Б. Берхіна.

Результати. Дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Встановили закономірності «структура – активність». Заміна фенільного радикалу в молекулі 4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу на етильний або метильний призводить до незначного підвищення діуретичного ефекту. Введення в молекулу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу алкілового радикалу зумовлює підвищення діуретичного ефекту. Введення 2-хлор-6-фторбензильного, 4-гідроксибензильного та 3,5-диметоксибензильного радикалу в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду також призводить до підвищення діуретичної активності. Заміна 3,4-дифторбензильного радикалу на 4-фторбензильний, 2-бромбензильний, 2-гідроксибензильний в молекулі N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду спричиняє зниження діуретичної дії.

Висновки. Дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів методом Є. Б. Берхіна. Похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів проявляють як діуретичний, так і антидіуретичний ефект. Встановили взаємозв'язок «структура – дія». Найбільш активною сполукою є 3-(гептилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол.

Исследование диуретической активности производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола

О. А. Сугак, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш, А. А. Сафонов

Клинический и терапевтический эффект мочегонных препаратов не обязательно связан только с увеличением диуреза. Так, например, диуретики также назначают как средство дегидратационной срочной терапии при отеке легких, головного мозга, в комплексной терапии больных артериальной гипертензией, при глаукоме, эпилепсии, а также для индукции принудительного диуреза при отравлении. Поэтому поиск новых диуретиков среди гетероциклических систем может решить проблему лечения комплекса заболеваний различного генеза.

Цель работы – исследование диуретической активности производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола.

Материалы и методы. Для установления влияния соединений, синтезированных на кафедре токсикологической и неорганической химии ЗГМУ, на экскреторную функцию почек использовали метод Е. Б. Берхина.

Результаты. Исследована диуретическая активность производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола. Установлены закономерности «структура – активность». Замена фенильного радикала в молекуле 4-фенил-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола на этильный или метильный приводит к незначительному повышению диуретического эффекта. Введение в молекулу 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола алкильного радикала приводит к повышению диуретического эффекта. Введение 2-хлор-6-фторбензильного, 4-гидроксибензильного и 3,5-диметоксибензильного радикала в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду також приводить до підвищення діуретичної активності. Заміна 3,4-дифторбензильного радикала на 4-фторбензильний, 2-бромбензильний, 2-гідроксибензильний в молекулі N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду приводить до зниженню діуретичного діявства.

Выводы. Исследована диуретическая активность производных 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол методом Е. Б. Берхина. Производные 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазола проявляют как диуретический, так и антидиуретический

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123686>

УДК: 615.31:547.792:615.254.1.015
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123686

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 51–56

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, метод Є. Б. Берхіна, діуретична активність, «структура – активність».

E-mail: mega_olj@ukr.net

Надійшла до редакції: 20.12.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 12.01.2018

ефект. Установлена взаємозв'язок «структура – дія». Найбільш активним сполученням є 3-(гептилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол.

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, метод Е.Б. Берхіна, діуретическа активність, «структура – активність»

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 51–56

Investigation of diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles' derivatives

O. A. Suhak, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, A. A. Safonov

It should be noted, that the clinical and therapeutic effect of diuretic drugs is not necessarily associated with an increase diuresis. So, for example, diuretics are also prescribed as a means of dehydration emergency therapy for pulmonary edema, brain, in the integrated therapy of patients with arterial hypertension, with glaucoma, epilepsy, as well as for induction of forced diuresis in poisoning. Therefore, the search for new diuretic agents among heterocyclic systems can solve the problem of treating a complex of diseases of different genesis.

The aim of this work was to study the diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole derivatives.

Materials and methods. The method of E. B. Berchin was used to establish the influence of synthesized compounds on the excretory function of the kidneys. All compounds for this research have been synthesized at the Toxicological and Inorganic Chemistry Department of ZSMU.

Results and discussion. Diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was investigated. Some regularities between "structure – activity" were established: the replacement of the phenyl radical in the 4-phenyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol molecule with ethyl or methyl leads to a slight increase in diuretic effect. The introduction of alkyl radical to 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol molecule results in diuretic effect increase. The introduction of 2-chloro-6-fluorobenzyl, 4-hydroxybenzyl and 3,5-dimethoxybenzyl radical to N'-R₁-iden-2-((4-methyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazide molecule also results in diuretic activity increase. Replacement of 3,4-difluorobenzyl radical with 4-fluorobenzyl, 2-bromobenzyl, 2-hydroxybenzyl to N'-R₁-iden-2-((4-phenyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazide molecule results in diuretic activity decrease.

Conclusions. The diuretic activity of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles derivatives was established by the method of Ye. B. Berchin. The derivatives of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles exhibit both diuretic and antidiuretic effects. Some relationship between "structure – activity" was established. The most active compound was 3-(heptylthio)-4-methyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole.

Key words: 1,2,4-triazole, Ye. B. Berkhin method, diuretic effect, relationship "structure – activity".

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 51–56

Діуретики як фармакологічний клас лікарських засобів можна характеризувати як такі (різні хімічні структури), що зазвичай сприяють діурезу (збільшення об'єму сечі, яка виділяється нирками), зменшуючи фактичну кількість рідини у тканинах і серозних порожнинах організму (але клінічний і терапевтичний ефект діуретиків не обов'язково пов'язаний тільки зі збільшенням діурезу). Сечогінні препарати також призначають як засіб дегідратаційної термінової терапії при набряку легень, головного мозку, в комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію, при глаукомі, епілепсії, а також для індукції примусового діурезу при отруєнні або інтоксикації.

За останній час вчені різних країн приділяли багато уваги класу гетероциклічних сполук похідних 1,2,4-тріазолу. Тому актуальність цієї гетероциклічної системи зумовлена багатьма факторами: високою реакційною здатністю, низькою токсичністю та широким спектром біологічної активності [1,3]. Велика кількість публікацій щодо розроблення методів синтезу, перетворень, фізико-хімічних, біологічних і фармакологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу надихає науковців із різних країн надалі шукати перспективні молекули цього ряду [4–9].

Мета роботи

Дослідження діуретичної активності похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів.

Матеріали і методи дослідження

Сполуки синтезували на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) [10–12].

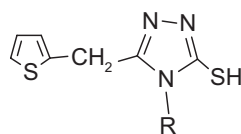
Для встановлення впливу сполук на екскреторну функцію нирок використовували метод Є. Б. Берхіна [2]. У кожній серії використали 7 щурів, яких утримували на постійній дієті з вільним доступом до води. До експерименту щурів утримували протягом 2 годин без їжі та води. Потім тваринам через внутрішньошлунковий зонд вводили речовини у вигляді водної суспензії, стабілізованої твін-80, у дозі 1/10 LD₅₀, а через 30 хвилин – питну воду з навантаженням 5 мл на 100 г маси тіла. Сечу збирали через 2 і 4 години.

Результати та їх обговорення

Статистичний аналіз результатів виконали за допомогою параметричної статистики (t-критерію Стьюдента). Як порівняльні препарати використовували Гіпотіазид Sanofi-Aventis Ukraine®, Фуросемід Дарниця®.

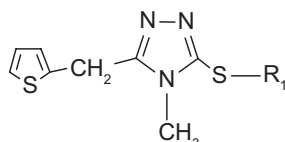
Дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (табл. 1,2).

Таблиця 1. Структура похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів



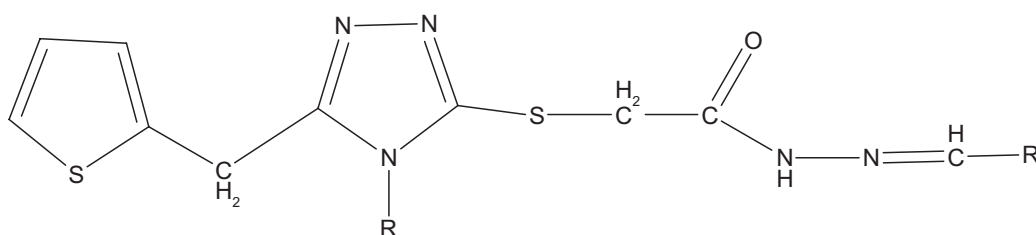
№ сполуки	R	№ сполуки	R	№ сполуки	R
1	CH ₃	2	C ₂ H ₅	3	C ₆ H ₅

Продовження табл. 1



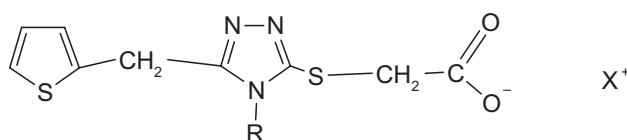
№ сполуки	R ₁	№ сполуки	R ₁	№ сполуки	R ₁
4	H-C ₄ H ₉	6	H-C ₆ H ₁₃	8	H-C ₈ H ₁₇
5	H-C ₅ H ₁₁	7	H-C ₇ H ₁₅	-	-

Продовження табл. 1



№ сполуки	R	R ₁	№ сполуки	R	R ₁	№ сполуки	R	R ₁
9	CH ₃	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	15	C ₂ H ₅	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	21	C ₆ H ₅	5-NO ₂ -2-C ₄ H ₂ O
10	CH ₃	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	16	C ₂ H ₅	2-NO ₂ C ₆ H ₄	22	C ₆ H ₅	3,4-F ₂ C ₆ H ₃
11	CH ₃	4-OHC ₆ H ₄	17	C ₂ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	23	C ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₄
12	CH ₃	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	18	C ₂ H ₅	4-OHC ₆ H ₄	24	C ₆ H ₅	2-BrC ₆ H ₄
13	CH ₃	3,5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	19	C ₂ H ₅	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	25	C ₆ H ₅	2-OHC ₆ H ₄
14	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	20	C ₂ H ₅	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄			

Продовження табл. 1



№ сполуки	R	X	№ сполуки	R	X	№ сполуки	R	X
26	CH ₃	K ⁺	30	C ₂ H ₅	K ⁺	34	C ₆ H ₅	K ⁺
27	CH ₃	Na ⁺	31	C ₂ H ₅	Na ⁺	35	C ₆ H ₅	Na ⁺
28	CH ₃	метиламоній	32	C ₂ H ₅	метиламоній	36	C ₆ H ₅	метиламоній
29	CH ₃	моноетаноламоній	33	C ₂ H ₅	моноетаноламоній	37	C ₆ H ₅	моноетаноламоній

Таблиця 2. Діуретична активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів

№ сполуки	120 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю	240 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю
Контроль	1,410 ± 0,120	–	1,940 ± 0,117	–
Фуросемід	4,000 ± 0,383*	182,83	6,170 ± 0,089	217,65
Гіпотіазид	2,560 ± 0,284*	80,81	3,730 ± 0,310*	91,91
Контроль	1,760 ± 0,267	–	3,270 ± 0,426	–
1	2,030 ± 0,203	15,45	4,860 ± 0,533	48,47
Контроль	1,610 ± 0,170	–	2,730 ± 0,238	–
2	1,790 ± 0,415	10,62	3,770 ± 0,378	38,22
3	1,990 ± 0,150	23,01	3,460 ± 0,157*	26,70
Контроль	1,760 ± 0,267	–	3,270 ± 0,426	–
4	1,710 ± 0,260	-2,44	3,470 ± 0,254	6,11
Контроль	1,610 ± 0,170	–	2,730 ± 0,238	–
5	2,800 ± 0,090*	73,23	5,570 ± 0,226	104,19
6	2,270 ± 0,240	40,71	4,660 ± 0,390*	70,68
7	4,250 ± 0,108	163,40	7,570 ± 0,131	177,41
8	2,830 ± 0,234*	75,22	4,710 ± 0,246*	72,77
Контроль	1,410 ± 0,120	–	1,940 ± 0,117	–
9	1,890 ± 0,232	33,97	3,430 ± 0,203*	76,47
10	1,960 ± 0,251	38,38	3,030 ± 0,253*	55,88
11	1,710 ± 0,287	21,21	3,460 ± 0,234*	77,94
12	2,110 ± 0,122	49,49	3,200 ± 0,201*	64,71
13	2,140 ± 0,195*	51,52	4,140 ± 0,244	113,24
14	1,470 ± 0,180	4,04	2,700 ± 0,279*	38,97
Контроль	1,700 ± 0,217	–	2,570 ± 0,191	–
15	3,360 ± 0,414*	97,32	6,360 ± 0,347	147,22
16	2,970 ± 0,269*	74,65	5,900 ± 0,536*	129,44
17	2,700 ± 0,233*	58,69	4,940 ± 0,339*	92,22
18	2,760 ± 0,314*	62,05	4,560 ± 0,387*	77,22
19	2,870 ± 0,316*	68,77	4,090 ± 0,315*	58,89
20	1,530 ± 0,278	-10,16	2,700 ± 0,305	5,00
21	2,070 ± 0,233	21,75	3,560 ± 0,362*	38,33
Контроль	1,490 ± 0,196	–	2,410 ± 0,099	–
22	1,910 ± 0,192	28,85	6,010 ± 0,368	149,21
23	1,610 ± 0,152	8,65	3,030 ± 0,261	25,49
24	1,600 ± 0,177	7,69	3,000 ± 0,188*	24,31
25	1,610 ± 0,220	8,65	3,470 ± 0,500	43,84
26	1,990 ± 0,187	33,65	3,300 ± 0,214*	36,74
27	1,890 ± 0,112	26,92	3,290 ± 0,259*	36,15
Контроль	1,390 ± 0,110	–	2,990 ± 0,371	–
28	2,010 ± 0,215*	45,36	4,340 ± 0,252*	45,19
29	1,570 ± 0,179	13,40	3,270 ± 0,436	9,37
30	2,100 ± 0,282	51,55	4,710 ± 0,482*	57,61

Продовження табл. 2.

№ сполуки	120 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю	240 хв, М ± m, мл	Δ % до контролю
31	2,010 ± 0,229	45,36	4,300 ± 0,546	43,76
32	1,570 ± 0,111	13,40	3,830 ± 0,514	28,00
33	1,640 ± 0,203	18,35	4,240 ± 0,289*	41,85
Контроль	1,760 ± 0,267	–	3,270 ± 0,426	–
34	1,890 ± 0,096	7,32	3,910 ± 0,361	19,65
35	1,770 ± 0,266	27,84	4,740 ± 0,441*	44,98
36	1,730 ± 0,177	-1,63	3,590 ± 0,292	9,61
37	2,130 ± 0,245	21,14	4,330 ± 0,219	32,31

*: p < 0,05 щодо контролю.

Щодо діуретичної дії 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів слід відзначити, що в цьому ряду сполук найменшу діуретичну активність за закінченням 240 хв проявляє сполука 3 (4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол), заміна фенільного радикала на етильний або метильний призводить до незначного підвищення діуретичного ефекту.

Досліджуючи діуретичну активність 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів, виявили: введення в молекулу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу алкілового радикала призводить до підвищення діуретичного ефекту. Так, сполуки 5, 7 перевищують препарат порівняння Гіпотіазид. Сполука 4 (4-метил-3-(бутилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол) не проявляє діуретичну активність.

Для N'-R₁-іден-2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів встановлено, що введення 2-хлор-6-фторбензилового, 4-гідроксибензилового та 3,5-диметоксибензилового радикала в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду призводить до підвищення діуретичної активності. N'-3,5-диметоксибензиліден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид перевищує препарат порівняння Гіпотіазид.

Заміна метилового радикала в молекулі N'-R₁-іден-2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду на етиловий зумовлює підвищення діуретичного ефекту.

Введення в молекулу N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду 3,4-дифторбензилового радикала призводить до підвищення діуретичного ефекту.

Заміна 3,4-дифторбензилового радикала на 4-фторбензиловий, 2-бромбензиловий, 2-гідроксибензиловий у молекулі N'-R₁-іден-2-((4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду спричиняє зниження діуретичної дії.

Щодо діуретичної активності солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

варто відзначити, що калієва, натрієва та метиламонієва солі 2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти проявляє помірну діуретичну дію, заміна катіону на моноетаноламоній призводить до зниження ефекту.

Заміна метильного радикала в молекулах солей 2-((4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти на етильний призводить до незначного підвищення діуретичного ефекту. Введення фенільного радикала замість метильного призводить до зниження активності.

Висновки

1. За методом Є.Б. Берхіна дослідили діуретичну активність похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.
2. Похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів проявляють як діуретичний, так і антидіуретичний ефект.
3. Встановили закономірності «структура – дія».
4. Найбільш активною сполукою виявився 3-(гептилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Сугак О. А., здобувач, інспектор II фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сугак О. А., соискатель, инспектор II фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф управління і економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорозький державний медичний університет, Україна.

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорозький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Suhak O. A., Researcher, Inspector of II Faculty of Pharmacy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

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

Safonov A. A., PhD, Associate Professor, Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Актопротекторна активність солей 2-((4-аміно-5-*R*-1-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтових кислот / І.І. Аксьонова, Є.С. Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Одеський медичний журнал. – 2015. – №3. – С. 16–19.
- [2] Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Химико-фармацевтический журнал. – 1977. – Т. 11. – №5. – С. 3–11.
- [3] Вивчення діуретичної активності іліденохідних галогенідів 3,5-*R*-4*H*-аміно-*r*-1,2,4-триазолу / Т.С. Британова, Є.С. Пругло, А.С. Гоцула та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №1(11). – С. 18–20.
- [4] Сафонов А.А. Дослідження анальгетичної активності 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів / А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №4. – С. 23–25.
- [5] Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / В.В. Парченко. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
- [6] Противомлювальна дія алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів / Д.М. Данільченко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №2. – С. 92–97.
- [7] Протизапальна активність солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іліо)ацетатної кислоти / А.С. Гоцула, Є.С. Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №3. – С. 60–62.
- [8] Парченко В.В. Протисудомна активність *s*-похідних 5-(фуран-2-іл)-4*R*-1,2,4-триазол-3-тіонів / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №6. – С. 56–60.
- [9] Пругло Є.С. Жарознижувальна дія нових гідрозидів 2-(5-(адмантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-іліо)ацетатів / Є.С. Пругло, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов // Фармацевтичний часопис. – 2013. – №3. – С. 45–49.
- [10] Сулак О.А. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(алкілтіо)-4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолів / О.А. Сулак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №2. – С. 21–24.
- [11] Сулак О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів / О.А. Сулак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – №1. – С. 20–25.
- [12] Сулак О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іліо)ацетатних кислот та їх солей / О.А. Сулак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №2. – С. 48–54.

References

- [1] Aksyonova, I. I., Pruglo, Ye. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H. (2015). Aktoprotekorna aktyvnist soi 2-((4-amino-5-*R*-1-4*H*-1,2,4-triazol-3-il) tio)otstovykh kyslot [Actoprotective activity of the salts of 2-((4-amino-5-*r*-1-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids]. *Odeskiy medychnyi zhurnal*, 3, 16–19. [in Ukrainian].
- [2] Berkhin, Ye. B. (1977). Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funkciyu pochek [Methods for studying the effect of new chemical compounds on the function of the kidneys]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 11(5), 3–11. [in Russian].
- [3] Britanova, T. S., Pruglo, Ye. S., Hotsulya, A. S., Panasenko, A. I., & Knysh, Ye. G. (2013). Vyvchennia diuretychnoi aktyvnosti ilidenpokhidnykh halohenidiv 3,5-*R*-4*H*-amino-*r*-1,2,4-tryazolu [Study of the diuretic activity ylidenderivatives halogenides of 3,5-*R*-4-amino-1,2,4-triazole]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(11), 18–20. [in Ukrainian].
- [4] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Doslidzhenia analgetychnoi aktyvnosti 4-((*R*-iden)amino)-5-(tiopen-2-ilmetyl)-4*H*-1,2,4-tryazol-3-tioliv [Research of analgesic activity 4-((*r*-idene) amino)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols]. *Ukrainskiy biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 23–25. [in Ukrainian].
- [5] Parchenko, V. V. (2014). *Synteza, peretvorennya, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli v radii 5-furyljamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [6] Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G. (2016). Protyvtomliuvalna diia alkilpokhidnykh 5-(furan-2-il, 2-metyl-furan-3-il)-4-amino-1,2,4-tryazol-3-tioniv [Antifatigue action of the 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione alkyl derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 92–97. [in Ukrainian].
- [7] Gotsulya, A. S., Pruglo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2014). Protyzapalna aktyvnist soi 2-(5-((teofilin-7'-il)metyl)-4-*R*-4*N*-1,2,4-triazol-3-ilitio)atsetatnoi kysloty [Anti-inflammatory activity of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 60–62. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.33849>.
- [8] Parchenko, V. V. (2015). Protysudomna aktyvnist *s*-pokhidnykh 5-(furan-2-il)-4*R*-1,2,4-tryazol-3-tioniv [Anticonvulsant activity of 5-(furan-2-yl)-4*R*-1,2,4-triazole-3-thione *s*-derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 45–49. [in Ukrainian].
- [9] Puhlo, Ye. S., Odyntsova, V. M., & Safonov, A. A. (2013). Zhroznyzhuvalna diia novykh hidrazidiv 2-(5-(adamantan-1-il)-4-*R*-1,2,4-triazol-3-ilitio)atsetativ [Antipyretic effect of new hydrazide 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-*r*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 45–49. [in Ukrainian].
- [10] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Synteza ta fizyko-khimichni vlastyvoli 3-(alkil'tio)-4-*R*-5-(tiopen-2-ilmetyl)-4*H*-1,2,4-triazoliv [Synthesis and physical-chemical properties of 3-(alkylthio)-4-*R*-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 21–24. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45130>.
- [11] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2017). Synteza, fizyko-khimichni vlastyvoli pokhidnykh 2-((4-*R*-5-(tiopen-2-ilmetyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiio)atsetohidrazidiv [Synthesis, physical-chemical properties of 2-((4-*R*-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 20–25. [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2017.1.93432](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.1.93432).
- [12] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2017). Synteza, fizyko-khimichni vlastyvoli 2-(4-*R*-5-(tiopen-2-ilmetyl)-4*N*-1,2,4-triazol-3-ilitio)atsetatnykh kyslot ta yikh soi [Synthesis, physico and chemical properties of 2-(4-*r*-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acids and their salts]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 48–54. [in Ukrainian].



Изучение влияния основ-носителей на высвобождение активных фармацевтических ингредиентов из комбинированных мазей антимикотического действия

В. В. Луць, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская, И. А. Бирюк

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Вопросы терапии при грибковых заболеваниях остаются в центре внимания клинической дерматологии, что обусловлено, в первую очередь, их значительной распространенностью среди населения стран мира. При этом абсолютно доминирующей патологией в данной области являются микозы стоп, включающие поражения кожи, межпальцевых промежутков стоп и ногтевых пластинок.

Этиотропную фармакотерапию кожных покровов стопы и межпальцевых складок осуществляют применением антифунгальных препаратов местного действия, активных в отношении дерматомицетов. С учетом частого наличия микст-инфекций желательным наличие у данных лекарственных средств антибактериального действия. К противогрибковым препаратам топического действия для терапии микозов кожи стоп, кроме эффективности, предъявляются такие требования, как быстрая всасываемость, безопасность и удобство применения. Отечественная дерматология для данных целей располагает значительным фармакотерапевтическим арсеналом, представленным 34 мягкими лекарственными формами, из которых 15 производятся в Украине, а остальные поступают в нашу страну по импорту. В основе практически всех антимикотических средств для топической терапии гладкой кожи стоп (как импортных, так и отечественных) используются производные имидазола и триазола, которые из-за весьма высокой стоимости ограничивают возможности терапии населения с невысокими доходами.

2-меркаптобензтиазол интересен как биологически активный компонент мазей для терапии микозов кожи и межпальцевых промежутков стоп не только потому, что он обладает широким спектром противогрибкового и антибактериального действия, но и из-за присущих ему исключительных гидрофобных свойств, обеспечивающих длительную адгезию на кожных покровах даже после мытья во время гигиенических процедур.

В связи с этим создание мягких лекарственных форм для топического лечения поражений кожи и межпальцевых промежутков стоп с биологически активными субстанциями из группы неспецифических противогрибковых веществ (2-меркаптобензтиазол, хинозол) на основе отечественных технологий является актуальным для современной фармацевтической и медицинской науки. При создании мягких лекарственных форм для наружного применения одним из основных фрагментов исследований является выбор основы-носителя, обеспечивающей высокие потребительские характеристики препарата и эффективность его действия.

Цель работы – биофармацевтическое обоснование рационального состава мягкой лекарственной формы для наружного применения, содержащего комбинацию 2-меркаптобензтиазола и хинозола.

Материалы и методы. Для разрабатываемого фармакотерапевтического средства изучены основы-носители, широко применяемые в производстве мягких лекарственных форм, обеспечивающие легкую смываемость после аппликаций, не вызывающие аллергических и сенсibilизирующих проявлений после нанесения, доступные для отечественного производителя и описанные в специализированной литературе. В качестве активных фармацевтических ингредиентов для антимикотической мази использовали 2-меркаптобензтиазол и хинозол в концентрациях 1 % и 1 % соответственно, обеспечивающие достаточный уровень противогрибковой активности. Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах для наружного применения и физико-химические свойства активных фармацевтических ингредиентов, 2-меркаптобензтиазол вводили во все основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400 при нагревании, а хинозол – после растворения в воде в рецептурном или минимальном количестве. Высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из мазевых композиций изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому при температуре $32,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель PermeGear, Inc., США.). В качестве диализной среды с учетом растворимости 2-меркаптобензтиазола использовали раствор, содержащий метанол и воду в соотношении 1:1, а высвобождение хинозола проводили в воду очищенную. Концентрации высвободившихся через 30 минут АФИ из экспериментальных мазей устанавливали спектрофотометрически.

Результаты. Полученные данные указывают на значительное преимущество гидрофильных мазевых основ, обеспечивающих оптимальный уровень высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола из экспериментальных композиционных мягких лекарственных форм для наружного применения. Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобраны мазевые композиции с меркаптобензтиазолом и хинозолом на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного (пропись № 1) и метилцеллюлозного (пропись № 2) глицерогеля.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123687>

УДК: 614.451'282.005.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123687

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 57–63

Ключевые слова: 2-меркаптобензтиазол, хинозол, мази для наружного применения, микозы стоп, основы-носители.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 26.12.2017 // Після доопрацювання: 15.01.2018 // Прийнято до друку: 19.01.2018

Выводы. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из антимикотических композиционных мягких лекарственных форм для наружного применения. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензтиазола и хинозола обеспечивают гидрофильные носители на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного и метилцеллюлозного глицерогеля.

Вивчення впливу основ-носіїв на вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із комбінованих мазей антимікотичної дії

В. В. Луць, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская, И. А. Бирюк

Питання терапії при грибкових захворюваннях залишаються в центрі уваги клінічної дерматології, що зумовлено, передусім, їх чималою поширеністю серед населення країн світу. Патологією, котра абсолютно домінує в цьому аспекті, є мікози стоп, що включають ураження шкіри, міжпальцевих проміжків стоп і нігтьових пластинок.

Етіотропну фармакотерапію шкірних покривів стопи та міжпальцевих складок здійснюють застосуванням антифунгальних препаратів місцевої дії, активних щодо дерматомицетів. Враховуючи часту наявність мікст-інфекцій, бажана наявність у цих лікарських засобів антибактеріальної дії. До протигрибкових препаратів топічної дії для терапії мікозів шкіри стоп, окрім ефективності, висуваються такі вимоги, як швидка всмоктуваність, безпека застосування, зручність застосування. Вітчизняна дерматологія для цих цілей має в розпорядженні великий фармакотерапевтичний арсенал, що представлений 34 м'якими лікарськими формами, з них 15 виробляють в Україні, а інші імпортуються до нашої країни. В основі майже всіх антимікотичних засобів для топічної терапії гладкої шкіри стоп (як імпортованих, так і вітчизняних) використовуються похідні імідазолу й триазолу, які через дуже високу вартість обмежують можливості терапії населення з невисокими прибутками.

2-меркаптобензтиазол цікавий як біологічно активний компонент мазей для терапії мікозів уражень шкіри та міжпальцевих проміжків стоп не тільки тому, що він має широкий спектр протигрибкової та антибактеріальної дії, але й через властиві йому виняткові гідрофобні властивості, що забезпечують тривалу адгезію на шкірних покривах навіть після миття під час гігієнічних процедур. У зв'язку з цим створення м'яких лікарських форм для топічного лікування уражень шкіри, міжпальцевих проміжків стоп і нігтьових пластинок із біологічно активними субстанціями з групи неспецифічних протигрибкових речовин (2-меркаптобензтиазол, хинозол) на основі вітчизняних технологій є актуальним для сучасної фармацевтичної і медичної науки.

Під час створення м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування одним з основних фрагментів досліджень є вибір основи-носія, що забезпечує високі споживчі характеристики препарату, ефективність його дії.

Мета роботи – біофармацевтичне обґрунтування раціонального складу м'якої лікарської форми для зовнішнього застосування, що містить комбінацію 2-меркаптобензтиазолу та хинозолу.

Матеріали та методи. Для фармакотерапевтичного засобу, що розробляється, вивчили основи-носії, що широко вживані у виробництві м'яких лікарських форм, забезпечують легку змиваність після аплікацій, не викликають алергічних і сенсibiliзуювальних проявів після нанесення, доступні для вітчизняного виробника й описані у фаховій літературі. Як активні фармацевтичні інгредієнти для антимікотичної мазі використовували 2-меркаптобензтиазол і хинозол концентраціях 1 % і 1 % відповідно, що забезпечують достатній рівень протигрибкової активності. Враховуючи доцільність високого ступеня дисперсності лікарських речовин у м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування і фізико-хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів, 2-меркаптобензтиазол вводили в усі основи після попереднього розчинення в поліетиленоксиді 400 при нагріванні, а хинозол після розчинення у воді в рецептурній або мінімальній кількості. Вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хинозолу з мазевих композицій вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $32,0 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» у станції з дифузійними осередками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище з урахуванням розчинності 2-меркаптобензтиазолу використовували розчин, що містить метанол і воду у співвідношенні 1:1, а вивільнення хинозолу проводили у воду очищену. Концентрації АФІ, що вивільнилися з експериментальних мазей через 30 хвилин, встановлювали спектрофотометрично.

Результати. Дані, що одержали, вказують на значну перевагу гідрофільних мазевих основ, що забезпечують оптимальний рівень вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хинозолу з експериментальних композиційних м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування. Виходячи з даних, для досліджень відібрані мазеві композиції з меркаптобензтиазолом і хинозолом на основі натрій-карбоксиметилцеллюлозного (пропис № 1) і метилцеллюлозного (пропис № 2) глицерогелю.

Висновки. Встановили, що вид основи-носія чинить значущий вплив на вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хинозолу з антимікотичних композиційних м'яких лікарських форм для зовнішнього застосування. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хинозолу забезпечують гідрофільні носії на основі натрій-карбоксиметилцеллюлозного, метилцеллюлозного глицерогелю.

Ключові слова: 2-меркаптобензтиазол, хинозол, мазі для зовнішнього застосування, мікози стоп, основи-носії.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 57–63

Study of base influence on the active pharmaceutical ingredients releasing from combined ointments with antimycotic action

V. V. Luc, V. V. Gladyshev, A. P. Lisyanskaya, I. A. Biriuk

Questions of mycotic diseases therapy keep staying in focus of clinical dermatology interest that is caused first of all by their considerable prevalence for international population. At the same time the dominating pathologies in this area are foot mycosis including skin, foot web space and nail plate affections.

Etiotropic pharmacotherapy of foot skin and web spaces is carried out using topical antifungal medications effective against dermatomycetes. Also taking into account the frequent mixt infections, medicines with antibacterial action are desirable. Also topical antifungal medicines for therapy of foot skin mycosis have to satisfy the next requirements as rapid absorbance, safety and usability besides efficacy. Domestic dermatology for these aims has a great pharmacotherapeutical arsenal proposed by 34 semisolid dosage forms, 15 from them are made in Ukraine and the remainder are imported in our country. At the heart of practically all antimycotic medicines for topical therapy of smooth foot skin (as imported so domestic) imidazole and triazole derivatives are used and because of their high value they limit the therapeutical potential of population with low profit.

2-mercaptobenzothiazole is interesting as biologically active component of ointments not only because of broad spectrum of antifungal and antibacterial action but also exceptional hydrophobic characteristics which provide long adhesion even after washing during hygienic procedures.

In this connection creating of semisolid dosage forms for the topical treatment of skin integument and interdigital folds with biologically active substances from the group of nonspecific antifungal matters (2-mercaptobenzothiazole, chinosolum) on the base of domestic technologies is actual for modern pharmaceutical and medical science.

During creating of semisolid dosage forms for the external use one of the main experimental fragments is a selection of base which provides high consumer characteristics of medicine and its efficacy.

The aim of this work is biopharmaceutical validation of rational composition of semisolid dosage form for external use containing the combination of 2-mercaptobenzothiazole and chinosolum.

Materials and methods. As a delivery vehicle for developing pharmacotherapeutical medicine the bases widely used in manufacturing of semisolid dosage forms, providing easy "wipe-off" effect after application, non-allergic and non-sensibilic after tracing, available for national producer and described in literature were studied. As the active pharmaceutical ingredients for antimycotic ointment 2-mercaptobenzothiazole and chinosolum in concentration 1 % and 1 % accordingly providing with suitable level of antifungal activity were used. Taking into account the advisability of high dispersion degree of medical substances in semisolid dosage forms for external use and physical-chemical properties of active pharmaceutical ingredients 2-mercaptobenzothiazole was added in all bases after preliminary dissolution in polyethylenoxyde 400 with heating and chinosolum was added after dissolution in prescribed or minimal amount of water. 2-mercaptobenzothiazole and chinosolum releasing from ointment compositions was studied with equilibrium dialysis method by Kravchinsky at the temperature $32,0 \pm 0,5$ °C through the semipermeable film "Kuprofan" in the Franz cell apparatus (producer PermeGear, Inc., USA). As a dialysis medium taking into account 2-mercaptobenzothiazole solubility we used solution containing methanol and water 1:1 and chinosolum releasing was carried out into water. Concentration of active pharmaceutical substances released from experimental ointments after 30 min was determined by spectrophotometric method.

Results. The obtained results indicate significant advantage of the hydrophilic ointment bases, which provide an optimal level of release of 2-mercaptobenzothiazole and chinosolum from the experimental composite soft dosage forms for external use. Based on the obtained data, ointment compositions with 2-mercaptobenzothiazole and chinosolum on the basis of sodium carboxymethylcellulose (prescription №1) and methylcellulose (prescription № 2) glycerogel were selected for further research.

Conclusions. It was established that the sort of base significantly influences on 2-mercaptobenzothiazole and chinosolum releasing from the antimycotic formulations of semisolid dosage forms for external use. Variance analysis of results revealed that delivery vehicles on the base of sodium carboxymethylcellulose and methylcellulose glycerogel provide optimal 2-mercaptobenzothiazole and chinosolum releasing.

Key words: 2-mercaptobenzthiazol, chinosol, skin ointment, tinea pedis, ointment bases.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 57–63

Вопросы терапии при грибковых заболеваниях остаются в центре внимания клинической дерматологии, что обусловлено, в первую очередь, их значительной распространенностью среди населения стран мира. При этом абсолютно доминирующей патологией в данной области являются микозы стоп, включающие поражения кожи, межпальцевых промежутков стоп и ногтей пластинок [1].

Этиотропную фармакотерапию кожных покровов стопы и межпальцевых складок осуществляют применением антифунгальных препаратов местного действия, активных в отношении дерматомицетов. Также с учетом частого наличия микст-инфекций желательным наличием у данных лекарственных средств антибактериального действия. Еще к противогрибковым препаратам топического действия для терапии микозов кожи стоп, кроме эффективности, предъявляются такие требования, как быстрая всасываемость, безопасность и удобство применения [2].

Отечественная дерматология для данных целей располагает значительным фармакотерапевтическим арсеналом, представленным 34 мягкими лекарственными формами, из которых 15 производятся в Украине, а остальные поступают в нашу страну по импорту.

В качестве биологически активных веществ в данных лекарственных средствах используются производные имидазола и триазола (26 препаратов), тербинафин (7 препаратов), комплекс ундециленовой кислоты и ее цинковой соли (1 препарат). Отечественные фармакотерапевтические средства для лечения дерматомикозов, в том числе грибковых поражений кожных покровов стопы и межпальцевых складок, представлены исключительно генериками клотримазола (4 препарата), миконазола (2 препарата), эконазола (1 препарат), кетоконазола (3 препарата) и бифоназола (1 препарат). В настоящее время их стоимость составляет от 20 до 100 грн. за 15 грамм препарата. С учетом расхода не менее 3 см выдавлива-

емой мази (крема, геля) на одну стопу на один прием и длительности терапии (как правило, не менее 30 суток), общая стоимость терапии дерматомикоза стоп достаточно высока.

В связи с этим создание мягких лекарственных форм для топического лечения поражений кожи и межпальцевых промежутков стоп с биологически активными субстанциями из группы неспецифических противогрибковых веществ (2-меркаптобензотиазол, хинозол) на основе отечественных технологий является актуальным для современной фармацевтической и медицинской науки [3,4].

При создании мягких лекарственных форм для наружного применения одним из основных фрагментов исследований является выбор основы-носителя, обеспечивающей высокие потребительские характеристики препарата и эффективность его действия.

Цель работы

Биофармацевтическое обоснование рационального состава мягкой лекарственной формы для наружного применения, содержащего комбинацию 2-меркаптобензотиазола и хинозола.

Материалы и методы исследования

Для разрабатываемого фармакотерапевтического средства изучены основы-носители, широко применяемые в производстве мягких лекарственных форм, обеспечивающие легкую смываемость после аппликаций, не вызывающие аллергических и сенсibiliзирующих проявлений после нанесения, доступные для отечественного производителя и описанные в специализированной литературе [5].

Таблица 1. Состав экспериментальных мягких лекарственных форм с 2-меркаптобензотиазолом и хинозолом

Компоненты	Основы-носители (№)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Мебетизол	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Хинозол	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Мочевина	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Полиэтиленоксид 400	10	10	40	15	10	10	10	10	10	10
Натрий-КМЦ	2									
Глицерин	10	2,5				5		5	5	5
Твин 80	1			2,5	2	2				
Метилцеллюлоза		7								
Пропиленгликоль		2,5		10						
Полиэтиленоксид 1500			59	10						
Проксанол 268				20						
Масло подсолнечное					15			15	15	
Моноглицериды дистиллированные					4	8		5		
Эмульгатор №1					7,5			5		
Масло вазелиновое						20				
Воск эмульсионный						6				
Вазелин							15			
Ланолин							59			
Парафин							15			
Воск пчелиный								3		
Моностеарат глицерина									5	
Олеат-ПЭГ-400									5	
Стеарат- ПЭГ-400									5	
Эстер П									3	
Карбопол 940										0,75
Р-р натрия гидроксида 10%										0,5
Вода очищенная до	100	100		100	100	100		100	100	100

В качестве активных фармацевтических ингредиентов для антимикотической мази использовали 2-меркаптобензтиазол и хинозол в концентрациях 1 % и 1 % соответственно, обеспечивающие достаточный уровень противогрибковой активности [6].

Перспективным является сочетание в рецептуре мягких лекарственных средств антимикотических ингредиентов с мягким кератолитиком – мочевиной, обеспечивающей не только бережное отшелушивание кожи стоп от продуктов гиперкератоза, но и интенсивное ее увлажнение.

Состав композиций представлен в *таблице 1*.

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах для наружного применения [7] и физико-химические свойства АФИ, 2-меркаптобензтиазол вводили во все основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400 при нагревании, а хинозол – после растворения в воде в рецептурном (основы № 1, 2, 4–6, 8–10) или минимальном (основы № 3 и № 7) количестве.

В композициях № 4 и № 10 в течение суток после изготовления наблюдали значительное снижение вязкости и образование осадка, что свидетельствует о взаимодействии компонентов системы и делает их непригодным для дальнейшего изучения.

Для полученных в одинаковых условиях мазевых композициях для всех образцов устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности. Выявлено, что композиции № 6, 8 и 9 не выдерживают испытание и расслаиваются.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для мягкой лекарственной формы, содержащей композицию 2-меркаптобензтиазола и хинозола, проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [8]. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость АФИ как первый этап определения биологической доступности.

Высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из мазевых композиций изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому [9] при температуре $32,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (PermeGear, Inc., США).

В качестве диализной среды с учетом растворимости 2-меркаптобензтиазола использовали раствор, содержащий метанол и воду в соотношении 1:1, а высвобождение хинозола проводили в воду очищенную. Концентрации высвободившихся через 30 минут АФИ из экспериментальных мазей устанавливали спектрофотометрически [10].

Результаты и их обсуждение

В *таблицах 2 и 3* приведены матрицы планирования и результаты определения концентрации 2-меркаптобензтиазола и хинозола в диализатах (номера соответствуют составу композиций, приведенных в *таблице 1*).

Таблица 2. Матрица планирования и результаты определения высвобождения 2-меркаптобензтиазола (%) из мазевых композиций (интервал 30 минут)

№	Вид основы в соответствии с <i>табл. 1</i> (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	43,8	46,8	49,1	139,7	46,57
2	2	66,8	68,3	69,1	204,2	68,07
3	3	7,7	10,8	6,9	25,4	9,9
4	5	32,2	34,5	30,7	97,4	32,47
5	7	9,2	10,0	9,2	28,4	9,47
Сумма					495,1	

Таблица 3. Матрица планирования и результаты определения высвобождения хинозола (%) из мазевых композиций (интервал 30 минут)

№	Вид основы в соответствии с <i>табл. 1</i> (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	24,3	25,7	22,5	72,5	24,17
2	2	15,8	14,4	16,5	46,4	15,5
3	3	16,1	15,4	14,7	46,2	15,4
4	5	5,2	7,6	5,2	18,0	6,00
5	7	11,6	10,6	11,6	33,8	11,27
Сумма					216,9	

В *таблицах 4 и 5* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных мазевых основ-носителей оказывает значимое ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из приготовленных мягких лекарственных форм для наружного применения.

Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения 2-меркаптобензтиазола с помощью множественного рангового критерия Дункана [8]. При этом установлено, что по влиянию мазевых основ на интенсивность его высвобождения их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенных в *табл. 1*): 2-й > 1-й > 5-й > 3-й (7-й).

Ряд предпочтительности высвобождения хинозола из композиционных мазей на изучаемых носителях выглядит следующим образом: 1-й > 2-й (3-й) > 7-й > 5-й >.

Полученные данные указывают на значительное преимущество гидрофильных мазевых основ, обеспечивающих оптимальный уровень высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола из экспериментальных композиционных мягких лекарственных форм для наружного применения.

Таблица 4. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения 2-меркаптобензтиазола из мазевых основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы	4	7709,14	1927,29	582,26	3,5
Ошибка	10	33,09	3,31		
Общая сумма	14	7742,23			

Таблица 5. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения хинозола из мазевых основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы	4	533,66	133,42	60,1	3,5
Ошибка	10	22,23	2,22		
Общая сумма	14	555,89			

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобраны мазевые композиции с меркаптобензтиазолом и хинозолом на основе натрийкарбоксиметилцеллюлозного (пропись № 1) и метилцеллюлозного (пропись № 2) глицерогеля.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из антимикотических композиционных мягких лекарственных форм для наружного применения.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензтиазола и хинозола обеспечивают гидрофильные носители на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного и метилцеллюлозного глицерогеля.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Луць В. В., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лисянская А. П., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бирюк И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Луць В. В., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Лисяньська А. П., канд. фарм. наук, старший викладач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Бірюк І. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Luc V. V., Aspirant, the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Gladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lisyanskaya A. P., Ph.D., Senior Lecturer, the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Biriuk I. A., Ph.D., Associate Professor, the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Соколова Т.В. Микозы стоп – эпидемиологическая проблема дерматологии / Т.В. Соколова, Т.А. Малярчук, О.Л. Газарян // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22. – №8. – С. 571–577.
- [2] Соколова Т.В. Результаты многоцентрового исследования по изучению поверхностных микозов кожи в регионах Российской Федерации и оценке эффективности их лечения сертаконазолом / Т.В. Соколова, А.П. Малярчук, Т.А. Малярчук // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11. – №5. – С. 28–39.
- [3] Федотов В.П. Актуальные проблемы кандидоза / В.П. Федотов // Дерматология. Косметология. Сексопатология. – 2012. – №1/4(12). – С. 103–128.
- [4] Яковлев А.Б. Эпидермальные микозы кожи в практике дерматолога / А.Б. Яковлев // Лечащий врач. – 2012. – №5. – С. 53–55.
- [5] Ярных Т.Г. Анализ ассортимента мазевых основ / Т.Г. Ярных, О.А. Гаркавцева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 18. – №10-3(129). – С. 16–22.
- [6] Изучение интенсивности высвобождения миноксидила из мазевых основ / В.В. Гладышев, И.В. Гнилько, А.П. Лисянская, А.Д. Дюдюк // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 28. – №24(195). – С. 242–245.
- [7] Обґрунтування оптимальних концентрацій активних фармацевтичних інгредієнтів у комбінованих м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування антимикотичної дії / В.В. Луць, Н.Л. Количева, В.В. Гладышев, А.П. Лисяньська // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №3–4. – С. 53–59.
- [8] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [9] Вивчення впливу основ-носіїв на біофармацевтичні властивості м'якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування / Д.М. Романіна, І.І. Бердей, В.В. Гладышев, Г.П. Лисяньська // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №5. – С. 37–42.
- [10] Разработка и валидация УФ-спектрофотометрической методики определения сульфата 8-оксихинолина и 2-меркаптобензтиазола в лекарственной форме / Л.Н. Антипенко, В.В. Луць, А.С. Коржова, С.А. Васюк // Рецепт. – 2016. – №6. – С. 655–657.

References

- [1] Sokolova, T. V., Maliarchuk, T. A., & Gazaryan, O. L. (2014) Mikozy stop – e'pidemiologicheskaya problema dermatologii [Mycosiss feet is an epidemiology problem of dermatology]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 22(8), 571–577. [in Russian].
- [2] Sokolova, T. V., Maliarchuk, A. P., & Maliarchuk, T. A. (2013) Rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya po izucheniyu poverkhnostnykh mikozyv kozhi v regionakh Rossijskoj Federacii i ocenke e'ffektivnosti ikh lecheniya sertakonazolom [Results of a multicenter trial to investigate the incidence of superficial mycoses in the regions of the Russian Federation and to evaluate the efficiency of their treatment with sertaconazole]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 11(5), 28–39. [in Russian].
- [3] Fedotov, V. P. (2012) Aktual'nye problemy kandidoza [Issues of the day of candidiasis]. *Dermatologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*, 1/4(12), 103–128. [in Russian].
- [4] Yakovlev, A. B. (2012) E'pidermal'nye mikozy kozhi v praktike dermatologa [Epidermal mycosiss of skin are in practice of dermatologist]. *Lechashij vrach*, 5, 53–55. [in Russian].
- [5] Yarnykh, T. G., & Garkavtseva, O. A. (2012) Analiz assortimenta mazevyh osnov [Analysis of assortment of ointments' bases]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya*, 18, 10-3(129), 16–22. [in Russian].
- [6] Gladyshev V.V., Gnitko I.V., Lisianskaia A.P., Diudiun A.D. (2014) Izuchenie intensivnosti vysvobozhdeniya minoksidila iz mazevykh osnov [Study of intensity of freeing of mynoxidil from ointments bases]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya*, 28, 24(195), 242–245. [in Russian].
- [7] Luts, V. V., Kolycheva, I. L., Hladyshch, V. V., & Lisianska, A. P. (2017) Obgruntuvannya optymalnykh kontsentratsii aktyvnykh farmatsevtichnykh inhredientiv u kombinovanykh m'iakyykh likarskykh formakh dlia zovnishnoho zastosuvannya antimikotychnoi dii [Basis of optimal concentration of active pharmaceutical ingredients in combdrugs for external use with antimycotic activity]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3–4, 53–59. [in Ukrainian].
- [8] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008) *Matematychni planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]*. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [9] Romanina, D. M., Berdey, I. I., Gladyshev, V. V., & Lisyanska, A. P. (2016) Vychennia vplyvu osnov-nosiiv na biofarmatsevtichni vlastyvyosti m'iakoi likarskoi formy prazikvantelu dlia zovnishnoho zastosuvannya [Study of ointment base influence over biopharmaceutical characteristics of praziquantel semisolid dosage form for external use]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 37–42. [in Ukrainian].
- [10] Antipenko, L. N., Luc', V. V., Korzhova, A. S., & Vasyuk, S. A. (2016) Razrabotka i validaciya UF-spektrofotometricheskoy metodiki opredeleniya sul'fata 8-oksikhinolina i 2-merkaptobenzotiazola v lekarstvennoj forme [Development and validation of UV spectrophotometric method of detection of quinolin-8-ol sulfate and 2-mercaptobenzothiazole determination in pharmaceutical dosage form]. *Recept*, 6, 655–657. [in Russian].



Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти

О. В. Тригубчак¹, Т. А. Грошовий², С. М. Гуреева¹

¹ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна, ²ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Пріоритетним завданням фармацевтичної науки залишається створення та раціональне застосування лікарських засобів. Серед таких лікарських препаратів останніми роками особливу увагу приділяють шипучим (швидкорозчинним, газоутворювальним або ефервесцентним) твердим лікарським формам: таблеткам, гранулам, порошкам, мікросферам, капсулам, супозиторіям тощо. Розробляючи шипучі таблетки, що відсутні на вітчизняному ринку, для експериментальних досліджень, вибрали комбінацію ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Мета роботи – вивчити вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Матеріали та методи. Протягом експерименту дослідили 9 допоміжних речовин із груп наповнювачів, розпушувачів та зв'язувальних речовин. Вивчаючи якісні фактори, використовували один із планів дисперсійного аналізу: трифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрата. У досліді використали сучасне обладнання для визначення сипучості порошків (ERWEKA GT, ФРН), насипної густини (ERWEKA SVM 202, ФРН), таблетопрес (Korsh XL-100, ФРН), однорідності маси таблеток (Mettler Toledo AB54-S, Швейцарія), стійкості до роздавлювання (ERWEKA TBH-525 WTO, ФРН), стираності (ERWEKA TAR 200, ФРН), часу розпадання (ERWEKA ZT 33, ФРН).

Результати. За результатами статистичного опрацювання експериментальних даних дослідили вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні показники маси для таблетування (насипна густина, густина після ущільнення, індекс Карра, текучість, кут укосу), процес таблетування, зовнішній вигляд таблеток, однорідність маси, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання та прозорість розчину.

Висновки. Вивчили вплив 9 допоміжних речовин на фармако-технологічні характеристики шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти. Однозначними лідерами для більшості досліджених фармако-технологічних показників є лактоза безводна (SuperTab® 22AN), кросповідон XL-10, натрію стеарилфумарат (Pruv®). Результати є підґрунтям для розробки оптимального складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Исследование влияния природы вспомогательных веществ на показатели качества шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты

О. В. Тригубчак, Т. А. Грошовый, С. Н. Гуреева

Приоритетной задачей фармацевтической науки остается создание и рациональное применение лекарственных средств. Среди таких лекарственных препаратов в последние годы особое внимание уделяется шипучим (быстрорастворимым, газообразующим или эфервесцентным) твердым лекарственным формам: таблеткам, гранулам, порошкам, микросферам, капсулам, суппозиториям и др. При разработке шипучих таблеток, отсутствующих на отечественном рынке, для проведения экспериментальных исследований выбрали комбинацию ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты.

Цель работы – изучение влияния вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты.

Материалы и методы. В ходе эксперимента исследовали 9 вспомогательных веществ из групп наполнителей, разрыхлителей и связующих веществ. Изучая качественные факторы, использовали один из планов дисперсионного анализа: трехфакторный эксперимент на основе гипер-греко-латинского квадрата. В опытах использовали современное оборудование для определения сыпучести порошков (ERWEKA GT, ФРГ), насыпной плотности (ERWEKA SVM 202, ФРГ), таблетопрес (Korsh XL-100, ФРГ), однородности массы таблеток (Mettler Toledo AB54-S, Швейцария), стойкости к раздавливанию (ERWEKA TBH-525 WTO, ФРГ), истираемости (ERWEKA TAR 200, ФРГ), времени распада (ERWEKA ZT 33, ФРГ).

Результаты. По результатам статистической обработки экспериментальных данных исследовали влияние вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели массы для таблетирования (насыпная плотность, плотность после уплотнения,

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123712>

УДК: 615.453.6: 615.31
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123712

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 64–68

Ключові слова: шипучі таблетки, вплив допоміжних речовин, фармако-технологічні показники, дисперсійний аналіз.

E-mail: tryhubchak@tdmu.edu.ua

Надійшла до редакції: 09.01.2018 // Після доопрацювання: 12.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

індекс Карра, текучість, угол откоса), процесс таблетирования, внешний вид таблеток, однородность массы, истираемость, стойкость к раздавливанию, распад и прозрачность раствора.

Выводы. Изучено влияние 9 вспомогательных веществ на фармако-технологические характеристики шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу и аскорбиновой кислоты. Однозначными лидерами для большинства исследованных фармако-технологических показателей является лактоза безводная (SuperTab® 22AN), кросповидон XL-10, натрия стеарилфумарат (Pruv®). Полученные результаты являются основой для разработки оптимального состава шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу и аскорбиновой кислоты.

Ключевые слова: шипучие таблетки, влияние вспомогательных веществ, фармако-технологические показатели, дисперсионный анализ.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 64–68

Investigation of excipients' nature influence on the quality indices of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid

O. V. Tryhubchak, T. A. Groshovyi, S. N. Gureeva

The priority objective of pharmaceutical science remains the creation and rational use of medicines. In recent years among these medicines particular attention is paid to the form of sparkling (fast-dissolving, gaseous or effervescent) solid dosage forms – tablets, granules, powders, microspheres, capsules, suppositories and others. In the development of effervescent tablets, which are absent in the domestic market, a combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid was selected for experimental studies.

The purpose of the work is to study the influence of excipients on the pharmaco-technological properties of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid.

Materials and methods. In the course of the experiment, nine excipients from groups of fillers, leavens and binders were investigated. By studying qualitative factors, one of the plans of dispersion analysis was used, namely a three-factorial experiment based on the Hyper-Greek-Latin square. In experiments we used modern equipment for determining the bulk density of powders (ERWEKA GT, Germany), bulk density (ERWEKA SVM 202, Germany), tablet press (Korsh XL-100, Germany), uniformity of the weight of tablets (Mettler Toledo AB54-S, Switzerland), crushing resistance (ERWEKA TBH-525 WTO, Germany), abrasability (ERWEKA TAR 200, Germany), disintegration time (ERWEKA ZT 33, Germany).

Results. As a result of the statistical processing of experimental results, the influence of excipients on the pharmaco-technological parameters of mass for tableting (bulk density, density after compression, Carr's index, flow ability, slope angle), tableting process, tablet appearance, mass uniformity, abrasability, resistance to crushing, disintegration and transparency of the solution were investigated.

Conclusions. The influence of nine excipients on the pharmaco-technological characteristics of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid was studied. One-dimensional leaders for most of the investigated pharmaco-technological parameters are anhydrous lactose (SuperTab® 22AN), crospovidone XL-10, sodium stearyl fumarate (Pruv®). The obtained results are the basis for the development of the optimal composition of effervescent tablets of acetylsalicylic acid, paracetamol and ascorbic acid.

Key words: tablets, excipients, pharmaco-technological parameters, variance analysis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 64–68

Пріоритетним завданням фармацевтичної науки залишається створення та раціональне застосування лікарських засобів. Серед таких лікарських препаратів останніми роками особливу увагу приділяють шипучим (швидкорозчинним, газоутворювальним, або ефервесцентним) твердим лікарським формам: таблеткам, гранулам, порошкам, мікросферам, капсулам, супозиторіям тощо [1,2].

Розробляючи шипучі таблетки, що відсутні на вітчизняному ринку, для експериментальних досліджень, вибрали комбінацію ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти. Але для встановлення складу необхідно вивчити вплив природи допоміжних речовин на показники якості напівпродуктів і готової лікарської форми [3].

Мета роботи

Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості шипучих таблеток ацетил-

саліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Матеріали і методи дослідження

Розрахунок складу здійснювали на таблетки масою 1,5 г. Склад шипучих таблеток: 0,3 г ацетилсаліцилової кислоти, 0,2 г парацетамолу, 0,3 г аскорбінової кислоти. Як газоутворювальну суміш використовували 0,159 г (10,6 %) натрію гідрокарбонату і 0,135 г (9,0 %) кислоти лимонної (безводної) [4,5]. Додатково вводили допоміжні компоненти з груп наповнювачів (фактор А), розпушувачів (фактор В) [6] і змашувальних речовин (фактор С). Кожна група включала по 3 допоміжні речовини різної хімічної будови. Перелік факторів, що вивчали, наведено в таблиці 1.

Протягом дослідження, аби зменшити кількість дослідів, вирішено використати один із планів дисперсійного аналізу 3×3 гіпер-греко-латинський квадрат третього

порядку [7]. Матриця планування експерименту наведена в таблиці 2. Кожну серію дослідів випробовували двічі за всіма фармако-технологічними показниками [8]. У дослідях використали сучасне обладнання для визначення сипучості порошків (ERWEKA, ФРН), насипної густини (ERWEKA, ФРН), таблетопрес (Glatt, ФРН), однорідності маси таблеток (Mettler Toledo AB54-S, Швейцарія), стираності (Pharmatest D-63512 Hainburg, ФРН), часу розпадання (ERWEKA D-63150, ФРН).

Результати та їх обговорення

Результати досліджень шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти наведені в таблиці 2.

Значення експериментальних досліджень піддавали дисперсійному аналізу, на підставі якого робили висновок про вплив факторів на фармако-технологічні властивості шипучих таблеток, що досліджували.

Результати статистичного опрацювання даних дослідження насипної густини таблетної маси (y_1) показали статистичну значущість факторів С і А.

Ранжований ряд переваг для фактора С має такий вигляд: $c_2 > c_3 > c_1$. Серед змащувальних речовин найбільший позитивний вплив на насипну густину має натрію стеарилфумарат і забезпечує цей показник у середньому на рівні 0,7596 г/мл. Натрію лаурилсульфат має переваги за впливом на насипну густину порівняно з ПЕГ 6000 (0,7546 г/мл проти 0,7357 г/мл відповідно).

Наповнювальні речовини впливають на насипну густину так: $a_1 > a_2 > a_3$. Домінуючий вплив на цей показник має SuperTab® 22AN (0,7620 г/мл). Neosorb P 60 W характеризується вищим середнім значенням насипної густини (0,7464 г/мл) у порівнянні з Perlitol 300 DC (0,7415 г/мл).

Результати дисперсійного аналізу з визначення густини після ущільнення таблетної маси (y_2) показали, що вплив факторів можна продемонструвати в такій послідовності: $A > C > B$.

Таблиця 1. Допоміжні речовини, що вивчали при розробленні складу таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти

Фактор	Рівень фактора
А – наповнювачі	a_1 – лактоза безводна (SuperTab® 22AN) a_2 – сорбіт (Neosorb P 60 W) a_3 – маніт (Perlitol 300 DC)
В – розпушувачі	b_1 – повідон 25 b_2 – кросповідон XL-10 b_3 – натрію кроскармелоза
С – змащувальні	c_1 – натрію лаурилсульфат c_2 – натрію стеарилфумарат (Pruv®) c_3 – ПЕГ 6000

Лідером серед наповнювальних речовин за впливом на цей показник також є SuperTab® 22AN (0,9588 г/мл). При введенні в таблетну масу Neosorb P 60 W густина після ущільнення становить у середньому 0,9389 г/мл. Наступний за впливом на цей показник – Perlitol 300 DC (0,9174 г/мл).

Вплив змащувальних речовин на густину після ущільнення таблетної маси можна показати в такій послідовності: ПЕГ 6000 (0,9507 г/мл) > натрію стеарилфумарат (0,9412 г/мл) > натрію лаурилсульфат (0,9232 г/мл).

Ранжований ряд розпушувачів за впливом на густину після ущільнення показує нерівність: $b_2 > b_3 > b_1$. Кросповідон XL-10 проявляє найбільш суттєвий вплив на величину густини після ущільнення таблетної маси (0,9506 г/мл). Натрію кроскармелоза має переваги порівняно з повідоном 25 (0,9366 г/мл проти 0,9280 г/мл).

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних індексу Карра (y_3) показали, що на цей показник статистично впливають фактори в такій послідовності: $B > A > C$.

Розпушувальні речовини впливають на цей показник: $b_1 > b_3 > b_2$. З цього можна зробити висновок, що повідон 25 найбільше впливає на індекс Карра таблетної маси і

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблетних мас і таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти

серія	A	B	C	y_1	y_1'	y_2	y_2'	y_3	y_3'	y_4	y_4'	y_5	y_5'	y_6	y_6'	y_7	y_7'	y_8	y_8'	y_9	y_9'	y_{10}	y_{10}'	y_{11}	y_{11}'	y_{12}	y_{12}'
1	a_1	b_1	c_1	0,7517	0,7393	0,9396	0,9204	20,00	19,68	16,4	16,0	37,9	36,8	3	4	4	3	4,05	4,78	1,91	1,91	55	68	3,11	3,42	5	4
2	a_1	b_2	c_2	0,7678	0,7678	0,9848	0,9638	22,03	20,34	17,1	22,4	37,7	39,9	4	4	4	4	2,43	2,06	14,83	14,83	30	55	0,31	0,54	3	3
3	a_1	b_3	c_3	0,7793	0,7661	0,9826	0,9617	20,69	20,34	16,4	17,7	37,7	39,0	4	5	4	5	4,26	4,77	3,79	3,79	96	102	0,56	1,04	3	3
4	a_2	b_1	c_2	0,7678	0,7810	0,9245	0,9438	16,95	17,25	17,3	16,2	38,6	39,5	2	3	4	3	4,64	4,48	0,89	0,89	54	59	1,57	2,08	4	3
5	a_2	b_2	c_3	0,7475	0,7355	0,9702	0,9500	22,95	22,58	17,4	19,8	38,2	37,0	3	3	5	4	4,01	2,98	0,79	0,79	100	122	1,06	1,04	3	3
6	a_2	b_3	c_1	0,7290	0,7175	0,9224	0,9224	20,97	22,21	18,0	16,0	39,0	35,1	2	3	4	4	5,27	5,46	5,26	5,26	59	33	1,46	2,29	3	4
7	a_3	b_1	c_3	0,7433	0,7559	0,9102	0,9292	18,34	18,65	18,3	14,9	36,5	36,3	4	5	3	4	3,24	2,08	9,21	28,96	64	38	2,09	2,17	3	3
8	a_3	b_2	c_2	0,7323	0,7443	0,9080	0,9265	19,35	19,67	18,0	25,5	37,7	38,2	3	2	2	2	4,37	4,25	12,68	12,68	24	84	0,28	0,42	4	4
9	a_3	b_3	c_1	0,7426	0,7306	0,9245	0,9060	19,68	19,36	15,8	17,1	36,4	37,3	4	3	3	2	3,84	3,01	7,50	7,50	51	31	1,29	1,38	3	3

y_1, y_1' : насипна густина, г/мл; y_2, y_2' : густина після ущільнення, г/мл; y_3, y_3' : індекс Карра, %; y_4, y_4' : текучість, с/100 г; y_5, y_5' : кут укоса, °; y_6, y_6' : процес таблетування, бали; y_7, y_7' : зовнішній вигляд, бали; y_8, y_8' : однорідність маси, %; y_9, y_9' : стираність, %; y_{10}, y_{10}' : стійкість до роздавлювання, Н; y_{11}, y_{11}' : розпадання, хв; y_{12}, y_{12}' : прозорість розчину, бали.

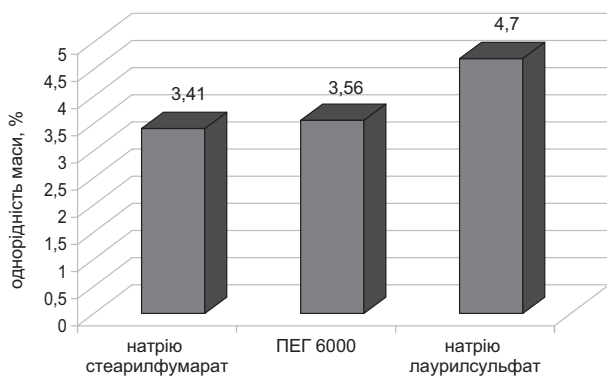


Рис. 1. Залежність впливу однорідності маси від природи змащувальних речовин.

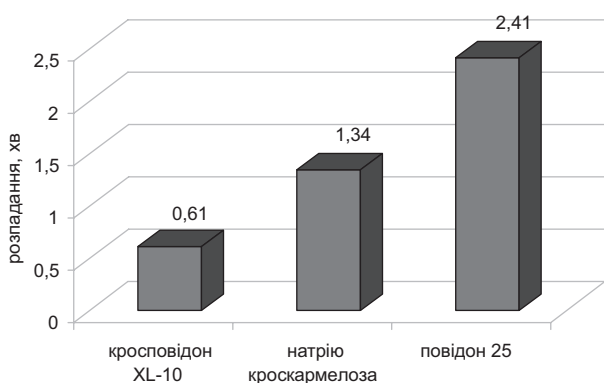


Рис. 2. Вплив розпушувальних речовин на розпадання шипучих таблеток.

забезпечує його в середньому на рівні 18,48 %. Наступні за впливом на цей показник – серії з натрію кроскармелозою (20,54 %). Їм поступається кросповідон XL-10 зі значенням 21,15 %.

Отримані значення індексу Карра відповідали середній сипучості, хоча значення дещо відрізнялись залежно від використаного наповнювача: Perlitol 300 DC – 19,18 %, Neosorb P 60 W – 20,49 %, SuperTab® 22AN – 20,51 %.

Вплив розпушувальних речовин на індекс Карра ілюструє наступна нерівність: $c_2 > c_1 > c_3$. Натрію стеарилфумарат характеризується середнім значенням цього показника на рівні 19,27 %, натрію лаурилсульфат – 20,31 %, а ПЕГ 6000 – 20,59 %.

Результати дисперсійного аналізу з визначення текучості (y_4) і кута природного скосу таблетних мас (y_5) показали статистичну незначущість усіх вивчених факторів, оскільки $F_{\text{експ.}} < F_{0,05}$.

Оцінюючи процес таблетування (y_6), встановили значущість тільки наповнювальних і змащувальних речовин.

За впливом на цей показник наповнювальні речовини можна проранжувати в такій послідовності: $a_1 > a_3 > a_2$. SuperTab® 22AN має суттєві переваги за впливом на цей показник перед Perlitol 300 DC (4 бали проти 3,5 бала відповідно). Суттєво погіршує процес пресування Neosorb P 60 W (2,7 бала).

Ранжований ряд переваг для фактора С має такий

вигляд: ПЕГ 6000 (4 бали) > натрію стеарилфумарат (3,3 бала) > натрію лаурилсульфат (2,8 бала).

Серед вивчених факторів на зовнішній вигляд таблеток (y_7) впливають допоміжні компоненти з груп наповнювачів і змащувальних речовин.

Ряд переваг для фактора А має такий вигляд: $a_1 (a_2) > a_3$. SuperTab® 22AN і Neosorb P 60 W однаково забезпечують зовнішній вигляд таблеток на рівні 4 балів. Таблетки з Perlitol 300 DC характеризувалися численними вищербленнями й оцінені на 2,7 бала.

Встановили, що змащувальні речовини впливають на зовнішній вигляд таблеток відповідно до такого ряду: $c_3 > c_2 > c_1$. ПЕГ 6000 має суттєві переваги перед натрію стеарилфумаратом і натрію лаурилсульфатом, оскільки дає можливість отримати таблетки з зовнішнім виглядом 4,2 бала проти 3,3 бала та 3,2 бала відповідно.

Результати дисперсійного аналізу даних щодо однорідності таблеток (y_8) показали: вплив факторів можна навести в такій послідовності: $C > B > A$.

Графічне зображення впливу змащувальних речовин на однорідність маси наведено на рис. 1.

Ранжований ряд переваг розпушувальних речовин за впливом на однорідність маси має вигляд: $b_2 > b_1 > b_3$. Найбільший вплив на цей показник чинить кросповідон XL-10, що забезпечує відносно стандартне відхилення на рівні 3,35 %. Наступний за впливом на цей показник – повідон 25 (3,88 %). Натрію кроскармелоза найменше впливає на величину однорідності маси таблеток (4,44 %).

За впливом на однорідність маси таблеток наповнювальні речовини можна розмістити в такій послідовності: Perlitol 300 DC (3,47 %) > SuperTab® 22AN (3,73 %) > Neosorb P 60 W (4,47 %).

Встановили, що на стиранисть таблеток (y_9) найбільш суттєво впливають допоміжні речовини групи А. При цьому найкращий результат отримали при використанні Neosorb P 60 W, якому поступається SuperTab® 22AN. Вводячи в таблетну масу Perlitol 300 DC, суттєво збільшується втрата в масі при стирани.

На стійкість таблеток до роздавлювання (y_{10}) впливає природа змащувальних речовин. Ранжований ряд переваг має такий вигляд: $c_3 > c_1 > c_2$. Це свідчить про переваги ПЕГ 6000, що характеризується міцністю таблеток 87 Н. При введенні в таблетну масу натрію лаурилсульфату стійкість до роздавлювання знижується до 53,83 Н. Їм поступається натрію стеарилфумарат зі значенням 46,67 Н.

Під час дисперсійного аналізу встановили, що для розпадання шипучих таблеток (y_{11}) $F_{\text{експериментальне}} > F_{\text{таблицне}}$ ($p=0,05$). Це свідчить про значущість факторів В і С.

Вплив розпушувальних речовин на розпадання таблеток наведений на рис. 2.

Як видно з рис. 2, лідером серед розпушувальних речовин, що впливає на цей показник, є кросповідон XL-10. Дещо вищі показники (1,34 хв) визначили в серіях, до складу яких входила натрію кроскармелоза. Повідон 25 проявляє найменший вплив на час розпадання таблеток.

Ранжований ряд переваг для фактора С за впливом на розпадання таблеток має такий вигляд: натрію сте-

арилфумарат (1,20 хв) > ПЕГ 6000 (1,33 хв) > натрію лаурилсульфат (1,83 хв).

Оцінюючи прозорість розчину (y_{12}), встановили значущість лише змашувальних речовин. Експериментальні результати підтверджують, що натрію лаурилсульфат (фактор c_1) призводить до отримання найбільш прозорого розчину при розчиненні шипучих таблеток на рівні 4 балів. Натрію стеарилфумарат (фактор c_2) забезпечує цей показник у середньому 3,17 бала. Найнижчі значення прозорості розчину на рівні 3 балів спостерігали при введенні до суміші порошків ПЕГ 6000 (фактор c_3).

Висновки

1. Досліджено вплив 9 допоміжних речовин на фармако-технологічні характеристики шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

2. Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що однозначними лідерами для більшості досліджених фармако-технологічних показників є фактор a_1 – лактоза безводна (SuperTab® 22AN), b_2 – кросповідон XL-10, c_2 – натрію стеарилфумарат (Pruv®).

Перспективи подальших досліджень. Результати є підґрунтям для розроблення оптимального складу шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу та аскорбінової кислоти.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Тригубчак О. В., канд. фарм. наук, доцент, старший інженер технологічної лабораторії Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Грошовий Т. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Гуреева С. М., д-р фарм. наук, начальник Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Тригубчак О. В., канд. фарм. наук, доцент, старший инженер технологической лаборатории Центральной лаборатории фармацевтической разработки ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Грошовий Т. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Гуреева С. Н., д-р фарм. наук, начальник Центральной лаборатории фармацевтической разработки ПАО «Фармак», г. Киев, Украина.

Information about authors:

Tryhubchak O. V., PhD, Associate Professor, Senior Engineer of Technological Laboratory of Central Laboratory of R&D Development of PJSC Farmak, Kyiv, Ukraine.

Groshovyi T. A., Dr.hab, Professor, Head of the Department of Management and economic of Pharmacy with Drugs Technology, I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Gureeva S. N., Dr.hab, Head of Central Laboratory of R&D Development of PJSC Farmak, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] A review: revisit with decade of progress on challenges for development of dispersible tablet / Ganesh M. Bajaj, Ajit Kalyankar, Ashok Bhosale et al // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. – Vol. 4(6). – P. 2672–2681.
- [2] Тригубчак О.В. Изучения фармако-технологических свойств продуктов Sorb-Cel® для создания шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты / О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. – 2015. – №22(219). – Вып. 32. – С. 191–199.
- [3] Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток / О.О. Юр'єва, С.М. Гуреева, О.В. Тригубчак // *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. – 2017. – №17. – С. 91–95.
- [4] Тригубчак О.В. Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток / О.В. Тригубчак // *Здобутки експериментальної і клінічної медицини*. – 2014. – №2(21). – С. 22–25.
- [5] New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System / Josep M. Suñé-Negre, Manel Roig, Roser Fuster et al. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2014. – Vol. 470. – P. 15–27.
- [6] Ежнед М.А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток / М.А. Ежнед, О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовий // *Фармацевтичний часопис*. – 2015. – №2(34). – С. 130–135.
- [7] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
- [8] Державна Фармакопея України : у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2016.

References

- [1] Ganesh M. Bajaj, Ajit Kalyankar, Ashok Bhosale, Sharwaree Hardikar, Abijeet Khopade (2014). A review: revisit with decade of progress on challenges for development of dispersible tablet. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 4(6), 2672–2681.
- [2] Tryhubchak, O. V., & Groshovyi, T. A. (2015) Izucheniya farmako-tekhnologicheskikh svoystv produktov Sorb-Cel® dlya sozdaniya shipuchikh tabletok acetilsalicylovoj kisloty [Study of pharmaco-technological properties of products Sorb-Cel® for creating of effervescent tablets based on acetylsalicylic acid]. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya*, 22(219), 32, 191–199. [in Russian].
- [3] Yuriyeva, O. O., Hureieva, C. M., & Tryhubchak, O. V. (2017) Vplyv dopomizhnykh rechovyv na farmako-tekhnolohichni vlastyivosti tabletok [Influence of excipients on the pharmaco-technological properties of tablets]. *Pivdennoukrainskyi medychnyi naukovyi zhurnal*, 17, 91–95. [in Ukrainian].
- [4] Tryhubchak, O. V. (2014) Marketynhovi doslidzhennia rynku shypuchykh tabletok [Marketing researches of effervescent tablets market]. *Zdobutky eksperymentalnoi i klinichnoi medytsyny*, 2(21), 22–25. [in Ukrainian].
- [5] Suñé-Negre, J. M., Roig, M., Fuster, R., Hernández, C., Ruhí, R., García-Montoya, E., et al. (2014) New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. *International Journal of Pharmaceutics*, 470, 15–27. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.04.068.
- [6] Yezhned, M. A., Tryhubchak, O. V., & Hroshovyi, T. A. (2015) Sучasnyi stan stvorennia, vyrobnytstva ta doslidzhennia tabletovanykh likarskykh preparativ. Povidomlennia 18. Osoblyvosti zastosuvannia ta kharakterystyka dezintehratoriv pry vyrobnytstvi tabletok [Modern state of creation, production and research of tablet drugs]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2(34), 130–135. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2015.2.4799.
- [7] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., & Kucherenko, L. I. (2008) *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical experiment planning at research in pharmacy]*. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
- [8] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2016) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopeia of Ukraine]*. Kharkiv [in Ukrainian].



Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців

В. О. Тарасенко¹, Л. Л. Давтян²

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Мета роботи – дослідження фізико-хімічних показників (колоїдна стабільність, термостабільність, осмотична активність, однорідність, рН) крему комплексної дії для місцевого лікування ран з наступним встановленням відповідності вимогам ДФУ до цієї лікарської форми.

Матеріали та методи. В експериментальних дослідженнях автори використали активні фармацевтичні інгредієнти: метронідазол, мірамистин (gift sample from Dr. Reddy's labs, Hyderabad, India), анестезин (Merck, Germany), рослинні екстракти (Ароматика, Україна), а також допоміжні речовини: пропіленгліколь, гліцерин (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), поліетиленоксид-400, моноглицерину стеарат, спирт цетостеариловий, вазелінове масло (Sigma-aldrich, Germany). Фізико-хімічні показники крему визначали за загальноприйнятими методиками згідно з ДФУ. Дослідження виконали на 5 серіях (по 5 зразків у кожній). Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результати. У досліджах *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану визначено, що досліджувані зразки проявляють осмотичну активність протягом 24 годин. Через 24 години експозиції осмотична активність становила $110,7 \pm 4,23\%$ і $118,3 \pm 4,9\%$ відповідно для зразків крему плацебо та крему. Скринінг даних щодо визначення кислотно-лужного балансу показав: значення рН усіх досліджуваних зразків крему перебувають у межах від 6,5 до 7,5 і відповідають рН рани. Тест щодо визначення однорідності крему показав, що всі зразки однорідні при різних температурах зберігання протягом 24 місяців. Експериментальні дослідження термо- та колоїдної стабільності зразків крему, що отримані як безпосередньо після виготовлення, так і ті, котрі зберігались протягом 24 місяців у природних умовах і при температурах, що рекомендовані ДФУ, показали: у жодній пробірці не спостерігали розшарування. Всі опрацьовані зразки виявились стабільними при зберіганні, що особливо важливо для емульсійних систем.

Висновки. Фізико-хімічними дослідженнями доведено, що колоїдна стабільність, термостабільність, осмотична активність і рН крему відповідають встановленим вимогам до цієї лікарської форми.

Исследование физико-химических показателей крема комплексного действия для лечения раневого процесса раненых военнослужащих

В. О. Тарасенко, Л. Л. Давтян

Цель работы – исследование физико-химических показателей (коллоидная стабильность, термостабильность, осмотическая активность, однородность и рН) крема комплексного действия для местного лечения ран с последующим установлением соответствия требованиям ГФУ к данной лекарственной форме.

Материалы и методы. При проведении экспериментальных исследований авторы использовали активные фармацевтические ингредиенты: метронидазол, мирамистин (gift sample from Dr. Reddy's labs, Hyderabad, India), анестезин (Merck, Germany), растительные экстракты (Ароматика, Украина), а также вспомогательные вещества: пропіленгліколь, гліцерин (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), поліетиленоксид-400, моноглицерину стеарат, спирт цетостеариловий, вазелінове масло (Sigma-aldrich, Germany). Фізико-хімічні показники крему визначали за загальноприйнятими методиками згідно з ДФУ. Дослідження проводили на 5 серіях (по 5 образцов в каждой). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты. В опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану определено, что исследуемые образцы проявляют осмотическую активность в течение 24 часов. Через 24 часа экспозиции осмотическая активность составляла $110,7 \pm 4,23\%$ и $118,3 \pm 4,9\%$ соответственно для образцов крема плацебо и крема. Скрининг данных относительно определения кислотно-щелочного баланса показал, что значения рН всех исследуемых образцов крема лежат в пределах от 6,5 до 7,5 и соответствуют рН раны. Тест по определению однородности крема показал, что все образцы однородные при различных температурах хранения в течение 24 месяцев. Экспериментальные исследования термо- и коллоидной стабильности образцов крема, полученные как непосредственно после изготовления, так и те, что хранились в течение 24 месяцев в естественных условиях и при температурах, рекомендованных ГФУ, показали, что ни в одной пробирке не наблюдали расслоение. Все образцы оказались стабильными при хранении, что особенно важно для эмульсионных систем.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123715>

УДК: 615.014.22:615.262.1:61:355
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123715

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 69–73

Ключові слова: рановий процес, метронідазол, мірамистин, фізико-хімічні показники, термостабільність, колоїдна стабільність, осмотична активність.

E-mail: vika_tarasenko83@ukr.net

Надійшла до редакції: 21.12.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 11.01.2018

Выводы. Физико-химическими исследованиями доказано, что коллоидная стабильность, термостабильность, осмотическая активность и pH крема соответствуют установленным требованиям к данной лекарственной форме.

Ключевые слова: раневой процесс, метронидазол, мирамистин, физико-химические показатели, термостабильность, коллоидная стабильность, осмотическая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 69–73

Investigation of physical-chemical indices of complex action cream for treating wounded process of wounded servicemen

V. O. Tarasenko, L. L. Davtian

The aim of the work was to study the physical-chemical parameters (colloid stability, thermal stability, osmotic activity, homogeneity and pH) of a complex action cream for local treatment of wounds, with subsequent establishment of compliance with State Pharmacopoeia of Ukraine requirements for this dosage form.

Materials and methods. In carrying out experimental studies, the authors used active pharmaceutical ingredients – metronidazole, miramistin (gift sample from Dr. Reddy's labs, Hyderabad, India), anesthesine (Merck, Germany), plant extracts (Aromatika, Ukraine) and auxiliary substances – propylene glycol, glycerol (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), polyethylene oxide-400, monoglycerol stearate, cetostearyl alcohol, vaseline oil (Sigma-aldrich, Germany). Physical-chemical parameters of the cream were determined according to generally accepted procedures according to State Pharmacopoeia of Ukraine. The studies were carried out in five series (five samples each). Statistical processing of the results was carried out with the help of Statistica 6.0 package (StatSoft Inc., USA).

Results. *In vitro* experiments using dialysis through a semipermeable membrane, it was determined that the test samples exhibit osmotic activity for 24 hours. After 24 hours exposure, the osmotic activity is $110.7 \pm 4.23\%$ and $118.3 \pm 4.9\%$, respectively, for samples of placebo cream and cream. Screening of data on the determination of acid-base balance showed that the pH values of all the test samples of the cream lie in the range from 6.5 to 7.5 and correspond to the pH of the wound. The test to determine the uniformity of the cream showed that all samples are uniform at different storage temperatures for 24 months. Experimental studies of the thermo- and colloidal stability of the cream samples, obtained both immediately after manufacture, and those stored for 24 months under natural conditions and at temperatures recommended by State Pharmacopoeia of Ukraine, showed that no separation was observed in one tube. All samples were stable during storage, which is especially important for emulsion systems.

Conclusions. Physical-chemical studies have shown that colloid stability, thermal stability, osmotic activity and pH of the cream meet the established requirements for this dosage form.

Key words: wound, metronidazole, miramistin, physicochemical parameters, thermal stability, colloid stability, osmotic activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 69–73

Лікування ран і ранової інфекції потребує не тільки глибоких знань теорії патогенезу ранового процесу, мікробіології гнійної рани та комплексу показників оцінювання ефективності місцевого лікування, але і достатньої підготовки в галузі топографічної анатомії, клінічної діагностики, відновної хірургії [5,6].

Фармакотерапевтичний ефект лікарських засобів для лікування гнійно-запальних процесів суттєво залежить від природи, властивостей і кількісних співвідношень компонентів основи. Раціонально дібрані компоненти основи можуть посилити терапевтичну активність активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), сприяти або перешкоджати її вивільненню та всмоктуванню, посилювати або послаблювати її фармакологічну дію, впливати на біодоступність, виявлення різноманітних побічних ефектів і навіть визначати дію препарату (резорбтивна або поверхнева) [4].

Під час лікування гнійних ран необхідно враховувати, що в гнійно-некротичній фазі перебігу ранового процесу рекомендується використовувати м'які лікарські форми (МЛФ) із вираженою антимікробною, протизапальною, анестезійною та осмотичною активністю, що володіють контрольованою дегідратуючою дією та здатні впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну ефективність лікарських речовин [7].

Пошук активних і допоміжних речовин з урахуванням фізіологічних особливостей ранової поверхні, що

спрямовано діють на кожний із цих факторів, – головні напрями розвитку біофармації з розробки та розширення номенклатури вітчизняних м'яких лікарських засобів для лікування ранового процесу.

На кафедрі фармацевтичної технології та біофармації розроблений м'який лікарський засіб (ЛЗ) у формі крему для лікування гнійно-запальної фази ранового процесу на основі рослинних екстрактів, метронідазолу, мірамістину та анестезину. Вибір АФІ обґрунтовано актуальністю проблеми в умовах антитерористичної операції (АТО) в Україні [6].

Розробляючи склад крему, виходили з сучасних медико-біологічних вимог до ранозагоювальних ЛЗ. Згідно з ними, максимальна терапевтична дія на рановій поверхні виявляється МЛФ, що виготовлені на емульсійних або гідрофільних основах. До складу крему запропоновано ввести допоміжні речовини: вазелінове масло, пропіленгліколь, поліетиленоксид, гліцерин, моногліцерину стеарат, спирт цетостеариловий [5,7,8].

Мета роботи

Дослідження фізико-хімічних показників (колоїдна стабільність, термостабільність, осмотична активність, однорідність і pH) крему комплексної дії для місцевого лікування ран із наступним встановленням відповідності вимогам ДФУ до цієї лікарської форми.

Матеріали і методи дослідження

Фізико-хімічні показники крему визначали за загальноприйнятими методиками згідно з ДФУ [2].

Визначення осмотичної активності. Для прогнозування споживчих властивостей крему досліджували його осмотичні властивості. З цією метою виготовлений також крем плацебо. Вивчали при температурі 34 ± 1 °C у дослідах *in vitro* методом діалізу через напівпроникну мембрану за ДФУ [2]. Наважка крему становила 10,0 г, напівпроникна мембрана – знежирена кишка. Вимірювання маси внутрішніх циліндрів здійснювали через 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 годин на аналітичних вагах AS 220/C Radwag (Польща) з точністю до 0,001 г, попередньо витираючи їх із зовнішнього боку. Як середовище для діалізу використовували воду. Кількість рідини, що поглинає суспензійно-емульсійна основа, показували у відсотках до маси зразка (10,0 г). Випробування проводили за температури $34,0 \pm 1,0$ °C за допомогою термостату ТС-1/20 СПУ Біомед (м. Харків, Україна). Періодично об'єм води, що очищена в діалізній камері, доводили до початкового рівня. За різницею маси між двома зважуваннями визначали кількість рідини, що поглиналась.

Однією із вимог до м'яких лікарських засобів є термостабільність при зберіганні, що особливо важливо для емульсійних систем.

Визначення термостабільності. Брали 5 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм, які наповнювали 8–10 мл крему та поміщали їх у термостат марки ТС-80М-2 з температурою $42,5 \pm 2,5$ °C на 7 діб. Після цього зразки переносили на 7 діб у холодильник з температурою 8–12 °C, потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення колоїдної стабільності (для емульсійних систем) проводили згідно з ГОСТ 29189-91 «Кремы косметические. Общие технические условия». Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок зі зразками не відрізнялись більше ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г. Потім пробірки розміщували у водяний ogrівник за температури $42,5 \pm 2,5$ °C на 20 хв, насухо витирали з зовнішнього боку і розміщували у гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Стабільність визначали візуально. Зразки вважали стабільними, якщо після центрифугування у пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення однорідності проводили за методикою, згідно з ДФУ [2].

Визначення рН. Рівень рН досліджуваних зразків крему визначали потенціометрично за допомогою іономера ЕВ-74 універсальний за методикою ДФУ [3].

Дослідження проводили на п'яти серіях (по п'ять зразків у кожній). Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Дані в таблицях наведені у вигляді $x \pm SE$, де x – середнє значення показника, SE – стандартна похибка. Результати вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$ [3].

Результати та їх обговорення

Автори [1,5] навели медико-біологічні вимоги, які ставляться до мазевих основ, зокрема щодо осмотичної активності. Вважається, що прояв помірної осмотичної активності препаратами протизапальної та антимікробної дії забезпечує інтенсивний відтік ексудату з глибини рани в пов'язку, відторгнення та розплавлення некротичних тканин і евакуацію ранового вмісту, а також сприяє дегідратації в зоні запалення, призводячи до зменшення набряку та прискорюючи обмінні процеси у тканинах. У попередніх дослідженнях професора Л. Л. Давтян [1] умовно розрізняють малу (до 83 %) осмотичну активність МЛЗ, середню (до 190 %) та виражену (від 240 %). Виходячи із наведеного та результатів дослідження, розроблена мазь має помірну осмотичну активність. У нашому випадку це зумовлено як лікарською формою, так і допоміжними речовинами.

Результати наведені у вигляді кривих залежності поглинання рідини від часу діалізу (номери кривих відповідають номерам модельних зразків) (рис. 1).

Аналіз даних, що наведені на рис. 1, показав: зразки проявляють осмотичну активність протягом 24 годин. Так, поглинання рідини зразками протягом 6 год відбувається повільно й становить 2,56 %. Починаючи з 6 до 12 год, цей показник змінюється на 0,27 %, а з 12 до 24 год – на 0,73 %. Через 24 год експозиції осмотична активність становить $110,7 \pm 4,23$ % та $118,3 \pm 4,9$ % відповідно для зразків крем плацебо та крем.

Отже, виходячи з аналізу (рис. 1), можна зробити висновок, що АФІ істотно не впливають на осмотичну активність досліджуваного крему.

Результати фізико-хімічних показників (колоїдна стабільність, термостабільність, однорідність і рН) наведені в таблиці 1.

Як видно з даних, що наведені в таблиці 1, крем являє собою однорідну масу в'язкої консистенції прозорого кольору без запаху.

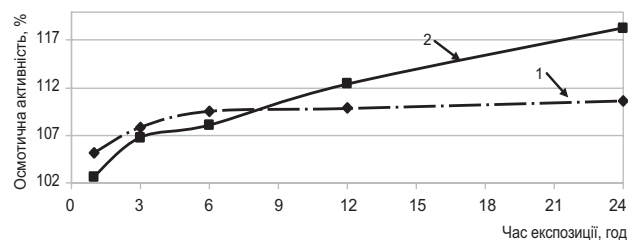


Рис. 1. Осмотична активність зразків залежно від часу.
1: крем плацебо; 2: крем.

Таблиця 1. Фізико-хімічні показники крему ($x \pm se$, $p < 0,05$)

Показники		Серія				
		04.01.16	12.07.16	05.01.17	03.06.17	04.12.17
Органолептичні показники	Зовнішній вигляд	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції	Однорідна маса в'язкої консистенції
	Запах	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів	Специфічний запах рослинних екстрактів
	Колір	Біло-кремовий	Біло-кремовий	Біло-кремовий	Біло-кремовий	Біло-кремовий
Фізико-хімічні показники	Термостабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
	Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний
	рН					
	8–12 °C	6,22 ± 0,14	5,86 ± 0,06	5,86 ± 0,06	6,31 ± 0,11	6,38 ± 0,14
	18–25 °C	6,34 ± 0,13	6,12 ± 0,14	5,42 ± 0,03	5,14 ± 0,13	5,28 ± 0,04
Свіжовиготовлений	5,29 ± 0,11	6,30 ± 0,17	5,19 ± 0,15	6,07 ± 0,09	6,09 ± 0,12	

Фізико-хімічну стабільність характеризує дослідження їхньої стійкості до температурних впливів і центрифугування. Дослідження (табл. 1) показали, що всі серії крему є колоїдно- і термостабільними.

Величина рН є одним із показників, що характеризує фізико-хімічні властивості лікарських препаратів. Від його значення залежить стабільність, всмоктування АФІ та індивідуальність їх щодо живих тканин, тобто від показника рН залежить якість ЛЗ. Вивчення рН 5 % водного розчину крему показало, що залежно від серії водневий показник перебуває в межах від 4,0 до 6,5, що є оптимальним для застосування в хірургічній практиці.

Значення рН зразків у різних температурних режимах зберігання (8–12 °C і 18–25 °C) протягом усього строку зберігання (24 місяців) не мали істотних відхилень щодо свіжовиготовлених (табл. 1).

Висновки

1. Визначили, що за фізико-хімічними показниками (колоїдна- і термостабільність, осмотична активність, рН) крем для місцевого лікування ран, що має антимікробні, протизапальні та місцевоанестезійні властивості, відповідає сучасним вимогам до цієї лікарської форми.

2. Встановили, що протягом усього терміну зберігання (24 місяці) за температури 8–12 °C і 18–25 °C не відбуваються зміни технологічних і фізико-хімічних показників крему.

Перспективи подальших досліджень. Результати експерименту можуть бути використані як сертифікаційні характеристики ЛЗ в умовах промислового виробництва. Розробка та впровадження у практичну фармацію нового комбінованого крему на сучасній гідрофільній основі дасть змогу значно розширити номенклатуру ЛЗ, що залишається актуальним для фармацевтичної технології, світової медичної науки, практики та військової хірургії в умовах АТО.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Тарасенко В. О., канд. фарм. наук, доцент, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Тарасенко В. О., канд. фарм. наук, доцент, Украинская военномедицинская академия, г. Киев, Украина.

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической технологии и биофармации, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Tarasenko V. A., PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

orcid. org/ 0000-0002-3614-6752.

Davtian L. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceuticals, P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine. orcid. org/ 0000-0001-7827-2418.

Список літератури

- [1] Давтян Л.Л. Вивчення осмотичних властивостей модельних основ залежно від носія / Л.Л. Давтян // Фармацевтичний журнал. – 2003. – №3. – С. 74–77.
- [2] Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х. : РІРЕГ, 2015. – 620 с.
- [3] Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних в медицині / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – К. : Вища школа, 2003. – 350 с.
- [4] Atiyeh B.S. Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing / B.S. Atiyeh, S.A. Dibo, S.N. Hayek // International Wound Journal. – 2009. – №6(6). – P. 420–430.
- [5] Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties / B.A. Chan, X.A. Li, Sunting, J.M. Simpson, et al. // Biopolymers. – 2017. – №18. – P. 160–173.
- [6] Dohmen P.M. Antibiotic resistance in common pathogens reinforces the need to minimize surgical site infections / P.M. Dohmen // Journal of Hospital Infection. – 2008. – Vol. 70(2). – P. 15–20.
- [7] Healy B.M. ABC of wound healing Infections / B.M. Healy, A.M. Freedman // British Medical Journal. – 2006. – №332. – P. 838–841.
- [8] Maisch T. Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future / T. Maisch // Lasers in Medical Science. – 2007. – №22(2). – P. 83–91.

References

- [1] Davtian, L. L. (2003). Vychennia osmotychnykh vlastyvoستي modelnykh osnov zalezno vid nosiia [Study of Osmotic Properties of Model Foundations Depending on the Carrier]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 74–77. [in Ukrainian].
- [2] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] Mintser, O. P., Voronenko, Yu. V., & Vlasov, V. V. (2003). *Obroblennia klinichnykh i eksperymentalnykh danykh u medytsyni [Treatment of clinical and experimental data in medicine]*. Kyiv: Vyshha shkola. [in Ukrainian].
- [4] Atiyeh, B. S., Dibo, S. A., & Hayek, S. N. (2009). Wound cleansing, topical antiseptics and wound healing. *International Wound Journal*, 6(6), 420–430. doi: 10.1111/j.1742-481X.2009.00639.x.
- [5] Chan, B. A., Sunting, X., Li, A., Simpson, J. M., Sternhagen., G. L., Yu, T., et al. (2017). Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties. *Biopolymers*, 18, 160–173. doi: 10.1002/bip.23070.
- [6] Dohmen, P. M. (2008). Antibiotic resistanse in common pathogens reinforces the need to minimize surgical site infections. *Journal of Hospital Infection*, 70(2), 15–20. doi: 10.1016/S0195-6701(08)60019-5.
- [7] Healy, B. M., & Freedman, A. M. (2006). ABC of wound healing Infections. *British Medical Journal*, 332, 838–841. doi: 10.1136/bmj.332.7545.838.
- [8] Maisch, T. (2007). Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future. *Lasers in Medical Science*, 22(2), 83–91. doi: 10.1007/s10103-006-0409-7.



Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв

Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. О. Пухальська

Запорізький державний медичний університет, Україна

Серцево-судинна патологія – ішемічна хвороба серця (ІХС) та мозку, оклюзивні захворювання периферичних артерій – найбільш часта причина захворюваності, смертності та інвалідності населення світу. В основі усіх цих захворювань – єдиний патологічний процес – атеросклероз. Його клінічним проявом є атеротромбоз, що спричиняє переважну більшість гострих уражень коронарних, мозкових і периферичних артерій.

Розвиток тромбозу в серцево-судинній системі – багатофакторний процес, при цьому важлива роль належить активації тромбоцитів, що є основою для клінічного використання антитромбоцитарних препаратів для первинної та вторинної профілактики тромботичних ускладнень. Тісний взаємозв'язок атерогенезу й тромбоутворення патогенетично обґрунтовує призначення атеротромботичних препаратів і для лікування, і для первинної, вторинної профілактики.

В останні роки провідне місце серед препаратів з механізмом тромбоцитарної антиагрегації посідає клопідогрель, що належить до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, які пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ зі специфічними рецепторами. Крім того, клопідогрель має потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Застосування клопідогрелю призводить також до вірогідного зниження рівня тригліцеридів, оптимізації інших показників ліпідограми.

На вітчизняному фармацевтичному ринку клопідогрель представлений у формі пігулок, що покриті оболонкою, вітчизняного чи імпортного походження. Альтернативою пероральному використанню клопідогрелю є ректальний шлях його введення, що дає можливість шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини зменшити дозу активного фармацевтичного інгредієнта та мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта.

Мета роботи – вивчення впливу допоміжних речовин, що використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин), на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми клопідогрелю.

Матеріали та методи. Як носії для ректальної лікарської форми клопідогрелю досліджували супозиторні основи і поверхнево-активні речовини, що широко застосовуються у промисловому й аптечному виробництві м'яких лікарських форм та описані у фаховій літературі. Супозиторії готували методом виливання, концентрація ПАР в усіх дослідках становила 2 % від маси супозиторіїв, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Під час виготовлення супозиторіїв клопідогрель вводили до їхнього складу за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з рівною кількістю спирту етилового, потім з частиною основи та наступним додаванням суміші, що одержали, до усієї розплавленої основи. Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв – перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $37,0 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» за ГОСТом 7730 на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, використовували спирт метиловий. Концентрацію вивільненого через 30 хв клопідогрелю встановлювали спектрофотометрично.

Результати. Встановили, що вид основи-носія і вид поверхнево-активних речовин чинять значущий вплив на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

Висновки. Найбільший вплив на вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних чинить вид основи-носія. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних забезпечує композиція поліетиленоксидної основи та твіну-80.

Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождаемость клопидогреля из ректальных супозиториев

Е. А. Редькина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. А. Пухальская

Сердечно-сосудистая патология – ишемическая болезнь сердца и мозга, окклюзивные заболевания периферических артерий – наиболее частая причина заболеваемости, смертности и инвалидности населения мира.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123717>

УДК: 615.28 : 615.454.2].076
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123717

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 74–78

Ключові слова: клопідогрель, супозиторії, основа-носії, поверхнево-активні речовини.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 26.12.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

В основе всех этих заболеваний лежит единый патологический процесс – атеросклероз. Его клиническим проявлением является атеротромбоз, вызывающий подавляющее большинство острых поражений коронарных, мозговых и периферических артерий.

Развитие тромбоза в сердечно-сосудистой системе – многофакторный процесс, при этом важная роль отводится активации тромбоцитов, что является основанием для клинического использования антитромбоцитарных препаратов для первичной и вторичной профилактики тромботических осложнений. Тесная взаимосвязь атерогенеза и тромбообразования патогенетически обосновывает назначение атеротромботических препаратов как с лечебной целью, так и для первичной и вторичной профилактики.

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель. Он относится к фармакологической группе антагонистов аденозиновых рецепторов, подавляющих активацию тромбоцитов путем селективного связывания АДФ со специфическими рецепторами. Помимо этого, клопидогрель обладает мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты. Также применение клопидогреля приводит к достоверному снижению уровня триглицеридов и оптимизации других показателей липидограммы.

На фармацевтическом рынке Украины в настоящее время клопидогрель представлен в форме таблеток, покрытых оболочкой, отечественного и импортного происхождения.

Альтернативой пероральному использованию клопидогреля является ректальный путь его введения, позволяющий за счет повышения биодоступности лекарственного вещества понизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента.

Цель работы – изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозитория (основ-носителей и поверхностно-активных веществ), на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы клопидогреля.

Материалы и методы. В качестве носителей для ректальной лекарственной формы клопидогреля исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяемые в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в специализированной литературе. Суппозитории готовили методом выливания, концентрация поверхностно-активных веществ во всех опытах составляла 2 % от массы суппозитория, содержание клопидогреля – 0,075 г в каждом суппозитории. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. При изготовлении суппозитория клопидогрель вводили в их состав по типу суспензии, тщательно измельчая лекарственное вещество с равным количеством спирта этилового, затем с частью основы и дальнейшим добавлением полученной смеси ко всей расплавленной основе. В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение клопидогреля как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение клопидогреля из суппозитория изучали методом равновесного диализа по Кручиньскому при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТу 7730 на девятипозиционной станции с диффузионными ячейками Franz Cells (производитель PermeGear Inc., США). Диализной средой с учетом растворимости клопидогреля выбрал спирт этиловый. Концентрацию высвободившегося через 30 минут клопидогреля устанавливали спектрофотометрически.

Результаты. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение клопидогреля из ректальных суппозитория.

Выводы. Наибольшее влияние на высвобождение клопидогреля из суппозитория ректальных оказывает вид основы-носителя. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение клопидогреля из суппозитория ректальных обеспечивает композиция полиэтиленоксидной основы и твина-80.

Ключевые слова: клопидогрель, суппозитории, основа-носитель, поверхностно-активные вещества.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 74–78

The study of excipients' influence on Clopidogrel releasing from the rectal suppositories

Ye. A. Redkina, V. V. Gladyshev, B. S. Burlaka, I. A. Pukhalskaya

Such cardiovascular pathologies as ischemic disease of heart and brain, occlusive diseases of peripheral arteries are the most frequent causes of morbidity, mortality and disability of population in the world. The united pathologic process – atherosclerosis underlies all these diseases. Atherothrombosis is its clinical manifestation; it is the base of overwhelming majority of acute coronal, cerebral and peripheral arterial involvement. Thrombosis in cardiovascular system is a multifactorial process. The important role belongs to platelet activation that is the basis for clinical administration of antiplatelet drugs for primary and secondary preventive measures in thrombotic complications. Existent close correlation of atherogenesis and platelet formation pathogenetically proves prescription of antiplatelet drugs both for treatment, and for primary and secondary preventive measures.

In recent years Clopidogrel plays the lead role as a medication with the mechanism of platelet anti-aggregation. It belongs to the pharmacological group of adenosine receptor antagonists which suppress the platelet activation by the selective binding of ATP with specific receptors. Besides Clopidogrel has strong polyvalent antiplatelet effect. Also using of Clopidogrel leads to reliable decrease of triglycerides' level and optimization of other indexes in lipidogram.

On Ukrainian pharmaceutical market Clopidogrel is presented in domestically produced and imported coating tablet form.

Rectal administration of Clopidogrel is alternative to oral use because it allows to decrease the dose of active pharmaceutical ingredient at the expense of bioavailability increasing and to minimize the rise of side effects risk.

The aim of this work is the study of influence of excipients used in suppository manufacturing (bases and surface active substances) on biopharmaceutical properties of Clopidogrel rectal dosage form.

Materials and research methods. As carriers for Clopidogrel rectal dosage form the suppository bases and surface active substances widely used in manufacturing and compounding of semisolid dosage form and described in literature were investigated. Suppositories were made by the fusion method. Concentration of surfactants in all compositions was 2 %, clopidogrel – 0.075 g in one suppository. Investigation was carried out by the 2-factors dispersive analysis with repeated observations.

Clopidogrel was added in suppository by the suspension type after thorough pulverization of medical substance with equal amount of ethyl alcohol, after that with some of the base and following adding of obtained mixture to the all melted base.

Clopidogrel releasing was chosen as the first step of bioavailability investigation. Clopidogrel releasing from suppository was studied using the equilibrium dialysis by Kruvchinsky at temperature 37 ± 0.5 °C through a cellophane semipermeable membrane – film «Kuprofan» under the State Standard GOST 7730 in the nine positional Franz cell apparatus (producer PermeGear Inc., USA). Ethyl alcohol was chosen as a dialysis medium considering the solubility of Clopidogrel. Concentration of released Clopidogrel after 30 minutes of the dialysis was determined by spectrophotometric analysis.

Results. It was established that the sort of the base and surfactant have significant influence on Clopidogrel releasing from rectal suppository.

Conclusions. It was revealed that the sort of base has the greatest influence on Clopidogrel releasing from rectal suppository. Variance analysis has shown optimal Clopidogrel releasing from rectal suppository with composition of polyethyleneglycol base and twin-80.

Key words: clopidogrel, suppositories, base, surface-active agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 74–78

Атеросклероз – найбільш поширене хронічне захворювання артерій еластичного (аорта, її гілки) та м'язово-еластичного (артерії серця, головного мозку тощо) типу з формуванням поодиноких і множинних вогнищ ліпідних (головним чином холестеринових) відкладень – атероматозних бляшок у внутрішній оболонці артерій. Клінічним проявом атеросклерозу є атеротромбоз, що лежить в основі переважної більшості гострих уражень коронарних (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда), мозкових (транзиторні ішемічні атаки, гострий ішемічний інсульт) і периферичних артерій (гостра ішемія кінцівок) [1]. Усі види атеротромбозу поширені і нині посідають провідне місце у структурі загальної смертності в більшості розвинених країн [2].

Розвиток тромбозу в серцево-судинній системі – багатофакторний процес, при цьому важлива роль належить активації тромбоцитів. Найчастіше тромбоцити активуються при контакті з деендотелізованою поверхнею судин. В артеріальних судинах це найчастіше спостерігають при руйнуванні атеросклеротичної бляшки. Усе це призводить до виникнення коагуляційного каскаду з утворенням тромбів, часткової або повної оклюзії судини [3].

Тісний взаємозв'язок атерогенезу та тромбоутворення патогенетично виправдовує призначення атеротромботичних препаратів як з лікувальною метою, так і для первинної та вторинної профілактики. У зв'язку з цим нині доказова медицина вважає антитромбоцитарні препарати ключовою ланкою стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинних подій різного генезу [4].

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної агрегації посідає клопідогрель, що належить до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, які пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ зі специфічними рецепторами. Клопідогрель має також потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Застосування клопідогрелю призводить до вірогідного зниження рівня тригліцеридів та оптимізації інших показників ліпідограми [5].

На вітчизняному фармацевтичному ринку клопідогрель представлений у формі пігулок, що покриті оболонкою, вітчизняного чи імпорного походження [6].

Альтернативою пероральному використанню клопідогрелю є ректальний шлях його введення, що дає можливість шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини зменшити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта [7].

Властивості, стабільність, біологічна доступність і фармакотерапевтична ефективність супозиторіїв залежать від виду основи, природи інших допоміжних речовин, використаної технології [8].

Мета роботи

Вивчення впливу допоміжних речовин, що використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин), на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми клопідогрелю.

Матеріали і методи дослідження

Як носії для ректальної лікарської форми клопідогрелю досліджували супозиторні основи та поверхнево-активні речовини (ПАР), які широко застосовуються у промисловому, аптечному виробництві м'яких лікарських форм та описані у фаховій літературі [9].

Супозиторії готували методом виливання, концентрація ПАР в усіх дослідках становила 2 % від маси супозиторіїв, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [10].

Під час виготовлення супозиторіїв клопідогрель вводили до їхнього складу за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з рівною кількістю спирту етилового, потім з частиною основи й наступним додаванням отриманої суміші до усїєї розплавленої основи.

Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв – перший етап визначення

біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Крувчинським [11] при температурі $37,0 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» за ГОСТом 7730 на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, використовували спирт метиловий [12]. Концентрацію вивільненого через 30 хв клопідогрелю встановлювали спектрофотометрично [13].

Результати та їх обговорення

Матриця планування експерименту та результати визначення концентрації клопідогрелю в діалізатах, вивільненого із супозиторіїв ректальних через 30 хв, наведені в таблиці 1.

У таблиці 2 наведений дисперсійний аналіз результатів.

За наведеними даними, чинник А (вид основи) та чинник В (вид ПАР) статистично значущо впливають на вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). При цьому вплив виду основи-носія ректальної лікарської форми більший, ніж виду поверхнево-активних речовин. Також статистично значущою є взаємодія між цими фармацевтичними чинниками.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана [10] дала можливість побудувати такі ряди переваг:

За фактором А (вид основи-носія)

a_4 ПЕО основа > a_3 ЗЖО > a_2 масло какао > a_1 твердий жир.

За фактором В (вид ПАР)

v_3 твін-80 > v_1 емульгатор №1 > v_2 МГД > v_4 без ПАР.

Отже, найшвидше вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних забезпечує поліетиленоксидна основа в композиції з твіном-80.

Висновки

1. Встановили, що вид основи-носія та вид поверхнево-активних речовин чинять значущий вплив на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

2. Найбільший вплив на вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних чинить вид основи-носія.

3. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав: оптимальне вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних забезпечує композиція поліетиленоксидної основи та твіну-80.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Редькіна Є. А., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Таблиця 1. Матриця планування та результати визначення концентрації (%) вивільненого клопідогрелю з супозиторієвих композицій (інтервал – 30 хв)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАР)				Сума
	v_1	v_2	v_3	v_4	
a_1	1) 42,2 42,2 40,6 125,0	2) 32,8 34,4 34,4 101,6	3) 35,9 37,5 37,5 110,9	4) 31,3 29,7 29,7 90,7	428,2
a_2 масло / какао	5) 28,1 28,1 28,1 84,3	6) 42,2 43,8 43,8 129,8	7) 48,4 50,0 50,0 148,4	8) 34,4 32,8 32,8 100,0	462,5
a_3 ЗЖО	9) 45,3 43,8 43,8 132,9	10) 35,9 35,9 37,5 109,3	11) 37,5 39,1 39,1 115,7	12) 35,9 37,5 37,5 110,9	468,8
a_4	13) 42,2 43,8 42,2 128,2	14) 34,4 34,4 35,9 104,7	15) 43,8 45,3 45,3 134,4	16) 46,9 46,9 45,3 139,1	506,4
Сума	470,4	445,4	509,4	440,7	1865,9

А: супозиторні основи:

a_1 – твердий жир; a_2 – масло какао; a_3 – заводська жирова основа (ЗЖО) (суміш гідрогенізованого жиру, парафіну і масла какао в співвідношенні 60:10:30);

a_4 – суміш поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9:1;

В: вид ПАР:

v_1 – емульгатор №1; v_2 – моногліцериди дистильовані (МГД);

v_3 – твін-80; v_4 – без емульгатора.

Таблиця 2. Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних із визначення вивільнення клопідогрелю з супозиторієвих основ (інтервал – 30 хв)

Джерело мінливості	Сума квадратів SS	Число ступенів свободи f	Середній квадрат MS	$F_{\text{експ.}}$	$F_{\text{табл.}}$
Фактор А	256,68	3	85,56	109,69	2,9
Фактор В	247,2	3	82,4	105,64	2,9
АВ-взаємодія	1147,69	9	127,52	163,49	2,23
Похибка	24,98	32	0,78	–	
Загальна сума	74209,53	47	–	–	

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Редькина Е. А., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Пухальская И. А., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Redkina Ye. A., Aspirant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Gladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Burlaka B. S., PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Pukhalskaya I. A., PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Липовецкий Б.М. Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты. Руководство для врачей / Б.М. Липовецкий. – СПб : СпецЛит, 2017. – 210 с.
- [2] Болотнова Т.В. Роль врача общей практики в профилактике факторов риска коронарного атеросклероза / Т.В. Болотнова, А.Ю. Ефанова, А.Ф. Шерстобитова // Университетская медицина Урала. – 2015. – № 2–3. – С. 15–18.
- [3] Зубаирова Л.Л. Патогенетические подходы к исследованию маркеров венозного тромбоза / Л.Л. Зубаирова, И.Г. Мустафин, Р.М. Набиуллина // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – №5. – С. 685–691.
- [4] Моисеев С.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22. – №3. – С. 12–19.
- [5] Якусевич В.В. Роль дезагрегантов в лечении стабильной стенокардии: устоявшийся взгляд и нерешенные проблемы / В.В. Якусевич, В.Л. Якусевич, Е.М. Позднякова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №7(123). – С. 120–126.
- [6] Редькіна Є.А. Маркетингові дослідження українського ринку антиагрегантів / Є.А. Редькіна, Н.О. Ткаченко, В.В. Гладішев // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №3–4. – С. 12–15.
- [7] Орлова Т.В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы / Т.В. Орлова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – №1. – С. 126–133.
- [8] Обоснование состава и биофармацевтические исследования суппозитория, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса / Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 26. – №11(182). – С. 255–257.
- [9] Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозитория / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Вып. 27. – №18(189). – С. 234–237.
- [10] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [11] Розробка й біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з амлодипіном / Ал Зедан Фаді, В.В. Гладішев, Б.С. Бурлака, І.Л. Кечин // Медична хімія. – 2011. – Т. 13. – №2(47). – С. 72–75.
- [12] Редькіна Є. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопидогрелю / Є. Редькіна, А. Цурпал // XXI Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених (25–27 квітня 2017 р.). – Тернопіль, 2017. – С. 235.
- [13] Antypenko L. Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method / L. Antypenko, S. Gladysheva, S. Vasyuk // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2016. – Vol. 3. – №2. – P. 17–22.

References

- [1] Lipoveckij, B. M. (2017) *Ateroskleroz i ego oslozheniya so storony serdca, mozga i aorty. Rukovodstvo dlya vrachej* [Atherosclerosis and his complications from the side of heart, brain and aorta. Guidance for doctors]. Saint Petersburg, SpetsLit. [in Russian].
- [2] Bolotnova, T. V., Efanova, A. Yu., & Sherstobitova, A. F. (2015) Rol' vracha obshchej praktiki v profilaktike faktorov riska koronarnogo ateroskleroza [A role of general practitioner is in the prophylaxis of risk of coronal atherosclerosis factors]. *Universitetskaya medicina Urala*, 2–3, 15–18. [in Russian].
- [3] Zubairova, L. D., Mustafin, I. G., & Nabiullina, R. M. (2013) Patogeneticheskie podkhody k issledovaniyu markerov vnoznoznogo tromboza [Pathogenetic approach to venous thrombosis markers examination]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*, 94(5), 685–691. [in Russian].
- [4] Moiseev, S. V. (2013) E'voluciya antitrombotičarnoj terapii: vchera, segodnya i zavtra [Evolution of dual antiplatelet treatment: yesterday, today and tomorrow]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, 22(3), 12–19. [in Russian].
- [5] Yakusevich, V. V., Yakusevich, V. L., & Pozdnyakova, E. M. (2015) Rol' dezagregantov v lechenii stabil'noj stenokardii: ustoyavshijsya vzglyad i nereshennyye problemy [Role of the antiplatelet drugs in treatment of stable angina: common sense and non-resolved issues]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 7(123), 120–126. [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07>
- [6] Redkina, E. A., Tkachenko, N. O., & Gladyshev, V. V. (2016) Marketingoviy doslidzhennia ukrainskoho rynku antyagregantiv [Marketing researches ukrainian market antiplatelet agents]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3–4, 12–15. [in Ukrainian].
- [7] Orlova, T. V. (2014) Sovremennyye rektal'nye, vaginal'nye i uretral'nye lekarstvennyye formy [Modern rectal, vaginal and urethral medicinal forms]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 1, 126–133. [in Russian].
- [8] Simonyan, E. V., Shikova, Yu. V., Likhoded, V. A., Ushakova, V. A., Nozhkina, N. N., Klimantova, M. S., & Yumaguzhina, A. T. (2014) Obosnovaniye sostava i biofarmaceuticheskie issledovaniya suppozitoriev, soderzhashchikh kislotu glutaminovuyu i e'kstrakt propolisa [Ground of composition and biopharmaceutical researches of suppositories, containing acid glutaminic and extract of propolis]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya*, 11(182), 255–257. [in Russian].
- [9] Kuchina, G. K., Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., & Pukhal'skaya, I. A. (2014) Vliyaniye vspomogatel'nykh veshchestv na vysvobozhdaemost' diltiazema iz rektal'nykh suppozitoriev [Influence of excipients on releasing of diltiazem from rectal suppositories]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya*, 18(189), 234–237. [in Russian].
- [10] Hroshovi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. P. (2008) *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii* [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [11] Al Zedan, Fadi, Hladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechyn, I. L. (2011) Rozrobka i biofarmatsevtichni doslidzhennia supozytoriiv z amlodypinom [Development and biopharmaceutical research suppositories with amlodipine]. *Medychna khimiya*, 2(47), 72–75. [in Ukrainian].
- [12] Redkina, Ye., & Tsurpal, A. (2017) Vychennia farmakotekhnolohichnykh kharakterystyk klopidogreliu [Study of pharmacopathological characteristics of clopidogrel]. *Proceedings of the XXI International medical congress of students and young scientists*. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [13] Antypenko, L., Gladysheva, S., & Vasyuk, S. (2016) Development and validation of clopidogrel bisulphate determination in bulk by UV spectrophotometric method. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 3(2), 17–22.



Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів

Л. Л. Давтян¹, А. С. Воронкіна²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Вплив перемінних фармацевтичних факторів на технологічні процеси виробництва (виготовлення) лікарських засобів є надзвичайно важливим. Зважаючи на це, при розробці нового лікарського засобу у вигляді лікарських плівок актуальним є дослідження впливу способів введення діючих речовин на ефективність лікарського засобу.

Мета роботи – раціоналізація способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу розробленого лікарського засобу.

Матеріали та методи. Як експериментальні зразки використовували лікарські плівки, що виготовлені з використанням різних способів введення діючих речовин. Якість зразків оцінювали за антимікробною активністю щодо *Clostridium sporogenes* та *Staphylococcus aureus*, яку визначали за методом дифузії в агар.

Результати. Вивчення антимікробної активності лікарських плівок при різних способах введення діючих речовин показало: спосіб введення метронідазолу у вигляді водного розчину збільшує антимікробну активність плівок на 21,23 %, 16,89 %, 28,59 % відповідно порівняно з плівками аналогічного складу, до яких метронідазол вводили у вигляді суспензії, а решту інгредієнтів – тим самим способом.

Введення хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну гідрохлориду до складу плівкоутворювального розчину в останню чергу разом із розчином метронідазолу збільшує антимікробну активність на 24,67 %, що, можливо, спричинене відсутністю контакту термолабільних інгредієнтів із розчинами плівкоутворювальних речовин, що мають вищу температуру розчинення.

Висновки. Найбільш раціональним є введення метронідазолу до розроблених лікарських плівок у вигляді 0,01 % водного розчину в суміші з розчином хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну гідрохлориду до готового плівкоутворювального розчину в останню чергу.

Оптимизация способа введения действующих веществ в основу лекарственных пленок в зависимости от некоторых переменных факторов

Л. Л. Давтян, А. С. Воронкина

Влияние переменных фармацевтических факторов на технологические процессы производства (изготовления) лекарственных средств невероятно важно. В связи с этим при разработке нового лекарственного средства в виде лекарственных пленок актуальным является исследование влияния способов введения действующих веществ на эффективность лекарственного средства.

Цель работы – рационализация способа введения активных фармацевтических ингредиентов в состав разработанного лекарственного средства.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных образцов использовали лекарственные пленки, которые изготовлены с использованием различных способов введения действующих веществ. Качество образцов оценивали по антимикробной активности против *Clostridium sporogenes* и *Staphylococcus aureus*, которую определяли методом диффузии в агар.

Результаты. Изучение антимикробной активности лекарственных пленок при различных способах введения действующих веществ показало, что способ введения метронидазола в виде водного раствора увеличивает антимикробную активность пленок на 21,23 %, 16,89 %, 28,59 % соответственно по сравнению с пленками аналогичного состава, в которые метронидазол вводили в виде суспензии, а остальные ингредиенты – тем же способом. Введение хлоргексидина биглюконата и глюкозамина гидрохлорида в состав пленкообразующего раствора в последнюю очередь вместе с раствором метронидазола увеличивает антимикробную активность на 24,67 %, что, вероятно, вызвано отсутствием контакта термолабильных ингредиентов с растворами пленкообразующих веществ, имеющих высокую температуру растворения.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123719>

УДК: 615.454:615.076.7
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123719

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 79–82

Ключові слова: метронідазол, хлоргексидину біглюконат, глюкозаміну гідрохлорид.

E-mail: algol2808@gmail.com

Надійшла до редакції: 29.12.2017 // Після доопрацювання: 12.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

Выводы. Наиболее рациональным является введение метронидазола в разработанные лекарственные пленки в виде 0,01 % водного раствора в смеси с раствором хлоргексидина биглюконата и глюкозамина гидрохлорида в готовый пленкообразующий раствор в последнюю очередь.

Ключевые слова: метронидазол, хлоргексидина биглюконат, глюкозамина гидрохлорид.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 79–82

Optimization of the method of active ingredients adding to the base of medicinal films depending on certain variables

L. L. Davtian, A. S. Voronkina

The influence of variables of pharmaceutical factors on the technological processes of drugs manufacturing is incredibly important. Thus, in the development of a new drug in the form of medicinal films, the relevance and necessity of determining the effect of the methods of active substances adding on the effectiveness of the drug was determined.

The aim is rationalization of the method of the active pharmaceutical ingredients adding into the composition of the developed drug.

Materials and methods. As experimental samples we used medicinal films, which were made using various methods of active ingredients adding. The quality of the samples was evaluated by the antimicrobial activity against *Clostridium sporogenes* and *Staphylococcus aureus*, which was determined by the diffusion method in agar.

Results. The study of the antimicrobial activity of medicinal films with various methods of active ingredients adding showed that the adding of metronidazole as an aqueous solution increases the antimicrobial activity of the films by 21.23, 16.89, 28.59 %, respectively, compared with films of similar composition, in which metronidazole was added as a suspension, and the remaining ingredients were added by the same way. The introduction of chlorhexidine bigluconate and glucosamine hydrochloride in the film-forming solution lastly together with the solution of metronidazole increases the antimicrobial activity by 24.67 %, which is probably due to the absence of contact between thermolabile ingredients and solutions of film-forming substances having a high dissolution temperature.

Conclusions. The most rational is adding of metronidazole to the medicinal films in the form of a 0.01 % aqueous solution in a mixture with the chlorhexidine bigluconate and glucosamine hydrochloride solution to the final film-forming solution.

Key words: metronidazole, chlorhexidine, glucosamine hydrochloride.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 79–82

На основі комплексних фізико-механічних, фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень обґрунтували новий склад стоматологічних лікарських плівок із метронідазолом, хлоргексидину біглюконатом і глюкозаміну гідрохлоридом. Для них фізико-механічними, фізико-хімічними та мікроскопічними дослідженнями встановили оптимальний склад основи, котра як плівкоутворювальні речовини містила хітозан та агар-агар [1,2]. Вплив перемінних фармацевтичних факторів на дію лікарських засобів є надзвичайно важливим [3,4,5]. Зважаючи на це, при розробці нового лікарського засобу у вигляді лікарських плівок актуальним і необхідним є дослідження впливу способів введення діючих речовин на ефективність лікарського засобу.

Мета роботи

Встановлення раціонального способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу плівкоутворювального розчину та вивчення впливу деяких перемінних факторів (температура, черговість і спосіб введення речовин) на якість розробленого лікарського засобу.

Матеріали і методи дослідження

Матеріали для дослідження – лікарські плівки на хітозан-агаровій основі, котрі як діючі речовини містили хлоргексидину біглюконат, метронидазол і глюкозаміну

гідрохлорид та були виготовлені з використанням різних технологій введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Після впливу температури хлоргексидин біглюконат ідентифікували спектрофотометричним методом. На спектрі поглинання розчину, що містить хлоргексидину біглюконат, спостерігається плече від 232 до 242 нм і максимум поглинання 253 (± 2) нм.

Оптимальний спосіб введення діючих речовин визначали за антимікробною активністю плівок. Для цього обрали анаеробну (*Cl. sporogenes* ATCC 19404) та аеробну (*St. aureus* ATCC 25923) тест-культури, що мали найвищу чутливість до розроблених плівок за результатами попередніх досліджень [2]. Антимікробну активність визначали диско-дифузійним методом. На поверхню чашки Петрі зі щільним поживним середовищем типу АГВ у кількості 100 мкл вносили та за допомогою стерильного шпателя методом Дригальського втирали інокулюм, що містив приблизно $1,5 \times 10^7$ КУО/см³ за стандартом Мак-Фарланда. На поверхню агару (для *Cl. sporogenes* – в лунки в агарі) викладали попередньо підготовлені зразки плівок у вигляді дисків (діаметр – 6 мм), після чого чашки з *Cl. sporogenes* поміщали в анаеростат за температури 30–35 °С протягом 24 годин, куди додатково вкладали змочений у воді пакет «Анаерокульт А» та індикатор для підтвердження анаеробних умов інкубування. Решту чашок інкубували в термостаті протягом 24 годин за температури 37 °С. Діаметр зон затримки росту вимірювали

штангенциркулем із точністю до 1 мм. Антимікробну активність оцінювали за розміром (у мм) зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка [6].

Результати та їх обговорення

Для приготування плівкової маси розроблено технологію, що передбачає значне коливання температури (від кімнатної до 95 °С). Тому вивчали вплив температури введення діючих речовин на якість одержаного лікарського засобу. Експериментально встановили, що після нагрівання плівкової маси з хлоргексидину біглюконатом до температури розчинення агар-агару (95 °С) на спектрі поглинання розчину відсутнє плече від 232 до 242 нм з максимумом поглинання 253 нм (рис. 1). Тобто аналіз спектра поглинання розчину показує відсутність у ньому хлоргексидину біглюконату після нагрівання.

У розчині глюкозаміну гідрохлориду, за даними фахової літератури [7], уже за 80 °С з'являється додатковий максимум поглинання при 280 нм, що свідчить про утворення продукту деструкції глюкозаміну – гідроксиметилфурфуролу.

Отже, доцільним є введення розчинів глюкозаміну та хлоргексидину біглюконату як термолабільних АФІ до напівостиглого плівкоутворювального розчину (за температури 60 °С), що запобігатиме також утворенню термозворотного гелю агар-агару та руйнуванню діючих речовин.

Вивчали також вплив способу та поетапності введення АФІ на антимікробну активність стоматологічних плівок (табл. 1).

Субстанція хлоргексидину біглюконату – 20 % розчин, а глюкозаміну гідрохлорид – білий порошок, легко розчинний у воді. Тому ці речовини раціонально вводити до складу плівкоутворювальної маси у вигляді

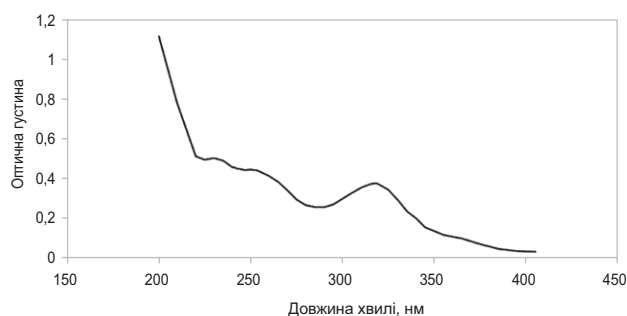


Рис. 1. Спектр поглинання розчину метронідазолу, хлоргексидину та глюкозаміну після нагрівання до 95 °С.

розчинів. Метронідазол малорозчинний у воді, але його використання в обраній концентрації робить можливим введення до складу лікарського засобу як у вигляді 0,01 % розчину, так і у вигляді суспензії. Протягом попередніх досліджень вивчено та доведено оптимальність введення метронідазолу у вигляді суспензії з гліцерином порівняно з суспензією з водою [8,9]. Зважаючи на це, метронідазол вводили у вигляді водного розчину або суспензії з гліцерином, хлоргексидин та глюкозамін – у вигляді водних розчинів у різному порядку (табл. 1).

Концентрації АФІ у плівках відповідали розробленому складу [2]. Як препарати порівняння застосовували референтні плівки «Диплен-Дента М» (зразок 8) та «Диплен Дента Х» (зразок 9) (табл. 1).

Вивчення антимікробної активності стоматологічних плівок при різних способах введення АФІ показало: під час введення метронідазолу у вигляді 0,01 % водного розчину антимікробна активність стоматологічних плівок становила від 22,00 ± 2,00 (зразок 1) до 25,67 ± 0,88 (зразок 5), а під час введення метронідазолу у вигляді суспензії з гліцерином антимікробна активність була від

Таблиця 1. Вплив способу введення метронідазолу на антимікробну активність стоматологічних плівок

№ зразка	Спосіб введення АФІ	Діаметри зон затримки росту тест-культур (мм)	
		<i>Cl. sporogenes</i>	<i>St. aureus</i>
1	Суміш водних розчинів метронідазолу, хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну – в суспензію хітозану	22,00 ± 2,00	18,33 ± 1,15
2	Метронідазол – у вигляді суспензії з гліцерином, водні розчини хлоргексидину та глюкозаміну – разом із метронідазолом у суспензію хітозану	17,33 ± 0,67	18,00 ± 1,00
3	Розчин метронідазолу – до суспензії хітозану, розчини хлоргексидину та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	23,67 ± 1,33	22,00 ± 2,00
4	Метронідазол у вигляді суспензії з гліцерином – до суспензії хітозану, розчини хлоргексидину та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	19,67 ± 1,20	21,33 ± 0,33
5	Суміш водних розчинів метронідазолу, хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	25,67 ± 0,88	24,33 ± 0,33
6	Метронідазол у вигляді суспензії з гліцерином разом із розчинами хлоргексидину та глюкозаміну – в останню чергу до плівкоутворювального розчину	18,33 ± 1,15	22,67 ± 0,56
7	Плівки плацебо	6,67 ± 0,33	10,00 ± 1,00
8	«Диплен-Дента М»	17,33 ± 0,33	–
9	«Диплен-Дента Х»	8,33 ± 0,33	24,33 ± 0,56

17,33 ± 0,67 (зразок 2) до 19,67 ± 1,20 (зразок 4). Тобто залежно від способу введення решти АФІ спосіб введення метронідазолу у вигляді водного розчину збільшує антимікробну активність плівок на 21,23 %, 16,89 %, 28,59 % відповідно порівняно з плівками аналогічного складу, до яких решта АФІ вводилась тим самим способом.

Зміна способу введення хлоргексидину біглюконату та глюкозаміну до складу плівкоутворювального розчину зі змішування з суспензією хітозану (зразки 1 та 2) на додавання до плівкоутворювального розчину в останню чергу збільшує антимікробну активність на 16,7 % та 15,6 %, якщо метронідазол вводити окремо від решти АФІ в першу чергу у вигляді розчину (зразок 3) або суспензії (зразок 4); на 24,67 % та 20,60 %, якщо метронідазол вводити разом із рештою АФІ в останню чергу у вигляді розчину (зразок 5) і суспензії (зразок 6) відповідно. Вірогідно, такий результат спричинений контактом розчинів термолабільних АФІ з розчином агар-агару, що має вищу температуру порівняно із сумішшю розчинів гелеутворювальних полімерів.

Висновки

1. Зважаючи на результати визначення антимікробної активності стоматологічних плівок за різних способів введення АФІ, найбільш раціональним є введення метронідазолу до стоматологічної плівки у вигляді 0,01 % водного розчину в суміші з розчином хлоргексидину та глюкозаміну до готового плівкоутворювального розчину в останню чергу. Плівка, що приготована в такий спосіб, показала високу антимікробну активність до обох штамів мікроорганізмів, які обрали для дослідження.

2. Результати досліджень дають можливість розробити раціональні технології виробництва (виготовлення) опрацьованих лікарських плівок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної технології і біофармації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Воронкіна А. С., канд. фарм. наук, асистент, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической технологии и биофармации, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.
Воронкина А. С., канд. фарм. наук, ассистент, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Davtyan L. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Voronkina A. S., PhD, Teaching Assistant, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- [1] Davtyan L. The study of properties of the matrix for periodontal films based on Metronidazole, Chlorhexidine and Glucosamine / L. Davtyan, A. Voronkina // *Int. J. PharmTech Res.* – 2016. – Vol. 9. – №2. – P. 9–12.
- [2] Дослідження антимікробних властивостей пародонтальних плівок комбінованого складу / К.С. Мурланова, В.П. Широбоков, І.В. Ніженковська та ін. // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* – 2016. – №3. – С. 68–74.
- [3] Impact of physiological, physicochemical and biopharmaceutical factors in absorption and metabolism mechanisms on the drug oral bioavailability of rats and humans / S. Hurst, C.M. Loi, J. Brodfuehrer, A. El-Kattan // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2007. – №3. – С. 469–489.
- [4] Ashford M. Assessment of biopharmaceutical properties / M. Ashford // *Pharmaceutics: the science of dosage form design* / M. Aulton. – 2nd ed. – London : Churchill Livingstone, 2002. – P. 253–273.
- [5] Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для фармацевт. ф-тів мед. ВНЗ IV рівня акредитації / за ред. І.М. Перцева. – вид. 2-ге, перероб. та доп. – Вінниця : Нова Кн., 2007. – 728 с.
- [6] Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 р. №167. – К. : МОЗ України, 2007. – 70 с.
- [7] Ващенко Е.С. Сравнительное изучение стабильности глюкозамина гидрохлорида и глюкозамина сульфата / Е.С. Ващенко // *Разработка, исследования и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 221–223.
- [8] Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи препарату / А.О. Дроздова, Ю.П. Поліщук, Л.Л. Давтян та ін. // *Військова медицина України.* – 2012. – №4. – С. 61–63.
- [9] Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії : навчальний посібник / під ред. Р.С. Коритнюк. – К. : Основа, 2005. – 90 с.

References

- [1] Davtyan, L., & Voronkina, A. (2016). The study of properties of the matrix for periodontal films based on Metronidazole, Chlorhexidine and Glucosamine. *Int. J. PharmTech Res.*, 9(2), 9–12.
- [2] Murlanova, K. S., Shirobokov, V. P., Nizhenkovska, I. V., Voronkina, A. S., Nastenko, V. B., Davtian, L. L., & Osypchuk, N. O. (2016). Doclidzhennia antymikrobnnykh vlastyvoestey parodontalnykh plivok kombinovanoho skladu [Microbiological evaluations of periodontal films containing a combination of pharmaceutical active compounds]. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*, 3(96), 68–74. [in Ukrainian].
- [3] Hurst, S., Loi, C. M., Brodfuehrer, J. & El-Kattan, A. (2007) Impact of physiological, physicochemical and biopharmaceutical factors in absorption and metabolism mechanisms on the drug oral bioavailability of rats and humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 3(4), 469–89. doi: 10.1517/17425225.3.4.469.
- [4] Ashford, M. (2002) Assessment of biopharmaceutical properties. M. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. London: Churchill Livingstone, (P. 253–273).
- [5] Pertsev, I. M. (Ed). (2007) *Farmatsevychni ta medyko-biologichni aspekty likiv* [Pharmaceutical and medical and biological aspects of medicine]. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].
- [6] Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakteryalnykh preparativ» vid 05 kvitnia 2007 roku №167 [On Approval of Methodical Instructions «Definition of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs» from April, 5, 2007, №167]. Kyiv [in Ukrainian].
- [7] Vashenko, E. S. (2008) Sravnitel'noe izuchenie stabil'nosti glyukozamina gidrokhlorida i glyukozamina sulfata [Comparative study of the stability of glucosamine hydrochloride and glucosamine sulfate]. *Razrabotka, issledovaniya i marketing novoy farmaceuticheskoy produkcii*. Pyatigorsk, (Vol. 63), 221–223. [in Russian].
- [8] Drozdova, A. O., Polishchuk, Yu. P. & Davtian, L. L., et al. (2012) Tekhnologichni sposib vvedennia diiuchykh rehovyn do osnovy preparatu [Technological way of adding of active ingredients to the drug's base]. *Viiskova medytsyna Ukrainy*, 4, 61–63. [in Ukrainian].
- [9] Korytniuk, R. S. (2005) *Tekhnologia ta biofarmatsevychni aspekty likarskykh plivok antymikrobnnoi dii* [Technology and Biopharmaceutical Aspects of Medicinal Films of Antimicrobial Action]. Kyiv: Osnova [in Ukrainian].



Методологічне обґрунтування професійних функцій Уповноважених осіб аптечних і лікувально-профілактичних закладів

Н. О. Ветютнева, С. Г. Убогов, Л. О. Федорова

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

Мета роботи – змістовий аналіз і методологічне обґрунтування професійних функцій Уповноважених осіб (УО), відповідальних за забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) в аптечних і лікувально-профілактичних закладах.

Матеріали та методи. Використано методи дослідження: системного та порівняльного аналізу, узагальнення, систематизації, графічного моделювання, спостереження. Матеріали дослідження: нормативно-правові акти, нормативні документи, рекомендації міжнародних організацій; інформація гуртових і роздрібних фармацевтичних підприємств, закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), а саме аптечних (АЗ) і лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), фахових громадських організацій, розміщена на офіційних веб-сайтах і зібрана у процесі безпосереднього спостереження.

Результати. Обговорено кадрово-кваліфікаційні аспекти професійної діяльності УО АЗ і ЛПЗ. На підставі аналізу сучасної нормативно-правової бази сформовано загальний перелік професійних функцій УО ЗОЗ. Здійснено змістовий аналіз і порівняння кількості функцій УО, що виконуються в ЗОЗ різного типу. Розглянуто нові функції УО ЗОЗ. Обґрунтовано управлінський характер професійних функцій УО та доцільність їх доповнення лідерськими функціями. На основі міжнародних стандартів управління, вимог GPP і GPEP здійснено систематизацію функцій УО ЗОЗ на групи та підгрупи.

Висновки. Виконано узагальнення та систематизацію професійних функцій УО ЗОЗ на п'ять класифікаційних груп функцій: лідерські, планувальні, організаційні, контрольні та інформаційні, з них найбільша частина виконується на рівні гуртових фармацевтичних підприємств (79 %) і має організаційний характер (33,5 %). Обґрунтовано доцільність включення до переліку професійних функцій УО ЗОЗ консультативної та інформаційно-просвітницької функції, а також групи лідерських функцій, що охоплюють цільові, соціально-етичні та психологічні аспекти її професійної діяльності. Здійснено структурування професійних функцій УО ЗОЗ у вигляді дерева функцій, що є основою для розробки типових процесних моделей системи забезпечення якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ.

Методологическое обоснование профессиональных функций Уполномоченных лиц аптечных и лечебно-профилактических учреждений

Н. А. Ветютнева, С. Г. Убогов, Л. А. Федорова

Цель работы – содержательный анализ и методологическое обоснование профессиональных функций Уполномоченных лиц (УЛ), ответственных за обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) в аптечных и лечебно-профилактических учреждениях.

Материалы и методы. Использованы методы исследования: системного и сравнительного анализа, обобщения, систематизации, графического моделирования, наблюдения. Материалы исследования: нормативно-правовые акты, нормативные документы, рекомендации международных организаций; информация оптовых и розничных фармацевтических предприятий, учреждений здравоохранения (УЗ), а именно аптечных (АУ) и лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), профессиональных общественных организаций, размещенная на официальных сайтах и собранная в процессе непосредственного наблюдения.

Результаты. Обсуждены кадрово-квалификационные аспекты профессиональной деятельности УЛ АУ и ЛПУ. На основе анализа современной нормативно-правовой базы сформирован общий перечень профессиональных функций УЛ УЗ. Осуществлен содержательный анализ и сравнение количества функций УЛ, выполняемых в УЗ различного типа. Рассмотрены новые функции УЛ УЗ. Обоснован управленческий характер профессиональных функций УЛ УЗ и целесообразность их дополнения лидерскими функциями. На основе международных стандартов управления, требований GPP и GPEP осуществлена систематизация функций УЛ УЗ на группы и подгруппы.

Выводы. Осуществлены обобщение и систематизация профессиональных функций УЛ УЗ на пять классификационных групп функций: лидерские, планировочные, организационные, контрольные и информационные, из которых большая часть выполняется на уровне оптовых фармацевтических предприятий (79 %) и имеет организационный характер (33,5 %). Обоснована целесообразность включения в перечень профессиональных функций УЛ УЗ консультативной и информационно-просветительской

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123723>

УДК: 615.014.8:615.07
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123723

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 83–90

Ключові слова: лікарські засоби, забезпечення якості, Уповноважена особа, професійна компетентність, аптека, лікувально-профілактичний заклад.

E-mail: standpharm@nmapo.edu.ua, ubogov@ukr.net

Надійшла до редакції: 22.12.2017 // Після доопрацювання: 10.01.2018 // Прийнято до друку: 11.01.2018

функции, а также группы лидерских функций, охватывающих целевые, социально-этические и психологические аспекты его профессиональной деятельности. Осуществлено структурирование профессиональных функций УЛ УЗ в виде дерева функций, служащего основой для разработки типовых процессных моделей системы обеспечения качества ЛС в АУ и ЛПУ.

Ключевые слова: лекарственные средства, обеспечение качества, Уполномоченное лицо, профессиональная компетентность, аптека, лечебно-профилактическое учреждение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 83–90

Methodological substantiation of the professional functions of Responsible persons of pharmaceutical and hospital institutions

N. O. Vetutneva, S. H. Ubohov, L. O. Fedorova

The aim of the work is the content analysis and methodological justification of the professional functions of the Responsible persons for quality assurance of medicines in pharmaceutical and hospital institutions.

Materials and methods. The following research methods were used: system and comparative analysis, generalization, systematization, graphic modeling, observation. Research materials: normative legal acts, normative documents, recommendations of international organizations, information of wholesale and retail pharmaceutical companies, pharmaceutical and hospital institutions, professional non-governmental organizations, placed on official web-sites and collected in the process of direct observation.

Results. The personnel and qualification aspects of professional activity of Responsible persons of pharmaceutical and hospital institutions were discussed. On the basis of analysis of the modern legal and regulatory framework, a general list of professional functions of the Responsible persons of health care institutions had been formed. The content analysis and comparison of the number of the functions of Responsible persons performed in health care institutions of different types is carried out. The new functions of the Responsible persons of health care institutions are considered. The managerial nature of the professional functions of the Responsible persons and the expediency of their complementing with the leadership functions are substantiated. On the basis of international management standards, requirements of GPP and GPEP, systematization of the functions of the Responsible persons of health care institutions in the groups and subgroups was performed.

Conclusions. The generalization and systematization of the professional functions of the Responsible persons of health care institutions had been carried out for five classification groups of functions, namely: leadership, planning, organizational, control and information, of which the largest part is carried out at the level of wholesale pharmaceutical enterprises (79 %) and has organizational character (33.5 %). The expediency of inclusion in the list of professional functions of the Responsible person of a consultative and enlightenment function and a group of leadership functions covering the target, socio-ethical and psychological aspects of his professional activity is substantiated. Professional functions of the Responsible persons are structured in the form of a tree of functions, which is the basis for the development of typical process models of the quality assurance system of medicines in pharmaceutical and hospital institutions.

Key words: medicines, quality control, Responsible person, professional competence, pharmacy, hospital institution.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 83–90

Уповноважена особа (УО) є центральною ланкою в системі забезпечення якості лікарських засобів (СЗЯ ЛЗ) на етапах їхньої реалізації та медичного застосування, що є особливістю національного фармацевтичного сектора, який характеризується доволі розгалуженою і неоднорідною мережею постачальників, дистриб'юторів та аптек, залучених до ланцюга постачання ЛЗ. Саме це, а також низка інших чинників, стали підставою для введення у вітчизняних аптечних і лікувально-профілактичних закладах інституту УО, відповідальних за впровадження та ефективне функціонування СЗЯ ЛЗ. Основною складовою професійної компетенції УО є функції, що цей фахівець повинен реалізовувати у своїй діяльності. Відповідно, показниками професійної компетенції УО є знання, вміння та навички, адекватні функціям, які вона виконує.

Мета роботи

Змістовий аналіз і методологічне обґрунтування професійних функцій Уповноважених осіб, відповідальних за забезпечення якості лікарських засобів в аптечних і лікувально-профілактичних закладах.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали методи дослідження: системного, порівняльного аналізу, узагальнення, систематизації, графічного моделювання, спостереження.

Як матеріали дослідження використовували нормативно-правові акти (НПА), нормативні документи (НД), зокрема стандарти належних практик (G x P); рекомендації міжнародних профільних організацій у галузі фармацевтичної практики (ВООЗ, МФФ); інформацію гуртових і роздрібних фармацевтичних підприємств, закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), а саме аптечних закладів (АЗ), лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) і фахових громадських організацій (Чернігівської, Запорізької, Дніпропетровської, Тернопільської областей), розміщену на офіційних веб-сайтах і зібрану у процесі безпосереднього спостереження.

Результати та їх обговорення

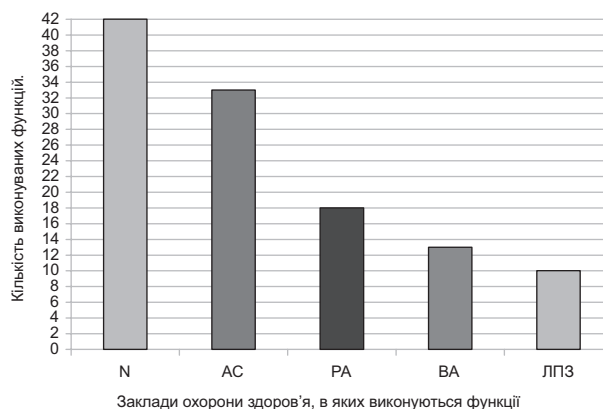
Незважаючи на високий професійний статус УО, в переліку посад фармацевтичних працівників посада «Уповноважена особа» відсутня. Так, на рівні окремого

АЗ (аптечного складу, аптеки) функції УО, як правило, виконує завідувач або заступник завідувача цього закладу. Крім того, в останні роки спостерігається тенденція до створення у великих гуртових і роздрібних фармацевтичних компаніях окремих відділів (департаментів) якості, співробітники яких виконують обов'язки УО. В ряді компаній керівник такого відділу є заступником керівника компанії з якості. У ЛПЗ згідно з вимогами НПА обов'язки УО може виконувати головна чи старша медична сестра або, за наявності у штаті, провізор чи фармацевт [4]. В умовах підвищення вимог до забезпечення якості та безпеки ЛЗ здається доцільним, щоб в організаційній структурі кожного ЛПЗ, в якому використовуються та зберігаються ЛЗ, був передбачений фармацевтичний підрозділ (відділ/служба/центр), до структури якого, залежно від рівня ЛПЗ, можуть входити аптека, відділення клінічних провізорів, склад зберігання ЛЗ і медичних виробів тощо. В ряді вітчизняних ЛПЗ (республіканського, обласного рівнів) уже створено фармацевтичні підрозділи, на які покладено доволі широке коло завдань, зокрема щодо забезпечення якості ЛЗ на етапі їх зберігання та застосування в лікувальних відділеннях. У деяких ЛПЗ керівник фармацевтичного підрозділу входить до складу заступників головного лікаря, що є заслуженим визнанням важливості фармацевтичних питань, зокрема пов'язаних із забезпеченням якості й безпеки ЛЗ. Відповідно, функції УО в ЛПЗ повинен виконувати керівник або один із найбільш компетентних фахівців цього підрозділу. Своєю чергою, на нашу думку, виконання обов'язків УО медичними сестрами, які не мають достатньої компетентності з фармацевтичних питань, містить у собі суттєві ризики для якості ЛЗ і, відповідно, здоров'я та життя пацієнтів.

Аналіз сучасної нормативно-правової бази дав змогу визначити 12 основних НПА і НД, що безпосередньо стосуються питань професійної діяльності УО в АЗ і ЛПЗ (далі – ЗОЗ). На підставі узагальнення та систематизації положень, що прописані у відзначених документах, сформувавши загальний перелік професійних функцій УО (загалом включає 42 функції), що виконуються в ЗОЗ на сучасному етапі (табл. 1).

Порівняння кількості функцій УО, що виконуються в ЗОЗ різного типу, показало таке співвідношення: на підприємствах, що здійснюють гуртову реалізацію ЛЗ через аптечні склади, виконуються 33 функції, що становить 79 % від загальної кількості функцій УО; на підприємствах, що здійснюють роздрібну реалізацію ЛЗ через аптеки, – 18 функцій (43 %); в аптеках, що здійснюють виготовлення (виробництво) ЛЗ, – 13 функцій (31 %); в ЛПЗ – 10 функцій (24 %) (рис. 1). Спільними для всіх типів ЗОЗ є 7 функцій УО (17 %), для аптечних складів і аптек – 22 функції (52 %). Певні функції є специфічними для конкретного типу ЗОЗ: 11 функцій (26 %) виконуються лише на аптечних складах, 5 функцій (12 %) – у виробничих аптеках, 3 функції (7 %) – у ЛПЗ.

Найбільша кількість професійних функцій УО виконується на рівні підприємств, що здійснюють гуртову



де N: загальний перелік функцій Уповноважених осіб, що виконуються на етапах реалізації та медичного застосування лікарських засобів; АС: аптечні склади, що здійснюють оптову реалізацію лікарських засобів; РА: аптеки, що здійснюють роздрібну реалізацію лікарських засобів; ВА: аптеки, що здійснюють виготовлення (виробництво) лікарських засобів; ЛПЗ: лікувально-профілактичні заклади, в яких використовуються та зберігаються лікарські засоби.

Рис. 1. Порівняння кількостей професійних функцій Уповноважених осіб, що виконуються в закладах охорони здоров'я різного типу.

реалізацію ЛЗ. Це пов'язано з імплементацією вимог національної Настанови з GDP, гармонізованої з вимогами GDP ЄС, у ліцензійні умови провадження відповідного виду діяльності (з 2011 р.) [1]. Із впровадженням вимог GPP на вітчизняних підприємствах, що здійснюють роздрібну реалізацію ЛЗ, зазначене співвідношення буде змінюватися. Так, у 2013 р. наказом МОЗ у статусі рекомендацій і основи для розроблення майбутнього національного стандарту ухвалено спільний документ МФФ/ВООЗ з GPP, окремі вимоги якого вже імплементовані в НПА і НД, що регламентують питання забезпечення якості ЛЗ на етапах аптечного виготовлення та роздрібною реалізації [7]. Слід зауважити, що зазначений документ із GPP не містить вказівки щодо необхідності призначення УО в аптеках. Така вимога відсутня в документах ЄС. Але чимала частина заходів, що мають бути вжиті на рівні аптек згідно з GPP, безпосередньо стосуються питань забезпечення якості ЛЗ. Тому введення інституту УО у вітчизняних аптеках (з 2001 р.) і ЛПЗ (із 2003 р.) стало суттєвим прогресом у напрямі побудови національної СЗЯ ЛЗ [4–6]. Ще одним важливим кроком у цьому плані стало включення у 2003 р. до кола обов'язків УО ЛПЗ функції фармаконагляду, що з 2015 р. повинен здійснюватися відповідно до вимог GVP [2,4]. У 2012 р. ця функція також покладена на аптеки, що здійснюють виготовлення (виробництво) ЛЗ, а в 2013 р. – на аптеки, що здійснюють роздрібну реалізацію ЛЗ [3,5]. У чинних НПА та НД не зазначено, що саме УО несуть відповідальність за здійснення фармаконагляду в аптеках. Однак, на нашу думку, включення цієї функції до переліку обов'язків УО сприятиме побудові ефективних СЗЯ ЛЗ в аптеках та аптечних мережах.

Аналіз переліку функцій УО ЗОЗ показує суттєве розширення та підвищення рівня професійних компетенцій, які мають опанувати ці фахівці на сучасному етапі,

Таблиця 1. Перелік професійних функцій Уповноважених осіб закладів охорони здоров'я

№ з/п	Професійні функції Уповноважених осіб закладів охорони здоров'я
I. ЛІДЕРСЬКІ ФУНКЦІЇ*	
Цільові функції	
1	1.1. Участь у формуванні політики та цілей у сфері якості й забезпечення впровадження результативної СЗЯ ЛЗ у процеси управління закладом.
2	1.2. Інтеграція та скеровування персоналу на досягнення цілей у сфері якості та здійснення особистого внеску в результативність СЗЯ ЛЗ.
3	1.3. Сприяння використанню інноваційного та ризик-орієнтованого мислення в персоналу, який залучений до впровадження, підтримки СЗЯ ЛЗ
Соціально-етичні функції	
4	1.4. Сприяння формуванню соціально та екологічно відповідального, споживач-орієнтованого мислення в персоналу, діяльність якого може вплинути на якість і безпеку ЛЗ.
5	1.5. Забезпечення створення належних, безпечних і здорових умов праці для персоналу, що залучений до діяльності щодо контролю та забезпечення якості ЛЗ.
6	1.6. Моніторинг та забезпечення дотримання етичних норм персоналом, діяльність якого може вплинути на якість і безпеку ЛЗ.
Психологічні функції	
7	1.7. Мотивування персоналу, діяльність якого може вплинути на якість і безпеку ЛЗ, до кращого виконання своїх обов'язків і професійного розвитку.
8	1.8. Сприяння підтриманню належного психологічного стану персоналу, діяльність якого може вплинути на якість і безпеку ЛЗ.
II. ПЛАНУВАЛЬНІ ФУНКЦІЇ	
Проектувальні функції	
9	2.1. Визначення та регламентація процесів СЗЯ ЛЗ, а також призначення відповідальних за виконання цих процесів.
10	2.2. Визначення показників функціональності процесів СЗЯ ЛЗ, що можуть бути використані для контролю їхньої ефективності.
Інструктивно-планові функції	
11	2.3. Розробка Наставни з якості, стандартних операційних процедур (СОП/СРМ), інструкцій, методик, що стосуються СЗЯ ЛЗ.
12	2.4. Складання плану термінових дій для відкликання та вилучення з обігу ЛЗ, стосовно яких відомо або є підозра щодо неналежної якості.
III. ОРГАНІЗАЦІЙНІ ФУНКЦІЇ	
Забезпечувальні функції	
13	3.1. Забезпечення дотримання вимог до працівників, приміщень, обладнання, документації, АФІ та допоміжних речовин, упакування, технологічного процесу, що можуть вплинути на якість ЛЗ.
14	3.2. Забезпечення справності й точності всіх засобів вимірювальної техніки шляхом регулярної метрологічної повірки.
15	3.3. Забезпечення наявності ДФУ, технологічних інструкцій та інших НПА та НД, що регламентують виробництво (виготовлення) та контроль якості ЛЗ.
16	3.4. Забезпечення належного управління дозвільною діяльністю, точності та якості протоколів.
17	3.5. Забезпечення дотримання всіх додаткових вимог, що висуває чинне законодавство стосовно певних груп ЛЗ (наркотичних і психотропних ЛЗ; ЛЗ, одержуваних з донорської крові або плазми; біологічних ЛЗ; радіофармацевтичних препаратів).
Координаційно-узгоджувальні функції	
18	3.6. Забезпечення процедури затвердження постачальників та одержувачів (клієнтів) ЛЗ.
19	3.7. Забезпечення ефективного розгляду рекламацій на виготовлені та реалізовані ЛЗ.
20	3.8. Координування та швидке виконання будь-якої операції з відкликання ЛЗ.
21	3.9. Погодження будь-яких субдоговірних робіт, що можуть вплинути на GDP.
Коригувально-запобіжні функції	
22	3.10. Здійснення контролю змін і необхідних коригувальних, запобіжних дій (CAPA) відповідно до принципів управління ризиками для якості.
23	3.11. У разі необхідності вилучення з обігу ЛЗ та помещення в карантинну зону, окремо від іншої продукції.
Виконавчо-розпорядчі функції	
24	3.12. Вжиття заходів, що зазначені в рішеннях Держлікслужби.

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Професійні функції Уповноважених осіб закладів охорони здоров'я
25	3.13. Ухвалення рішень щодо остаточного розташування повернутих, непридатних, відкликаних або фальсифікованих ЛЗ. Схвалення будь-якого повернення до дозволеного для продажу запасу.
26	3.14. Передача неякісних ЛЗ для утилізації або знешкодження до суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження діяльності у сфері поводження з небезпечними відходами (безпосередньо або через постачальників).
IV. КОНТРОЛЬНІ ФУНКЦІЇ	
Моніторингові функції	
27	4.1. Постійний моніторинг СЗЯ ЛЗ із метою підтвердження її ефективності, в тому числі регулярне проведення самоінспекцій (внутрішнього аудиту) та періодичне проведення зовнішнього аудиту.
28	4.2. Забезпечення постадійного контролю виробництва (виготовлення) ЛЗ в аптеках відповідно до технологічної інструкції.
29	4.3. Перевірка наявності ЛЗ, обіг яких заборонений в Україні; ЛЗ, незареєстрованих в Україні та термін придатності яких минув.
30	4.4. Перевірка наявності та вилучення у ЛПЗ неякісних і фальсифікованих, незареєстрованих ЛЗ згідно з інформацією Держлікслужби або її територіальних органів.
31	4.5. Постійний моніторинг і перевірка дотримання умов зберігання ЛЗ відповідно до вимог інструкції для медичного застосування ЛЗ.
Аналітично-контрольні функції	
32	4.6. Здійснення вхідного (документального, візуального) контролю якості готових ЛЗ, що надходять від постачальників.
33	4.7. Здійснення вхідного (документального, візуального, органолептичного) контролю якості АФІ, ЛРС, допоміжних речовин, пакувальних матеріалів, що надходять до аптеки та призначені для виготовлення ЛЗ.
34	4.8. Забезпечення всіх видів внутрішньоаптечного контролю якості вироблених (виготовлених) ЛЗ.
35	4.9. У разі виникнення сумніву щодо якості ЛЗ відбір зразків ЛЗ і направлення їх до територіального органу Держлікслужби для лабораторних досліджень якості.
Дозвільні функції	
36	4.10. Оформлення висновку вхідного контролю якості ЛЗ, що надійшли від постачальника, та надання дозволу або заборони на реалізацію (застосування) одержаних серій ЛЗ, передача цих ЛЗ для реалізації (зберігання) в аптечному закладі або застосування у відділенні ЛПЗ.
37	4.11. Надання дозволу на відпуск ЛЗ суб'єктам господарювання.
38	4.12. Надання дозволу на відпуск ЛЗ до структурних підрозділів або інших місць провадження господарської діяльності.
V. ІНФОРМАЦІЙНІ ФУНКЦІЇ	
Облікові функції	
39	5.1. Ведення реєстру ЛЗ, що надходять від постачальників, щоб мати змогу відстежити джерело одержання кожної серії фальсифікованих, неякісних і незареєстрованих ЛЗ.
40	5.2. Ведення реєстру ЛЗ, які реалізовані аптечним складом, щоб мати змогу відкликати виявлені серії фальсифікованих, неякісних і незареєстрованих ЛЗ.
41	5.3. Термінове формування реєстрів руху ЛЗ на виконання запитів Держлікслужби.
42	5.4. Ведення обліку рішень (повідомлень, приписів) Держлікслужби та її територіальних органів.
43	5.5. Зберігання протягом трьох років документів, що підтверджують закупівлю, зберігання, транспортування, торгівлю, знищення або утилізацію ЛЗ.
44	5.6. Зберігання протоколів щодо делегування будь-яких обов'язків.
Комунікативні функції	
45	5.7. У разі негативного результату вхідного контролю якості ЛЗ складання акту про виявлені дефекти та подання його копії до територіального органу Держлікслужби (у 10-денний строк).
46	5.8. Надання територіальному органу Держлікслужби інформації про виявлені неякісні ЛЗ; ЛЗ, щодо яких виникла підозра у фальсифікації; фальсифіковані та незареєстровані ЛЗ; інші дефекти чи невідповідності.
47	5.9. Надання уповноваженому органу повідомлень про виявлені побічні реакції/дії або загибель людей при застосуванні серії ЛЗ. Систематизація повідомлень про подібні випадки.
48	5.10. Надання територіальному органу Держлікслужби інформації про передачу неякісних ЛЗ на утилізацію або знешкодження за встановленою формою.
Навчально-консультативні функції	
49	5.11. Забезпечення впровадження, функціонування початкової та подальшої програм навчання персоналу з питань забезпечення якості ЛЗ.
50	5.12. Забезпечення надання відвідувачам аптек консультативної допомоги щодо заповнення карти-повідомлення на сайті уповноваженого органу під час отримання інформації про випадки побічних реакцій або відсутності ефективності ЛЗ.

*: відзначені дев'ять функцій (лідерські та інформаційно-просвітницька) пропонуються для включення до переліку функцій УО ЗОЗ (див. нижче).

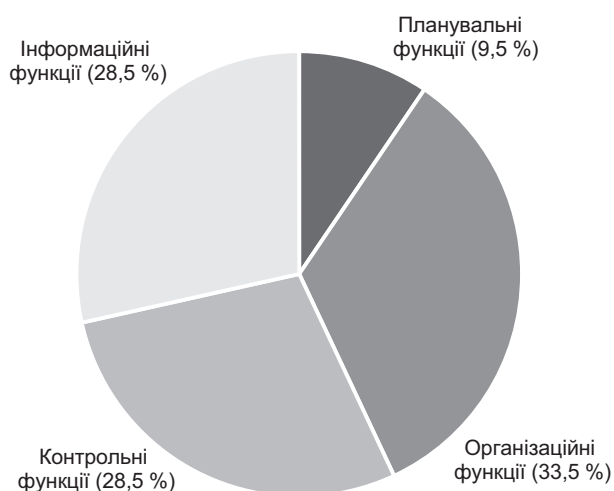


Рис. 2. Розподіл професійних функцій Уповноважених осіб закладів охорони здоров'я за різними класифікаційними групами.

що пов'язано з процесом гармонізації та регулярного оновлення (актуалізації) національного законодавства, стандартів у сфері якості ЛЗ відповідно до європейських і міжнародних вимог. Зокрема, УО має опанувати такі нові компетенції, як проектування, впровадження та підтримка системи якості; управління ризиками для якості ЛЗ; оцінювання та вибір постачальників ЛЗ; організація рекламційної роботи щодо якості ЛЗ; проведення самоінспекцій (внутрішнього аудиту); здійснення фармаконадзора; надання консультативної допомоги пацієнтам щодо якості та безпеки ЛЗ; розроблення та проведення програм навчання з питань забезпечення якості ЛЗ тощо. Це робить ще більш актуальною пропозицію, яку ми неодноразово озвучували протягом останніх 15 років, щодо необхідності введення в АЗ і ЛПЗ окремої посади «Уповноважена особа з якості ЛЗ» або еквівалентної посади (провізор з якості, фахівець з якості ЛЗ). Цю посаду має обіймати особа з вищою фармацевтичною освітою, належним досвідом роботи та додатковою підготовкою на циклах підвищення кваліфікації в системі післядипломної освіти.

Суттєвою класифікаційною ознакою розподілу професійних функцій є їхній зміст і характер. УО є керівним (ключовим) персоналом підприємства (закладу). Відповідно, професійні функції УО належать до сфери управління (менеджменту). У рамках цього порівняли функції УО з основними функціями менеджменту, управління якістю та фармацевтичної діяльності. Змістовий аналіз професійних функцій УО показав, що за змістом і характером вони відповідають таким загальним функціям менеджменту (за А. Файолем), як планування, організація, контроль, координація, облік та аналіз. Функції УО також відповідають змісту заходів, що виконуються в рамках Циклу Шухарта–Демінга (PDCA – плануй – виконуй – перевіряй – коригуй), – однієї з найбільш популярних методологій управління якістю, що впроваджена в міжнародні стандарти ISO 9001, ISO

14001, OHSAS 18001 [8]. Значною мірою функції УО відповідають основним функціям фармацевтичного працівника, що визначені в рекомендаціях ВООЗ/МФФ із GPER і посібнику «Розвиток фармацевтичної практики: фокус на пацієнта» [9,10]. Такими функціями є надання якісної фармацевтичної допомоги пацієнтам; оцінювання інформації та ухвалення оптимальних рішень; комунікація з пацієнтами, колегами, лікарями і громадськістю; ефективне управління персоналом та ресурсами; безперервне навчання, опанування принципами самонавчання та самостійного оновлення власних знань і навичок; передача знань молодшим колегам, пацієнтам, іншим працівникам охорони здоров'я, громадськістю; лідерська місія в забезпеченні добробуту пацієнтів і суспільства; ефективне користування професійною та науковою інформацією.

Грунтуючись на наведених класифікаціях, пропонуємо систематизувати професійні функції УО ЗОЗ на чотири групи функцій, кожна з них поділяється на відповідні підгрупи: планувальні (проектувальні, інструктивно-планові); організаційні (забезпечувальні, координаційно-узгоджувальні, коригувально-запобіжні, виконавчо-розпорядчі); контрольні (моніторингові, аналітично-контрольні, дозвільні); інформаційні (облікові, комунікативні, навчально-консультативні). Порівняння обсягу функцій УО, що належать до різних класифікаційних груп, показало таке співвідношення: планувальні – 4 функції, що становить 9,5 % від загальної кількості функцій УО; організаційні – 14 функцій (33,5 %); контрольні – 12 функцій (28,5 %), інформаційні – 12 функцій (28,5 %) (рис. 2).

Вивчення функцій УО показує, що вони, незважаючи на управлінську спрямованість, мають переважно технократичний характер і мало враховують людський чинник. Враховуючи світову тенденцію щодо розвитку особистісно-орієнтованого лідерства в менеджменті, а також вимоги міжнародних стандартів управління ISO 9001, SA 8000, ISO 14001, OHSAS 18001, GPER, Етичного кодексу фармацевтичних працівників, на нашу думку, доцільно включити до переліку професійних функцій УО групу лідерських функцій (включає 8 функцій), що виконуватимуться у сфері забезпечення якості ЛЗ у рамках делегованих їй вищим керівництвом повноважень. Найбільше лідерські функції будуть реалізовуватися на великих гуртових і роздрібних фармацевтичних компаніях, в яких передбачено окремих відділ (департамент) якості. Лідерські функції УО мають охоплювати цільові, соціально-етичні та психологічні аспекти її професійної діяльності. Враховуючи вимоги GPP і GPER, пропонуємо ввести до групи інформаційних функцій консультативну та інформаційно-просвітницьку функцію. В контексті відзначеного ми структурували професійні функції УО ЗОЗ у вигляді дерева функцій, що включатиме вже не чотири, а п'ять груп функцій, серед яких лідерські функції виходять на перший план (рис. 3). Розширений перелік професійних функцій УО ЗОЗ включає 51 функцію (табл. 1).

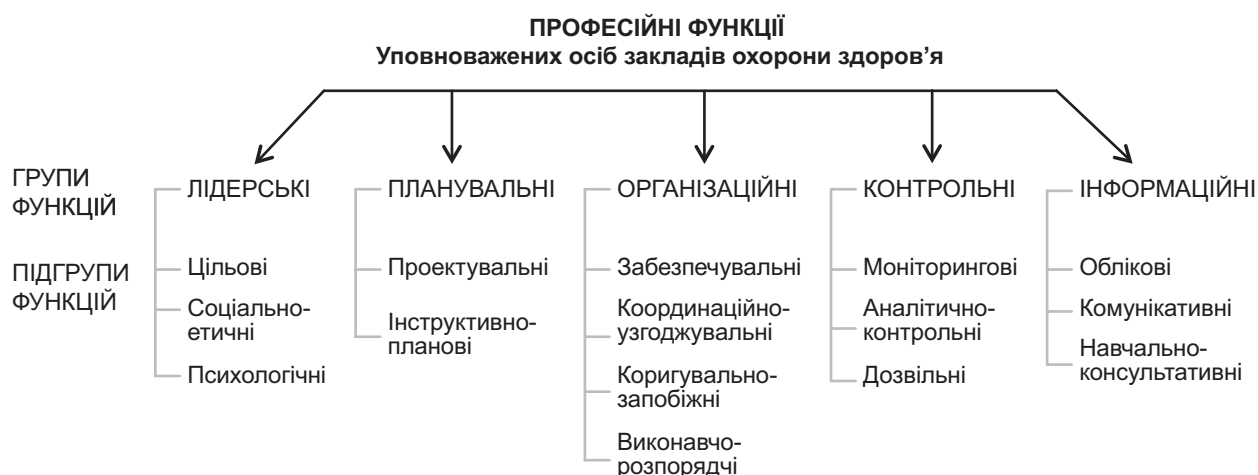


Рис. 3. Структура дерева професійних функцій Уповноважених осіб закладів охорони здоров'я.

Усі названі професійні функції УО є складовими процесу забезпечення якості ЛЗ на етапах гуртової, роздрібно-реалізаційної, аптечного виготовлення та медичного застосування. Тому розроблене дерево функцій УО ЗОЗ може бути використане під час розробки процесних моделей СЗЯ ЛЗ у ЗОЗ, а також нормативно-інструктивних документів і навчально-методичних матеріалів із питань забезпечення якості ЛЗ і професійної діяльності УО.

Висновки

1. У результаті досліджень здійснено узагальнення, систематизацію професійних функцій УО ЗОЗ на п'ять класифікаційних груп функцій: лідерські, планувальні, організаційні, контрольні й інформаційні, з них найбільша частина виконується на рівні гуртових фармацевтичних підприємств (79 %) та має організаційний характер (33,5 %).

2. Обґрунтовано доцільність включення до переліку професійних функцій УО ЗОЗ консультативної та інформаційно-просвітницької функції, а також групи лідерських функцій, що охоплюють цільові, соціально-етичні, психологічні аспекти її професійної діяльності.

3. Здійснено структурування професійних функцій УО ЗОЗ у вигляді дерева функцій, що є основою для розробки типових процесних моделей системи забезпечення якості ЛЗ в аптечних і лікувально-профілактичних закладах.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ветютнева Н. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Убогов С. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
Федорова Л. О., канд. фарм. наук, старший викладач каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Ветютнева Н. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. контроля качества и стандартизации лекарственных средств, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Убогов С. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. контроля качества и стандартизации лекарственных средств, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Федорова Л. А., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. контроля качества и стандартизации лекарственных средств, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Vetiutneva N. O., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Quality Control and Standardization of Drugs, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Ubohov S. H., PhD, Associate Professor, Department of Quality Control and Standardization of Drugs, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Fedorova L. O., PhD, Senior Lecturer, Department of Quality Control and Standardization of Drugs, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. – К. : МОЗ України, 2014. – 67 с.
- [2] Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.5:2015. – К. : МОЗ України, 2015. – 105 с.
- [3] Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколу провізора (фармацевта)» від 11.10.2013 р. №875 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/267027>.
- [4] Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» (із змінами) від 16.12.2003 р. №584 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04>.
- [5] Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» (із змінами) від 17.10.2012 р. №812 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>.
- [6] Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібно-торгівлі» (із змінами) від 29.09.2014 р. №677 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>.
- [7] Належна аптечна практика. Стандарти якості аптечних послуг: Спільна настанова МФФ/ВООЗ від 01.01.2011 р. №897_009 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009.

- [8] Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2015. – К. : УкрНДНЦ, 2016. – 22 с.
- [9] Developing pharmacy practice: A focus on patient care: WHO/FIP Handbook (2006 Edition). The Hague, The Netherlands, 2006. – 97 p.
- [10] Good Pharmacy Education Practice: FIP Statement of Policy approved by FIP Council in Vienna in September 2000. – 8 p.

References

- [1] (2014) *Likarski zasoby. Nalezna praktyka dystrybutsii*: Nastanova ST-N MOZU 42-5.0:2014 [*Medicinal products. Good Distribution Practice: Guidelines ST-N MOZU 42-5.0:2014*]. Kyiv: MOZ Ukrainy. [in Ukrainian].
- [2] (2015) *Likarski zasoby. Nalezni praktyky farmakonahliadu*: Nastanova ST-N MOZU 42-8.5:2015 [*Medicinal products. Good Pharmacovigilance Practices: Guidelines ST-N MOZU 42-8.5:2015*]. Kyiv: MOZ Ukrainy. [in Ukrainian].
- [3] (2013) *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia protokoliv provizora (farmatsevti)»* vid 11 zhovtnia 2013 roku №875 [*Order of the Ministry of Health of Ukraine «Protocol for pharmacist»* from November 10, 2013, №875]. Retrieved from: <http://www.apteka.ua/article/267027>. [in Ukrainian].
- [4] (2003) *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Pravyl zberihannia ta provedennia kontroliu yakosti likarskykh zasobiv u likovalno-profilaktychnykh zakladakh»* vid 16 hrudnia 2003 roku №584 [*Order of the Ministry of Health of Ukraine «Rules for storage and conduct of quality control of medicines in hospital institutions»* from December 16, 2003, №584]. Retrieved from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04>. [in Ukrainian].
- [5] (2012) *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Pravyl vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh»* vid 17 zhovtnia 2012 roku №812 [*Order of the Ministry of Health of Ukraine «Rules of production (manufacturing) and quality control of medicines in pharmacies»* from October 17, 2012, №812]. Retrieved from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>. [in Ukrainian].
- [6] (2014) *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Poriadku kontroliu yakosti likarskykh zasobiv pid chas optovoi ta rozdribnoi torhivli»* vid 29 veresnia 2014 roku №677 [*Order of the Ministry of Health of Ukraine «Procedure for quality control of medicines in the wholesale and retail trade from September 29, 2014, №677*]. Retrieved from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>. [in Ukrainian].
- [7] (2011) *Nalezna aptechna praktyka. Standarty yakosti aptechnykh posluh*: Spilna nastanova MFF/VOOZ vid 01 sichnia 2011 roku №897_009 [*Good Pharmacy Practice. Quality standards for pharmacy services: Joint FIP/WHO Guidelines from January 01, 2011, №897_009*]. Retrieved from: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009. [in Ukrainian].
- [8] (2016) *Systemy upravlinnia yakistiu. Vymohy: DSTU ISO 9001:2015* [*Quality management systems. Requirements: DSTU ISO 9001:2015*]. Kyiv [in Ukrainian].
- [9] (2006) *Developing pharmacy practice: A focus on patient care*: WHO/FIP Handbook (2006 Edition). The Hague, The Netherlands.
- [10] (2000) *Good Pharmacy Education Practice*: FIP Statement of Policy approved by FIP Council in Vienna in September 2000.



Застосування лікарських косметичних засобів у комплексному лікуванні розацеа

О. П. Кілеєва¹, І. В. Бушуєва²

¹Медичний коледж Запорізького державного медичного університету, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – проаналізувати відомості наукової літератури щодо етіології, патогенезу, класифікації та методів корекції розацеа. Здійснити маркетингове дослідження фармацевтичного ринку лікарських косметичних засобів, визначити основні групи біологічно активних речовин у їхньому складі.

Матеріали та методи. У процесі дослідження проаналізувати фармацевтичний ринок України на доступність лікарських косметичних засобів (цінова політика виробника) та склад біологічно активних речовин.

Результати. Лікарські косметичні засоби (ЛКЗ) для шкіри, що схильна до куперозу та розацеа, представлені продукцією українських виробників та іноземних фірм із Франції, Канади, Польщі, Російської Федерації. Французькі антикуперозні ЛКЗ представлені такими фірмами-виробниками: Avene, La Roche, Ducray, Uriage, Lierac, Nuxe, українські – Stop Cuperoz, польські – Clarena, Канада представлена виробником Galderma, російські – Кора. При огляді біологічноактивних компонентів ЛКЗ, представлених на ринку, видно, що вони включають велику кількість екстрактів, вітамінів, ефірних, рослинних олій, органічних кислот, а також запатентовані комплекси. Переважно це речовини, що проявляють протизапальну, венотонізуючу, протинабрякову дію, зменшують проникність судин і зміцнюють стінки капілярів. Як косметичні форми обрано гелі, лосьйони, тоніки, емульсії, молочко, креми та термальну воду.

Висновки. На підставі аналізу даних фахової літератури встановлено основні причини виникнення, патогенез розацеа (куперозу) та методи його корекції. У процесі дослідження застосували статистичний і порівняльний методи. В результаті дослідження ринку антикуперозних засобів встановлено, що ЛКЗ представлені закордонними фірмами-виробниками, переважну більшість яких становить французька (75 %). 18,8 % цих ЛКЗ становлять виробники Канади, Польщі та РФ. Українські ЛКЗ представлені фірмою ООО «НПО «ФітоБіоТехнології» – 6,25 %. Серед лікарських форм переважають креми. Також є емульсії, тоніки, молочко, термальна вода, маски, гелі та лосьйони. Встановлено групи основних біологічноактивних речовин у складі антикуперозних ЛКЗ. Виявлено, що національний ринок України має можливість впровадження нових лікарських форм як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

Применение лекарственных косметических средств в комплексном лечении розацеа

О. П. Килеева, И. В. Бушуева

Цель работы – провести анализ литературных данных по этиологии и патогенезу, классификации и методам коррекции розацеа. Провести маркетинговое исследование фармацевтического рынка лекарственных косметических средств, определить основные группы биологически активных веществ в их составе.

Материалы и методы. В процессе исследования проанализировать фармацевтический рынок Украины на доступность лекарственных косметических средств (ценовая политика производителя) и состав биологически активных веществ.

Результаты. Лекарственные косметические средства (ЛКС) для кожи, склонной к куперозу и розацеа, представлены продукцией производителей Украины, иностранных фирм из Франции, Канады, Польши, Российской Федерации. Французские антикуперозные ЛКС представлены такими фирмами-производителями: Avene, La Roche, Ducray, Uriage, Lierac, Nuxe, украинский – Stop Cuperoz, польский – Clarena, Канада представлена производителем Galderma и российский – Кора. При анализе биологически активных компонентов ЛКС, представленных на рынке, видно, что они включают большое количество экстрактов, витаминов, эфирных, растительных масел, органических кислот, а также запатентованные комплексы. Преимущественно это вещества, которые проявляют противовоспалительное, венотонизирующее, противоотечное действие, уменьшают проницаемость сосудов и укрепляют стенки капилляров. В качестве косметической формы выбраны гели, лосьоны, тоники, эмульсии, молочко, кремы и термальна вода.

Выводы. На основе анализа литературных данных установлены основные причины возникновения, патогенез розацеа (купероза) и методы его коррекции. В процессе исследования были применены статистический и сравнительный методы. В результате исследования рынка антикуперозных средств установлено, что ЛКС представлены зарубежными фирмами-производителями, подавляющее большинство которых составляет французские (75 %). 18,8 % данных ЛКС составляют производители Канады, Польши и РФ. Украинские ЛКС представлены фирмой ООО «НПО «ФітоБіоТехнології» – 6,25 %. Среди лекарственных форм

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК: 615.263.5:613.495:616.53-002-085]:339.13(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123725



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123725>

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 91–96

Ключові слова: лікарські косметичні засоби, розацеа, дерматоз, біологічноактивні речовини.

E-mail: kileeva.op@zsmu.zp.ua

Надійшла до редакції: 14.11.2017 // Після доопрацювання: 09.01.2018 // Прийнято до друку: 12.01.2018

превалируют кремы. Также используются эмульсии, тоники, молочко, термальная вода, маски, гели и лосьоны. Установлены группы основных биологически активных веществ в составе антикуперозных ЛКС. Установлено, что национальный рынок Украины имеет возможность внедрения новых лекарственных форм как отечественного, так и зарубежного производства.

Ключевые слова: лекарственные косметические средства, розацеа, дерматоз, биологически активные вещества.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 91–96

The use of medicinal cosmetics in the complete treatment of rosacea

O. P. Kileeva, I. V. Bushueva

The aim of work is to carry out literature analysis about etiology and pathogenesis, classification and methods for rosacea correction, to conduct marketing research of the pharmaceutical market of medical cosmetics, to identify the main groups of biologically active substances in their composition.

Materials and methods. In the course of the research we analyzed the pharmaceutical market of Ukraine for the availability of pharmaceutical cosmetics (price policy of the manufacturer) and the composition of biologically active substances.

Results. The medicinal cosmetic products (MCP) for the skin prone to couperose and rosacea are represented by the products of Ukraine and foreign manufacturers – namely, France, Canada, Poland and Russia. French anti-cure agents are represented by the following companies: Avene, La Roche, Ducray, Uriage, Lierac, Nuxe, Ukrainian – Stop Cuperoz, Polish – Clarena, Canada by Galderma and Russian – Cora. When reviewing the biologically active components of MCP presented in the market it is evident that they include a large number of extracts, vitamins, essential oils, vegetable oils, organic acids, as well as proprietary complexes. Predominantly, these substances are anti-inflammatory, venotonic, anti-edema, reduce vascular permeability and strengthen the walls of capillaries. Gel, lotions, tonics, emulsions, milk, creams and thermal water are selected as cosmetic forms.

Conclusions. On the basis of the literature analysis, the main causes of occurrence, pathogenesis of rosacea (couperose) and methods of its correction were established. Statistical and comparative methods were used in the research process. As a result of the research of the market of anticorrosion agents, it was established that MCP are represented by foreign manufacturers, the vast majority of which are French (75 %). 18.8 % of the data are made by manufacturers of Canada, Poland and Russia. Ukrainian MCP are represented by “PhytoBioTechnologies” – 6.25 %. As for dosage forms – creams prevail. There are also emulsions, tonics, milk, thermal water, masks, gels and lotions. There are groups of basic biologically active substances in the composition of MCP against couperose. Based on the research, the Ukrainian national market has the potential to introduce new medical forms, both national and foreign.

Key words: medicinal cosmetics, rosacea, dermatosis, biologically active substances.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 91–96

Розацеа (купероз, рожеве акне, рожеві вугри) – форма вугрової висипки на обличчі. З’являється в людей зрілого віку, належить до запальних захворювань шкіри неінфекційного характеру.

Найчастіше страждають від цього захворювання жінки (60 %). У чоловіків розацеа на обличчі трапляється рідше, але перебігає з ускладненнями [1].

Couperose – рожева крапелька, таку назву дав шкірній патології французький хірург Гі де Шоліак, уперше описавши хворобу в XIV ст. Англійський дерматолог Томас Бейтман на початку XVIII ст. дав нову назву – розацеа (рожеві вугри, еритема епізодична, рожеве акне). Розацеа – захворювання, що характеризується еритематозним і папуло-пустульозним ураженням шкіри обличчя. Належить до класу хронічних дерматозів [2]. Розацеа уражає тільки шкіру обличчя (частіше щоки та ніс). Виникає стійке дифузне почервоніння (еритема) з телеангіектазіями. Насиченість еритеми може варіювати від світло-рожевого кольору до насиченого червоного. Згодом з’являються дрібні яскраво-червоні папули, в центрі яких формуються поверхневі пустули. За відсутності своєчасного лікування може розвиватися горбиста гіпертрофія шкіри носа – ринофіма. Можливе приєднання кератиту (ураження очей, які стають сухими, червоними, з припухлими повіками та відчуттям піску).

Причини виникнення названої патології:

– патологія органів травлення (передбачається, що до виникнення захворювання може призвести наявність *Helicobacter pylori* у шлунку);

– ендокринні чинники (цукровий діабет, клімакс тощо);

– імунні порушення;

– алергічні дерматити.

Стадії розвитку розацеа:

– початкова (еритематозна) характеризується гіперемією носогубного трикутника;

– папуло-пустульозних проявів – на шкірі утворюються прищі та гнійники;

– фіматоїдна стадія – шкіра має бугристий вигляд, відбувається потовщення носа, вушних раковин, шкіри чола.

Оскільки розацеа – захворювання, що викликане як зовнішніми, так і внутрішніми причинами, то її лікування має бути комплексним.

Розацеа не є небезпечною для пацієнта, але впливає на якість життя хворого. Наявна ціла низка спеціальних засобів, що допомагають поліпшити зовнішній вигляд шкіри при розацеа. Косметичні дефекти на обличчі призводять до найрізноманітніших незручностей, що може супроводжуватися психологічними розладами [3].

Мета роботи

Проаналізувати дані фахової літератури щодо етіології, патогенезу, класифікації та методів корекції розацеа.

Здійснити маркетингове дослідження фармацевтичного ринку лікарських косметичних засобів, визначити основні групи біологічно активних речовин в їхньому складі.

Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження проаналізували фармацевтичний ринок України щодо доступності лікарських косметичних засобів (цінова політика виробника) та складу біологічно активних речовин.

Результати та їх обговорення

При розвитку розацеа на обличчі поступово з'являються ознаки, що відповідні стадіям захворювання.

Розрізняють кілька особливих форм розацеа на обличчі:

- блискавична;
- розацеа-лімфоедема;

- конглобатна розацеа;
- стероїдна [4].

Пацієнтам із проблемною шкірою для щоденного очищення шкіри обличчя рекомендовані спеціальні гелі, лосьйони, що характеризуються кераторегулювальною, себорегулювальною та протизапальною дією (табл. 1).

Згідно з даними таблиці 1, лікарські косметичні засоби (ЛКЗ) для шкіри, що схильна до куперозу та розацеа, представлені продукцією України – 9,09 % та іноземних фірм-виробників, як-от: Франції (63,6 %), Канади, Польщі, Росії – по 9,09 %. Як бачимо з таблиці 1, французькі антикуперозні ЛКЗ представлені такими фірмами-виробниками, як Avene, La Roche, Ducray, Uriage, Lierac, Nuxe, українські – Stop Cuperoz, польські – Clarena, Канада представлена виробником Galderma, російські ЛКЗ – Кора.

За наявності еритрокуперозу з вираженими суб'єктивними ознаками (свербіж, відчуття дискомфорту

Таблиця 1. Лікувальні косметичні засоби (лосьйони, гелі, тоніки, емульсії, термальна вода, молочко), що застосовують в комплексному лікуванні розацеа

№ з/п	Виробник	Назва ЛКЗ	Вид, об'єм ЛКЗ	Склад	Ціна, грн.
1	Avene (Франція)	Авен – Термальна вода Avene Eau Thermale	Аерозоль 50 мл	Термальна вода Авен	122,00
2	Avene (Франція)	Емульсія від почервоніння Avene Avène Soins Anti-Rougeurs Redness Emulsion	40 мл	Термальна вода Авен, екстракт рускусу, гесперидин метил, халькон, сульфат декстрану, метоксицинамат, тіносорб M.SPF 20	486,00
3	Avene (Франція)	Очищувальне молочко для шкіри з почервонінням Avene Antirougeurs	300 мл	Avene Аква хлорфенезин, декстран сульфат, динатрію ЕДТА, гесперидин метилхалкони, феноксиетанол, екстракт рускусу	420,00
4	Avene (Франція)	Гель «Клінанс» Avene Cleanance	200 мл	Термальна вода Авен, глюконат цинку, екстракт гарбуза, гліцерол	308,00
5	La Roche-Posay (Франція)	Термальна вода La Roche-Posay Eau Thermale	300 мл	Термальна вода	242,00
6	Clearasil (Франція)	Гель, лосьйон «Клерасіл» Clearasil Ultra	150 мл	Екстракт алое, саліцилова кислота 2 %	50,25
7	Ducray (Франція)	Гель «Керакніл» Ducray Keracnyl	200 мл	Екстракт листя мирти звичайної, екстракт плодів карликової пальми, цинку саліцилат	228,00
8	Uriage (Франція)	Дермо-очищувальна емульсія Uriage Roseliane Fluide Dermo Cleanser Uriage	250 мл	Екстракти (троянди, мальви, календули, мімози), олія каріте та абрикосових кісточок, термальна вода Ур'яж 10%	462,00
9	Lierac (Франція)	Лієрак апезанс міцелярний лосьйон Lierac	200 мл	Не містить парабенів, феноксиетанол	419,00
10	Nuxe (Франція)	Нюкс емульсія Nuxe Гамма Етинселант®	30 мл	Гамма Етинселант® Лабораторий НЮКС	773,00
11	Galderma (Канада)	Лосьон «Сетафіл» Cetaphil	200 мл	Термальна вода, метилпарабен, бутилпарабен	477,00
12	Clarena (Польща)	Тонік проти розацеа	200 мл	Термальна вода, вітамін U	403,00
13	ООО «НПО «ФітоБіо-Технології» (Україна)	Гель «Стоп купероз» «Stop cuperoz»	270 мл	Екстракт іглиці, кінського каштана, зеленого чаю, фіалки; олія лаванди	73,00
14	ООО «НПО «ФітоБіо-Технології» (Україна)	Тонік Стоп Купероз/Stop Cuperoz®	200 мл	REGU-CEA® – мультифункціональний комплекс	60,00
15	КОРА (Російська Федерація)	Тонік	100 мл	Пантенол, бетаїн, кофеїн, фукус, м'ята, кульбаба, шавлія, горобина, брусниця, кінський каштан, овес, глід, зародки пшениці	150,00

Таблиця 2. Лікувальні косметичні засоби (креми), що застосовують у комплексному лікуванні розацеа

№ з/п	Виробник	ЛКЗ	Вид, об'єм ЛКЗ	Склад	Ціна, грн.
1	Bioderma (Франція)	Біодерма Сенсібіо AR – крем Bioderma Sensibio AR BB Cream SPF 30 + Anti-Redness	40 мл	Rosactive – патент Bioderma ** D.A.F, рапсова олія, манітол, ксиліт, рамноза, екстракт ламінарії, камелії, гінкго білоби, алантоїн, оксид заліза	399,00
2	Bioderma (Франція)	Крем проти почервоніння Bioderma Розактив®	40 мл	Запатентована формула «розактив» (гінкго білоба, соя, зелений чай, еноксолон алантоїн, олія манюли, фітостероли авокадо, гідрокси-пролін, гліцерин, вітамін Е	488,00
3	La Roche Posay (Франція)	Крем «Розалиак» Rosaliac CC	40 мл	Амброфенол, нейросенсин, Термальна вода La Roche – Posay	436,00
4	La Roche Posay (Франція)	Крем Rosaliac UV Legere	40 мл	Вітамінний комплекс CG и PP, термальна вода La Roche – Posay	473,33
5	La Roche Posay (Франція)	Крем проти почервоніння La Roche RosaLiac XL Riche	40 мл	Вітаміни В3, К, С, PP	489,00
6	Avene (Франція)	Крем від куперозу Анти-ружер Плюс Avene Soins Anti-Rougeurs Fort Cream Traitante	30 мл	Екстракт рускусу, гліцерин, олія ші, фенокси-етанол, сульфат декстрану, токоферол, термальна вода Avene	378,00
7	Avene (Франція)	Крем «Дірозеаль»	30 мл	Ретинальдегід С.Т. – 0,05 %, НМС – 0,2 %, сульфат декстрану – 0,3 %, термальна вода Avene	774,00
8	Avene (Франція)	Avene Soins Anti-Rougeurs Relief Concentrate For Chronic Readness. Крем від куперозу	30 мл	Термальна вода Авен, ретинальдегід, халькон, гесперидин метил, сульфат декстрану	183,00
9	Avene (Франція)	Avene Soins Anti-Rougeurs Redness Mask Маска від почервоніння	50 мл	Термальна вода Авен, екстракт рускусу	404,00
10	Uriage (Франція)	Крем «Розельян» Uriage Roseliane Anti-Redness Cream	40 мл	Запатентований комплекс Церастерол-2F, екстракт червоних водоростей, термальна вода	432,00
11	Uriage (Франція)	Тональний крем тон №1 – Uriage Sensitive Skin Roseliane Tinted Emulsion	15 мл	Екстракт червоного винограду, квітковий віск троянди	272,00
12	Vichy (Франція)	Крем-сироватка Vichy Idealia Pro	30 мл	Комплекс DRM-Bright™ + LHA	501,00
13	LIERAC (Франція)	Крем-емульсія LIERAC Апезанс	40 мл	Екстракт водоростей, арніки	375,00
14	LIERAC (Франція)	Лієрак апезанс крем дермо-комфорт	40 мл	Комплекс «Анти-Аж – чутлива шкіра» – 1,5 %; екстракт індійського женьшеня – 4 %; зволожувальні компоненти (гліцерин + фукогель ®) – 8 %, олія інка-інчі – 0,3 %	128,00
15	Laboratoires PAYOT (Франція)	Payot Creme № 2 Treatment Care – заспокійливий крем для шкіри, що схильна до куперозу	40 мл	Екстракт солодки, екстракт кунжуту, оксид цинку, персикова олія, епалін	539,00
16	Bioscreen (Франція)	Заспокійливий крем без ароматизаторів для шкіри, що схильна до почервоніння	40 мл	Екстракт Гінкго Флаворин 40, вітамін Е, екстракт жовтця, рускусу, червоного винограду, гліциритинова кислотата, мін. УФ-фільтр	274,00
17	SVR (Франція)	SVR Rubialine Creme Riche – Рубіалін живильний крем при куперозі	40 мл	Комплекс Іглиця, вітамін Р, глікозаміноглікани, сульфат декстрану	316,00
18	SVR (Франція)	SVR Rubialine Creme – Рубіалін крем для шкіри при куперозі	40 мл	Комплекс Іглиця – Вітамін Р – глікозаміноглікан, сульфат декстрану	372,00
19	Clarena (Польща)	Крем проти розацеа та куперозу	50 мл	Екстракт амбори, вітамін U, Tiliroside, омега 3, 6, 7, 9, олія ші	1092,0
20	ООО «НПО «ФітоБіо-Технології» (Україна)	Крем SPF 15 «Стоп купероз» «Stop cuperoz»® Skin Doctor	30 мл	REGU-CEA® – мультифункціональний комплекс, метронідазол	86,70
21	ООО «НПО «ФітоБіо-Технології» (Україна)	Крем SPF 30 «Стоп купероз» «Stop cuperoz»	50 мл	REGU-CEA® – мультифункціональний комплекс	93,00
22	КОРА (Російська Федерація)	Крем капіляропротектор для шкіри, що схильна до куперозу	50 мл	Вітамін С, рутин, гінкго-білоба, екстракти чаю зеленого, вербени, японської софори, оліями ші, сої, авокадо, пантенол, бетаїн	101,00

Таблиця 3. Біологічно активні речовини у складі ЛКЗ для комплексного лікування розацеа

№ з/п	Біологічно активна речовина	Avene	Clearasil	Ducray	Nuxe	Bioscreen	Bioderma	PAYOT	La Roche	Lierac	Uriage	Vichy	SVR	Galderna	Clarena	ООО «НПО» Фіто-БіоТехнології»	КОРА
1	Екстракти	+	+	+		+	+	+		+	+				+	+	+
2	Вітаміни	+				+	+	+	+				+				+
3	Ефірні олії	+				+				+	+				+	+	+
4	Рослинні олії					+		+			+						
5	Органічні кислоти		+														
6	Речовини інших груп	+		+		+		+						+			+
7	Запатентовані комплекси	+			+	+				+	+	+	+			+	

та печіння, стягнутості шкіри) призначають лікувально-косметичні креми від локальних почервонінь із подвійним (профілактичним і лікувальним) ефектом. Креми містять комплекс активних речовин, котрі взаємодоповнюють одна одну та активізують клітинний обмін, потовщують поверхневі шари шкіри й роблять сітку кровонесних судин менш помітною, а також мають протинабрякову дію, поліпшують мікроциркуляцію крові (табл. 2).

Досліджуючи антикуперозні засоби, котрі представлені в аптечних мережах України (табл. 2), виявили, що переважають французькі виробники (78,6%). Українські ЛКЗ становлять 7,14%. Російські й польські – також по 7,14%. Усе це забезпечує широкий асортимент і збільшує можливість вибору ЛКЗ для покупця.

Як бачимо з таблиці 2, французькі антикуперозні ЛКЗ представлені такими фірмами-виробниками: Avène, La Roche, Payot, Uriage, Lierac, Bioderma, Bioscreen, SVR, українські – Stop Superoz, польські – Clarena, російські – Кора.

Дослідження ринку ЛКЗ антикуперозного напрямку аптечної мережі показали, що до складу ЛКЗ входять екстракти (кінського каштана, арніки, зеленого чаю, софори японської, кульбаби, алое, зародків пшениці тощо), вітаміни, рослинні та ефірні олії, амінокислоти та білкові гідролізати, органічні кислоти, речовини інших груп, а також групи біологічно активних речовин – запатентовані комплекси (табл. 3).

Згідно з даними таблиці 3, у результаті огляду біологічно активних компонентів ЛКЗ, що представлені на ринку, з'ясовано: вони включають велику кількість екстрактів, вітамінів, ефірних, рослинних олій, органічних кислот, а також запатентовані комплекси. Переважно це речовини, що проявляють протизапальну, венотонізуючу, протинабрякову дію, зменшують проникність судин і зміцнюють стінки капілярів. Серед косметичних форм обрано гелі, лосьйони, тоніки, емульсії, молочко, креми та термальну воду.

Висновки

1. На підставі аналізу даних фахової літератури встановили основні причини виникнення, патогенез розацеа (куперозу) та методи його корекції.

2. Протягом дослідження застосовували статистичний, порівняльний методи.

3. У результаті дослідження ринку антикуперозних засобів встановили, що ЛКЗ представлені закордонними фірмами-виробниками, переважну більшість яких становить французька (75%). 18,8% цих ЛКЗ із Канади, Польщі та Російської Федерації. Українські ЛКЗ представлені фірмою ООО «НПО «ФітоБіоТехнології» – 6,25%.

4. Встановлено групи основних біологічно активних речовин у складі антикуперозних ЛКЗ. Найпоширеніша лікарська форма – креми. Крім того, виробники ЛКЗ випускають емульсії, тоніки, маски, гелі, лосьйони, молочко та термальну воду.

5. На підставі власних досліджень встановили, що національний ринок України має можливість впровадження нових лікарських форм як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кілеєва О. П., викладач вищої кваліфікаційної категорії, заступник директора з НР Медичного коледжу Запорізького державного медичного університету, Україна.

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Килеева О. П. преподаватель высшей квалификационной категории, заместитель директора по УР Медицинского колледжа Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Бушуева И. В., д-р фарм. наук, профессор каф. клинической фармации, фармакотерапии и управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kileeva O. P., Teacher of the higher qualification category, Deputy director of the Medical College of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Bushueva I. V., Dr.hab., Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Розацеа на обличчі – перші симптоми, стадії, причини та можливі ускладнення // Вісник здоров'я : [сайт]. – 2017. – 23 березня [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://vashaibolit.com.ua/3439-rozacea-na-oblichch-persh-simptomi-stadyi-prichini-ta-mozhliv-uskladnennya.html>
- [2] Розацеа: причини, симптоми і лікування розацеа на обличчі // Бережіть здоров'я : [сайт]. – 2016. – 18 листопада [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://meduk.net.ua/archives/10077>
- [3] Розацеа // Евромедпрестиж [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.policlinica.ru/rozatsea.html>
- [4] Ольховська А.Б. Маркетингове дослідження вітчизняного ринку лікувальної косметики/ А.Б. Ольховська, М.М. Кобець. Л.С. Фелоненко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – №3(17). – С. 63–67.

Фелоненко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – №3(17). – С. 63–67.

References

- [1] (2017) Rozatsea na oblychchi – pershi symptomy, stadii, prychnyny ta mozhyvi uskladnennia [Rosacea on the face – the first symptoms, stages, causes and possible complications]. *Visnyk zdorovia*. Retrieved from <http://vashaibolit.com.ua/3439-rozacea-na-oblichch-persh-simptomi-stadyi-prichini-ta-mozhliv-uskladnennya.html>. [in Ukrainian].
- [2] (2016) Rozatsea: prychnyny, symptomy i likuvannia rozatsea na oblychchi [Rosacea: Causes, Symptoms and Treatment of Rosacea on the Face] *Berezhit zdorovia*. Retrieved from <http://meduk.net.ua/archives/10077>. [in Ukrainian].
- [3] Rozatsea [Rosacea]. *Evromedprestizh*. Retrieved from <http://www.policlinica.ru/rozatsea.html>. [in Russian].
- [4] O'lkhovskaya, A. B., Kobets, M. N., & Felonenko, L. S. (2011) Marketing researches to medical cosmetics in the domestic market. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 3(17), 63–67. [in Ukrainian].



Національні стандарти фармацевтичної освіти в контексті реформування законодавства з вищої освіти

I. М. Алексєєва

Запорізький державний медичний університет, Україна

Соціально вагомими кроками України в питанні європейської інтеграції є заходи щодо реформування законодавства з вищої освіти в контексті Болонського процесу, зокрема прийняття Національної рамки кваліфікацій та нової редакції Закону України «Про вищу освіту». Національна рамка кваліфікацій (НРК, 2011) передбачає «введення європейських стандартів і принципів забезпечення якості освіти з урахуванням вимог ринку праці до компетентностей фахівців». За формальними ознаками НРК є матрицею зі статичними опорними елементами – дескрипторами, що визначають вектор руху до певної мети. Нормативно-правовою основою для модернізації освітньої діяльності та стандартів вищої освіти стала нова редакція Закону України «Про вищу освіту» (2014).

Мета роботи – науково-аналітичне дослідження процесу формування національних стандартів вищої освіти, зокрема стандартів фармацевтичної вищої освіти.

Матеріали та методи. Дослідження базувалось на аналізі нормативно-правових та інших нормативних актів із вищої освіти, питань стандартизації вищої освіти та систематизації кваліфікацій, а також наукових доробок із цього питання. Методи дослідження: бібліографічний, лінгвістичний, контекстний, змістовно-правовий, порівняльно-правовий, узагальнення, опис результатів.

Результати. Оновлення редакції Закону України «Про вищу освіту», що є базовим нормативно-правовим актом вищої юридичної дії в галузі вищої освіти, корегування його основоположних принципів, понять і підходів спричинило оновлення всієї нормативно-правової бази, що регламентує організацію вищої школи. Це стосується і стандартів вищої освіти. Цьому питанню в Законі відведений Розділ III: Стандарти освітньої діяльності та вищої освіти, де зафіксовано саме термінологічне поняття та загальний алгоритм формування стандарту вищої освіти. Розроблений проект Стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» (магістр), як результат інтелектуальної співпраці колективу високоповажних науковців і педагогів фармацевтичної вищої школи, становить базис модернізації вищої професійної освіти на шляху інтеграції в європейський освітній простір.

Висновки. Розроблений академічною спільнотою проект Стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» (магістр) ґрунтується на відповідних положеннях Закону України «Про вищу освіту» і Методичних рекомендаціях з його розробки та створює базис модернізації вищої професійної освіти на шляху інтеграції в європейський освітній простір. Актуальним є питання щодо невідкладних належних дій Національного агентства з забезпечення якості вищої освіти та МОН України для введення його в дію як легітимного Стандарту вищої освіти з відповідної спеціальності. Наявний проект Стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» має потенціал до вдосконалення.

Национальные стандарты фармацевтического образования в контексте реформирования законодательства о высшем образовании

И. Н. Алексеева

Социально значимыми шагами Украины в вопросе европейской интеграции являются меры по реформированию законодательства о высшем образовании в контексте Болонского процесса, а именно принятие Национальной рамки квалификаций и новой редакции Закона Украины «О высшем образовании». Национальная рамка квалификаций (НРК, 2011) предусматривает «введение европейских стандартов и принципов обеспечения качества образования с учетом требований рынка труда к компетенциям специалистов». По формальным признакам НРК является матрицей со статическими опорными элементами – дескрипторами, определяющими вектор движения к определенной цели. Нормативно-правовой основой для модернизации образовательной деятельности и стандартов высшего образования стала новая редакция Закона Украины «О высшем образовании» (2014).

Цель работы – научно-аналитическое исследование процесса формирования национальных стандартов высшего образования, в частности стандартов фармацевтического высшего образования.

Материалы и методы. Исследование базировалось на анализе нормативно-правовых и других нормативных актов по высшему образованию, вопросам стандартизации высшего образования и систематизации квалификаций, а также научных разработок по

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123727>

УДК: 615:378]:006.036(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123727

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 97–103

Ключові слова: вища фармацевтична освіта, Кабінет Міністрів, Міністерство освіти і науки, Міністерство охорони здоров'я, Національне агентство із забезпечення якості вищої освіти, вищий навчальний заклад, Україна.

E-mail: zapgur@ukr.net

Надійшла до редакції: 26.12.2017 // Після доопрацювання: 10.01.2018 // Прийнято до друку: 12.01.2018

этому вопросу. Методы исследования: библиографический, лингвистический, контекстный, содержательно-правовой, сравнительно-правовой, обобщение, описание результатов.

Результаты. Обновления редакции Закона Украины «О высшем образовании», который является базовым нормативно-правовым актом высшего юридического действия в сфере высшего образования, корректировка его основных принципов, понятий и подходов объективно повлекло за собой обновление всей нормативно-правовой базы, регламентирующей организацию высшей школы. В равной степени это коснулось и стандартов высшего образования. Этому вопросу в Законе отведен Раздел III: Стандарты образовательной деятельности и высшего образования, где зафиксировано именно терминологическое понятие и общий алгоритм формирования стандарта высшего образования. Разработанный проект стандарта высшего образования по специальности 226 «Фармация» (магистр), как результат интеллектуального сотрудничества коллектива высокопоставленных ученых и педагогов фармацевтической высшей школы, составляет базис модернизации высшего профессионального образования на пути интеграции в европейское образовательное пространство.

Выводы. Разработанный академическим сообществом проект стандарта высшего образования по специальности 226 «Фармация» (магистр) основывается на соответствующих положениях Закона Украины «О высшем образовании» и Методических рекомендациях по его разработке и создает базис модернизации высшего профессионального образования на пути интеграции в европейское образовательное пространство. Актуальным остается вопрос по неотложным надлежащим действиям Национального агентства по обеспечению качества высшего образования и МОН Украины для введения его в действие как легитимного стандарта высшего образования по соответствующей специальности. Проект стандарта высшего образования по специальности 226 «Фармация» имеет потенциал к совершенствованию.

Ключевые слова: высшее фармацевтическое образование, Кабинет Министров, Министерство образования и науки, Министерство здравоохранения, Национальное агентство по обеспечению качества высшего образования, высшее учебное заведение, Украина.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 97–103

National standards of pharmaceutical education in the context of reforming legislation of higher education

I. M. Aliksieieva

Socially significant steps of Ukraine in the issue of European integration are measures to reform the legislation on higher education in the context of the Bologna process, namely: the adoption of the National Qualifications Framework and the new edition of the Law of Ukraine "On Higher Education". The National Qualifications Framework (NQF, 2011) provides for "the introduction of European standards and principles to ensure the quality of education, taking into account the requirements of the labor market to the competence of specialists". According to formal characteristics, NQF is a matrix with static support elements – descriptors, which determine the vector of movement to a specific goal. The legal basis for the modernization of educational activities and standards of higher education was the new edition of the Law of Ukraine "On Higher Education" (2014).

The purpose of the article is a scientific and analytical study of the process of forming national standards for higher education, in particular, the standards of pharmaceutical higher education.

Materials and methods. The study was based on the analysis of normative and legal and other normative acts on higher education, the issues of standardization of higher education and the systematization of qualifications, as well as scientific developments on this issue. Methods of research – bibliographic, linguistic, contextual, substantive-legal, comparative-legal, generalization, description of results.

Results. Updating the wording of the Law of Ukraine "On Higher Education", which is the basic normative legal act of higher legal action in higher education, the adjustment of its basic principles, concepts and approaches, objectively entailed the renewal of the entire regulatory and legal framework regulating the organization of higher education. Equally, this also affected the standards of higher education. This issue in the Act is reserved Section III: Standards of educational activity and higher education, where the terminological concept and the general algorithm for the formation of the standard of higher education is precisely fixed. The draft standard of higher education in specialty 226 "Pharmacy" (master's degree) is developed as a result of intellectual cooperation of the team of high-ranking scientists and teachers of the pharmaceutical higher school. It forms the basis for modernization of higher professional education on the way of integration into the European educational space.

Conclusions. The draft standard of higher education developed by the academic community on specialty 226 "Pharmacy" (master's degree) is based on the relevant provisions of the Law of Ukraine "On Higher Education" and the Methodological Recommendations for its development and creates a basis for the modernization of higher professional education on the path of integration into the European educational space. The question on urgent proper actions of the National Agency for Quality Assurance of Higher Education and MES of Ukraine, for its implementation as a legitimate standard of higher education in the relevant specialty. The existing draft standard of higher education in specialty 226 "Pharmacy" has the potential for improvement.

Key words: graduate pharmacy education, Cabinet of Ministers, Ministry of Education and Science, Ministry of Health, National Agency for Quality Assurance of Higher Education, Higher Educational Institution, Ukraine.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 97–103

Соціально вагомими кроками України в питанні європейської інтеграції є заходи щодо реформування законодавства з вищої освіти в контексті Болонського процесу, зокрема прийняття Національної рамки кваліфікацій та нової редакції Закону України «Про вищу освіту» (2014).

Національна рамка кваліфікацій (НРК, 2011) передбачає «введення європейських стандартів і принципів забезпечення якості освіти з урахуванням вимог ринку праці до компетентностей фахівців» [1].

За формальними ознаками НРК є матрицею зі статичними опорними елементами – дескрипторами, що

визначають вектор руху до певної мети. У цьому випадку – введення європейських стандартів і принципів забезпечення якості освіти. Вона стає чинною через низку інших нормативних актів, що визначають механізм формування та функціонування стандартів освіти.

Нормативно-правовою основою для модернізації освітньої діяльності та стандартів вищої освіти стала нова редакція Закону України «Про вищу освіту» (2014).

Мета роботи

Науково-аналітичне дослідження процесу формування національних стандартів вищої освіти, зокрема стандартів фармацевтичної вищої освіти.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження базувалось на аналізі нормативно-правових та інших нормативних актів з вищої освіти, питань стандартизації вищої освіти та систематизації кваліфікацій, а також наукових доробок з цього питання.

Використали такі методи дослідження, як бібліографічний, лінгвістичний, контекстний, змістовно-правовий, порівняльно-правовий, узагальнення, опис результатів.

Результати та їх обговорення

Оновлення редакції Закону України «Про вищу освіту», що є базовим нормативно-правовим актом вищої юридичної дії в галузі вищої освіти, корегування його основоположних принципів, понять і підходів об'єктивно спричинило оновлення всієї нормативно-правової бази, що регламентує організацію вищої школи. Це стосується і стандартів вищої освіти. Цьому питанню в Законі відведений Розділ III: Стандарти освітньої діяльності та вищої освіти, де зафіксовано саме термінологічне поняття та загальний алгоритм формування стандарту вищої освіти.

Стандарт вищої освіти – сукупність вимог до змісту й результатів освітньої діяльності вищих навчальних закладів і наукових установ за кожним рівнем вищої освіти в межах кожної спеціальності (ст. 10, ч. 1).

Стандарти вищої освіти розробляються для кожного рівня вищої освіти в межах кожної спеціальності відповідно до Національної рамки кваліфікацій і використовуються для визначення та оцінювання якості змісту й результатів освітньої діяльності вищих навчальних закладів (наукових установ) (ст. 10, ч. 2).

Стандарт вищої освіти визначає структуру освітньої програми:

- 1) обсяг кредитів ЄКТС, необхідний для здобуття відповідного ступеня вищої освіти;
- 2) перелік компетентностей випускника;
- 3) нормативний зміст підготовки здобувачів вищої освіти, сформульований у термінах результатів навчання;
- 4) форми атестації здобувачів вищої освіти;
- 5) вимоги до наявності системи внутрішнього забезпечення якості вищої освіти;

б) вимоги професійних стандартів (у разі їх наявності) (ст. 10, ч. 3).

Стандарти вищої освіти за кожною спеціальністю розробляє центральний орган виконавчої влади у галузі освіти і науки з урахуванням пропозицій галузевих державних органів, до сфери управління яких належать вищі навчальні заклади, і галузевих об'єднань організацій роботодавців і затверджує їх за погодженням із Національним агентством із забезпечення якості вищої освіти (ст. 10, ч. 6) [2].

Згідно з законодавством, роль, значення відповідних органів державної влади в формуванні механізму стандартизації вищої освіти виглядають так.

Кабінет Міністрів України (КМУ) – вищий орган державної виконавчої влади, уряд.

Передусім КМУ припинив дію Порядку розроблення, затвердження та внесення змін до галузевих стандартів вищої освіти, затвердженого ним у 2012 році [3]. Наступним своїм рішенням він затвердив новий перелік галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти (2015) [4].

Міністерство освіти і науки України (МОН) – центральний орган державної виконавчої влади в галузі освіти.

Насамперед на підставі та в розвиток нормативних актів Уряду МОН затвердив таблиці відповідності переліку напрямів, за якими здійснювалась підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за освітньо-кваліфікаційним рівнем бакалавра, та переліку спеціальностей, за якими здійснювалась підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за освітньо-кваліфікаційними рівнями молодшого спеціаліста, спеціаліста та магістра, переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти від 2015 року [5].

Водночас у 2015–2016 роках МОН здійснило ряд організаційно-технічних заходів щодо формування механізму розробки стандартів вищої освіти:

– затвердило нову редакцію Положення про Науково-методичну раду Міністерства освіти і науки (наказ від 27.10.2015 № 1115);

– затвердило персональний склад Науково-методичних комісій (підкомісій) сектора вищої освіти Науково-методичної ради МОН України (наказ від 04.06.2016 р. № 375);

– направило листи-інформації щодо розроблення стандартів вищої освіти (керівникам ВНЗ, департаментам освіти, спільному представницькому органу роботодавців на національному рівні) про створення п'яти секторів освіти у складі НМР та їхні завдання (підготовка методології та методичних рекомендацій із розроблення стандартів освітньої діяльності та стандартів вищої освіти), а також створення НМК, завданням котрих є організація розроблення стандартів освітньої діяльності та стандартів вищої освіти (2016) [6].

Перший практичний документ, розроблений *Науково-методичною радою МОН України (НМР)* із досліджуваного питання, – *Методичні рекомендації щодо розроблення стандартів вищої освіти*. Його головний меседж – нові Стандарти вищої освіти (СВО) є наступним

поколінням стандартів і замінюють собою Галузеві стандарти вищої освіти (ГСВО), що розроблялись у 2002–2014 роках. СВО базуються на компетентісному підході та поділяють філософію визначення вимог до фахівця, закладену в міжнародному Проекті Європейської Комісії «Гармонізація освітніх структур в Європі» (Tuning Educational Structures in Europe, TUNING).

Методичні рекомендації реферативно відтворюють загальний алгоритм формування стандартів вищої освіти, визначений в розділі III Закону, основні терміни та їхні визначення (тезаурус), структуру Стандарту вищої освіти та, власне, рекомендації щодо розроблення його змісту.

Привертають увагу певні технологічні особливості цих рекомендацій, що, на наш погляд, підвищують ефективність користування ними:

1) за текстом рекомендації супроводжуються безпосередніми посиланнями на норми Закону, пункти НРК, державні стандарти, класифікатори професій (зокрема, Міжнародний стандарт класифікації професій – International Standard Classification of Occupations, ISCO) та інші офіційні документи;

2) перелік компетентностей не просто градований на інтегральні, загальні та спеціальні, але й корелюється з описами кваліфікаційних рівнів НРК. Додатково для загальних і спеціальних компетентностей рекомендований вибір із переліку проекту TUNING, який, до того ж, не є вичерпним і може доповнюватись розробниками;

3) пряма вимога щодо відповідності визначених Стандартом компетентностей дескрипторам НРК, а результатів навчання – компетентностям. Для цього додаються відповідні таблиці порівнянь [7].

Розглянуті Методичні рекомендації затверджені наказом МОН України від 01.06.2016 р. № 600 [8].

Підготувавши названі Методичні рекомендації, НМР створила нормативне підґрунтя для наступних дій Науково-методичних комісій (НМК), до повноважень яких належить розроблення стандартів вищої освіти (ст. 13, ч. 6, абз.1) [2].

Як свідчать дані офіційного сайту МОН України (підрозділ Проекти стандартів вищої освіти), процес розроблення стандартів вищої освіти певною мірою започатковано. Серед відомств, які розпочали цю процедуру, галузь охорони здоров'я представлена трьома проектами Стандартів за спеціальностями 221 «Стоматологія» (магістр), 222 «Медицина» (магістр) та 223 «Медсестринство» (бакалавр). Проект Стандарту за спеціальністю 226 «Фармація» (магістр), до якого в нас інтерес за предметом дослідження на цьому сайті відсутній [9].

Міністерство охорони здоров'я України – центральний орган державної виконавчої влади в галузі охорони здоров'я.

МОЗ України як установа, у віданні якої є вищі навчальні заклади, подає органу-розробнику (МОН України) пропозиції щодо розроблення стандартів вищої освіти (ст. 10, ч. 6) [2].

Своїм наказом від 09.11.2015 р. № 733 МОЗ створив Координаційну та Робочі групи з розроблення пропозицій до стандартів вищої освіти за спеціальностями галузі

знань – Охорона здоров'я і формування їх спеціалізацій та визначив термін їх подання до МОН – до 01.03.2016 р. [10].

10–11 березня 2016 року на базі Буковинського ДМУ МОЗ відбулась робоча нарада членів координаційної та робочих груп, на якій вони були ознайомлені з методологією розроблення стандартів вищої освіти (підготовлена ДО «Центр тестування професійної компетентності фахівців з вищою освітою напрямів підготовки «Медицина» і «Фармація», розробник М. Р. Мруга), а також обговорили представлені проекти стандартів вищої освіти галузі знань Охорона здоров'я. Передбачили, що для кінцевого затвердження проекти будуть представлені на чергову науково-практичну конференцію [11].

12–13 травня 2016 року на базі Тернопільського ДМУ відбулась XIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання якості медичної освіти», на якій обговорені та схвалені Стандарти вищої освіти галузі знань Охорона здоров'я [12].

Представлено також Стандарт вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» (магістр), розроблений робочою групою на базі Національного фармацевтичного університету (голова – проф. А. А. Котвіцька) [13].

26.07.2016 р. Міністерство охорони здоров'я України затвердило Примірний навчальний план підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вищих навчальних закладах МОЗ України за спеціальністю 226 «Фармація» освітньої кваліфікації «Магістр фармації» (лист 08.01-30/19087) [14]. Важливо, що вся пояснювальна записка до нього (обсягом в один аркуш) складається тільки з посилань на норми Закону України «Про вищу освіту» та ряд організаційно-розпорядчих документів, що стосуються до розроблення Стандартів. На наш погляд, причина такої стилістики в тому, що підставою для розробки цього Примірного плану був не Стандарт, а його проект, схвалений XIII Всеукраїнською науково-практичною конференцією. У такий спосіб була зроблена спроба обґрунтувати, що в відповідній ситуації МОЗ зробило все від нього залежне і можливе для організаційного забезпечення навчального процесу, який був на підході. Однак це не усуває того факту, що за наявності формальних повноважень, для таких дій не було головного – юридичних підстав для їх реалізації, тобто належним чином затвердженого Стандарту. А це означає, що в формально-правовому аспекті навчальний процес 2016/17 року розпочато в нелегітимний спосіб.

Вищий навчальний заклад – окремий вид установи, яка здійснює наукову, науково-технічну, інноваційну та/або методичну діяльність, забезпечує організацію освітнього процесу і здобуття особами вищої освіти, післядипломної освіти з урахуванням їхніх покликань, інтересів і здібностей (ст. 1, ч. 1, п. 7).

Вищий навчальний заклад на підставі освітньо-професійної (освітньо-наукової) програми за кожною спеціальністю розробляє навчальний план (ст. 10, ч. 4) [2].

У ситуації, що склалася із затвердженням Стандартів вищої освіти, вищі навчальні заклади системи МОЗ України розпочали 2016/17 навчальний рік фактично на основі Методичних рекомендацій з розробки стандартів вищої освіти (МОН), проекту Стандарту вищої освіти (схваленого науково-практичним форумом) та Примірною навчального плану підготовки фахівців другого (магістерського) рівня (МОЗ). На цій підставі з метою відносного унормування організації освітнього процесу у ряді навчальних закладів наказами ректорів (поза межами своїх повноважень) вводили в дію проект Стандарту вищої освіти. В окремих випадках, щоб легітимізувати такі дії, в назві документа додавали – «включно з варіативною частиною».

Стандарт вищої освіти, галузь знань 22 Охорона здоров'я, спеціальність 226 Фармація (магістр).

Завдячуючи наполегливості науково-педагогічної спільноти вищих навчальних закладів, проект Стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» (магістр) був розроблений і схвалений на науково-практичному форумі з міжнародною участю. Але через нормативно-правові та організаційно-технічні недоліки, що пов'язані з колізією повноважень МОН України і Національного агентства із забезпечення якості вищої освіти (НАЗЯВО), які спричинили затримку з початком повноцінного функціонування останнього, Стандарт своєчасно та належним чином не затверджений.

Загальний позитив цього Стандарту в тому, що він приводить у відповідність із Законом України «Про вищу освіту» та європейськими стандартами вищої освіти другий рівень національної вищої освіти та ступінь, що з ним присуджується, а саме на заміну ступеня «Спеціаліст» вводить «Магістр».

Загалом проект Стандарту базується на положеннях Закону України «Про вищу освіту» та корелюється з Методичними рекомендаціями з розробки стандарту вищої освіти і Національною рамкою кваліфікацій.

Поряд з тим він має потенціал до наступного методологічного, стилістичного та змістового вдосконалення, але це предмет окремого дослідження. Тому наводимо тільки декілька вибіркового прикладів за текстом проекту Стандарту.

У Загальних характеристиках застосовані посилання на Класифікатор професій ДК 003-95, але чинним є Класифікатор професій ДК 003:2010 (Держспоживстандарт, наказ від 28.07.2010 № 327).

У Методичних рекомендаціях наголошується на застосуванні в розробці Стандартів положень Міжнародної стандартної класифікації професій (ISCO 88: International Standard Classification of Occupations/ILO, Geneva). За текстом проекту Стандарту цього не вбачається. За основу розроблення самого Класифікатора професій ДК 003:2010 було взято ISCO 88, рекомендовану Міжнародним бюро праці, для переводу національних даних у систему, що полегшує міжнародний обмін професійною інформацією. Отже, предметні посилання у проекті Стандарту на цей міжнародний документ були б цілком обґрунтованими.

Привертає увагу формулювання КЗ 8: «Здатність спілкуватися рідною мовою як усно, так і письмово, здатність спілкуватися іншою мовою». У такому випадку Методичні рекомендації передбачають спілкування «державною» та «іноземною» мовами. Національна ж рамка кваліфікацій вимагає «використання іноземних мов у професійній діяльності». А якщо звернутись до польського досвіду, то там передбачено не просто знання іноземної мови, але і певний його рівень – В2 Європейської мовної освіти.

Ще один приклад із розділу V (Відповідності компетентностей результатам навчання). У графі «Результати навчання» зазначено: «Здійснювати професійне спілкування сучасною українською літературною мовою...». У такому контексті, на нашу думку, коректним було б використання словосполучення «діловою українською мовою». До речі, такий навчальний курс, на наше переконання, зробив би суттєвий внесок у формування компетентностей професіонала фармацевтичної галузі щодо коректного та грамотного комунікування і не тільки в професійній сфері.

Зважаючи на інший предмет дослідження цієї статті, обмежимось наведеними прикладами.

Як свідчить аналіз доступних наукових джерел, питання стандартів вищої освіти в галузі знань Охорона здоров'я, зокрема за спеціальністю «Фармація», не залишились поза увагою науково-освітньої спільноти.

Так, значенню стандартів вищої освіти в формуванні кадрів та удосконаленні системи охорони здоров'я присвятили свої публікації В. І. Лупальцов, К. М. Сокіл, І. А. Дехтярук, М. С. Котовщиків, О. М. Морозова, Л. В. Батюк, В. Г. Книгавко, Ж. Д. Семидоцька, І. О. Чернякова та інші.

Компетентнісний підхід у створенні Стандарту вищої освіти спеціальності 226 «Фармація» (магістр) став темою дослідження В. П. Черниха, А. А. Котвіцької, С. В. Огарь.

Компетентнісний підхід у підготовці фармацевтичних кадрів розглядали Л. М. Унгурян, О. І. Беляєва, Н. А. Прилипко, І. В. Вишницька, І. Б. Петкова.

Професійні компетенції фахівців фармацевтичного профілю висвітлювала І. В. Бушуєва.

Питанню формування професійних компетенцій студентів-фармацевтів приділили увагу В. Ф. Шаторна, І. І. Колосова, В. В. Майор, С. С. Островська, Н. О. Мархонь.

Вагомий внесок у науково-впроваджувальний процес проекту Стандарту вищої освіти за спеціальністю 226 «Фармація» (магістр) внесли В. П. Черних, А. А. Котвіцька, С. В. Огарь, Л. М. Віннік, І. В. Ніженковська, Л. М. Унгурян, А. С. Немченко, В. А. Георгіянц, Т. Г. Ярних, Н. О. Ветютнева, О. А. Подплетня, Б. П. Громовик, Д. Б. Коробко, О. В. Кривов'яз, Н. В. Кучеренко, І. В. Бушуєва та ряд інших науковців-освітян.

На нашу думку, розроблений проект Стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» (магістр) як результат інтелектуальної співпраці колективу високоповажних науковців і педагогів фармацевтичної вищої

школи становить базис модернізації вищої професійної освіти на шляху інтеграції в європейський освітній простір.

Черга за відповідними інституційними державними структурами, які суттєво затримали на завершальному етапі процес повноцінного впровадження Стандарту.

Висновки

1. Розроблений академічною спільнотою проект Стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» (магістр) ґрунтується на відповідних положеннях Закону України «Про вищу освіту» і Методичних рекомендаціях із його розроблення та створює базис модернізації вищої професійної освіти на шляху інтеграції в європейський освітній простір.

2. Актуальним є питання щодо невідкладних належних дій Національного агентства із забезпечення якості вищої освіти та МОН України для введення його в дію як легітимного Стандарту вищої освіти з відповідної спеціальності.

3. Наявний проект Стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація» має потенціал до вдосконалення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Алексеева І. М., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Алексеева И. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Aleksieieva I. M., PhD, Associate Professor, Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національної рамки кваліфікацій» від 23.11.2011 р. №1341 // Офіційний вісник України. – 2011. – №101. – Ст. 3700.
- [2] Закон України «Про вищу освіту» від 01.07.2014 р. №1556-VII // Відомості Верховної Ради України. – 2014. – №37–38. – Ст. 2004.
- [3] Постанова Кабінету Міністрів України «Про визнання такими, що втратили чинність, деяких постанов Кабінету Міністрів України» від 28.01.2015 р. №28 // Офіційний вісник України. – 2015. – №9. – Ст. 242.
- [4] Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти» від 29.04.2015 р. №266 // Офіційний вісник України. – 2015. – №38. – Ст. 1147.
- [5] Наказ МОН України «Про особливості запровадження переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 29 квітня 2015 року №266» від 06.11.2015 р. №1151 // Офіційний вісник України. – 2015. – №96. – Ст. 3311.
- [6] Реформа освіти і науки / Науково-методична рада МОН України // Нормативно-правова база. – [Електронний ресурс] – Режим

доступу: <http://mon.gov.ua/activity/education/reforma-osviti/naukovo-metodichna-rada-ministerstva/normativno-pravova-baza.html>.

- [7] Методичні рекомендації щодо розроблення стандартів вищої освіти : протокол від 29.03.2016 р. №3 / Науково-методична рада МОН України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mon.gov.ua/activity/education/reforma-osviti/naukovo-metodichna-rada-ministerstva/metodichni-rekomendacziyi.html>.
- [8] Наказ МОН України «Про затвердження та введення в дію Методичних рекомендацій щодо розроблення стандартів вищої освіти» від 01.06.2016 р. №600 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://old.mon.gov.ua/ua/about-ministry/normative/5555->
- [9] Проекти стандартів вищої освіти / Науково-методична рада МОН України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mon.gov.ua/activity/education/reforma-osviti/naukovo-metodichna-rada-ministerstva/proekti-standartiv-vishhoi-osviti.html>.
- [10] Наказ МОЗ України «Про утворення координаційної та робочих груп для формування переліку спеціалізацій та пропозицій до стандартів вищої освіти за спеціальностями галузі знань «Охорона здоров'я» від 09.11.2015 р. №733 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://document.ua/pro-utvorennja-koordinacii-noyi-ta-robocnih-grup-dlja-formuva-doc262258.html>.
- [11] Фахівці обговорили проекти стандартів вищої освіти... / МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20160316_b.html.
- [12] XIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання якості медичної освіти» (12–13 травня 2016 р.) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://conference.tdmu.edu.ua/index.php/TDS/RQME/index>.
- [13] Стандарт вищої освіти України. Фармація (магістр). – К., 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/03/Освітній-Стандарт-магФармація.pdf>.
- [14] Примірний навчальний план підготовки фахівців другого (магістерського) рівня [...] за спеціальністю 226 «Фармація» кваліфікації освітньої «Магістр фармації» / МОЗ України. – 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://cmk.16mb.com/gallery/farm_magistr_2016.pdf.

References

- [1] (2011). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia Natsionalnoi ramky kvalifikatsii» vid 23.11.2011 r. №1341 [Regulation Cabinet of Ministers of Ukraine «About the approval of the national qualifications framework» from November 23, 2011, №1341]. *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy*, 101, 3700 [in Ukrainian].
- [2] Zakon Ukrainy «Pro vyschu osvitu» vid 01 lyupnia 2014 r. №1556-VII [Law of Ukraine «On Higher education». July 1, 2014, №1556-VII]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady*, 37–38, 2004 [in Ukrainian].
- [3] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro vyznannia takymy, scho vtratylы chynnist, deiakykh postanov Kabinetu Ministriv Ukrainy» vid 28 sichnia 2015 r. №28 [Regulation Cabinet of Ministers of Ukraine «On the recognition of certain decisions of the Cabinet of Ministers of Ukraine that have lapsed» from January 28, 2015, №28]. *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy*, 9, 242. [in Ukrainian].
- [4] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia pereliku haluzei znan i spetsialnostei, za iakymy zdiisniuietsia pidhotovka zdobuvachiv vyschoi osvity» vid 29 kvitnia 2015 r. №266 [Regulation Cabinet of Ministers of Ukraine «On approval of the list of branches of knowledge and specialties, which are training for applicants for higher education» from April 29, 2015 №266]. *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy*, 38, 1147. [in Ukrainian].
- [5] Nakaz MON Ukrainy «Pro osoblyvosti zaprovadzhenia pereliku haluzei znan i spetsialnostei, za iakymy zdiisniuietsia pidhotovka zdobuvachiv vyschoi osvity, zatverdzenoho postanovoiu Kabinetu Ministriv Ukrainy» vid 29 kvitnia 2015 r. №266 [Order Ministry of Education and Science of Ukraine «On the peculiarities of the introduction of the list of branches of knowledge and specialties under which the training of applicants for higher education is approved, approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine» from April 29, 2015, №266]. *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy*, 96, 3311. [in Ukrainian].
- [6] Reforma osvity i nauky. [Reform of education and science] *Normativno-pravova baza*. Retrieved from: <http://mon.gov.ua/activity/education/reforma-osviti/naukovo-metodichna-rada-ministerstva/normativno-pravova-baza.html> [in Ukrainian].
- [7] Metodychni rekomendatsii scho do rozroblennia standartiv vyschoi osvity: protokol vid 29 bereznia 2016 r. №3 [Methodological recommendations for the development of higher education standards: protocol dated March 29, 2016, №3]. Retrieved from: <http://mon.gov>.

- ua/activity/education/reforma-osviti/naukovo-metodichna-rada-ministerstva/metodichni-rekomendacziyi.html [in Ukrainian].
- [8] Nakaz MON Ukrainy «Pro zatverdzhennia ta vvedennia v diiu Metodichnykh rekomendatsii schodo rozroblennia standartiv vyschoi osvity» vid 01 chervnia 2016 r. №600 [Order Ministry of Education and Science of Ukraine «On Approval and Introduction of Methodical Recommendations on the Development of Higher Education Standards» from June 01, 2016, №600]. Retrieved from: <http://old.mon.gov.ua/ua/about-ministry/normative/5555> [in Ukrainian].
- [9] Proekty standartiv vyschoi osvity [Projects of higher education standards. Scientific-methodical council of the Ministry of Education and Science of Ukraine]. Retrieved from: <http://mon.gov.ua/activity/education/reforma-osviti/naukovo-metodichna-rada-ministerstva/proekti-standartiv-vishhoi-osviti.html> [in Ukrainian].
- [10] Nakaz MOZ «Pro utvorennia koordynatsiinoi ta robochykh hrup dlia formuvannia pereliku spetsializatsii ta propozytii do standartiv vyschoi osvity za spetsialnostiamy haluzi znan «Okhorona zdorovia» vid 09 lystopada 2015 r. №733 [Order Ministry of Health «On the establishment of coordination and working groups for the formation of a list of specializations and proposals for higher education standards in the fields of the field of knowledge «Health» from November 09, 2015, №733]. Retrieved from: <http://document.ua/pro-utvorennja-koordinacii-noyi-ta-robochih-grup-dlja-formuva-doc262258.html> [in Ukrainian].
- [11] Fakhivtsi obhovoryly proekty standartiv vyschoi osvity [Specialists discussed draft standards for higher education]. Retrieved from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20160316_b.html [in Ukrainian].
- [12] XIII Vseukrains'ka naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu «Aktual'ni pytannia yakosti medychnoi osvity», 12–13 travnia 2016 r0 [XIII All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation «Topical Issues of Quality of Medical Education», May 12–13, 2016]. Retrieved from: <http://conference.tdmu.edu.ua/index.php/TDS/RQME/index> [in Ukrainian].
- [13] (2016) Standart vyschoi osvity Ukrainy. Farmatsiia (mahistr) [The standard of higher education of Ukraine. Pharmacy (Master)]. Kyiv. Retrieved from: <http://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/03/Osvitnij-Standart-magFarmaciia.pdf> [in Ukrainian].
- [14] (2016) Prymirnyi navchalnyi plan pidhotovky fakhivtsiv druhoho (mahisterskoho) rivnia [...] za spetsialnistiu 226 «Farmatsiia» kvalifikatsii osvitnoi «Mahistr farmatsii» [Approximate curriculum for the preparation of specialists of the second (master's) level [...] on the specialty 226 «Pharmacy» qualification of educational «Master of Pharmacy»]. Retrieved from: http://gallery/farm_magistr_2016.pdf [in Ukrainian].



Моделювання правового поля формування соціально відповідальної поведінки фармацевтичних фахівців

Н. О. Ткаченко¹, Б. П. Громовик²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Фундаментальний принцип соціальної відповідальності (СВ) – дотримання правових і законодавчих норм діяльності підприємства. Результати аналізу даних наукової літератури відзначають недостатню фундаментальність досліджень нормативно-правового забезпечення процесу формування соціально відповідальної поведінки фармацевтичних фахівців (СВП ФФ).

Мета роботи – моделювання правового поля та визначення повноти й змістовності чинної нормативно-правової бази (НПБ) щодо формування системи СВП ФФ протягом усього життєвого циклу професійного розвитку.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження стали національні та міжнародні нормативно-правові акти (НПА), які регламентують СВ, діяльність фармацевтичних організацій (ФО) та отримання фармацевтичної освіти. Під час роботи використали методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, порівняння та узагальнення. Під час дослідження узагальнена НПБ, котра за різними аспектами формує СВП ФФ упродовж всього життєвого циклу професійного розвитку, та сформована модель правового поля цього процесу. Виконали контент-аналіз зазначеної НПБ в аспекті відповідальності ФО та ФФ з окресленням проблемних питань правового характеру в контексті СВ. У статті приділено увагу базовому рівню правового поля, в рамках якого формуються загальні принципи суспільних відносин в усіх сферах економіки.

Висновки. Створено модель правового поля формування системи СВП ФФ протягом усього життєвого професійного циклу, котра є складною, багаторівневою системою, НПБ у моделі розподілено за двома критеріями (ієрархічним і регулюванням відносин у системі СВП ФФ) і включає 27 основних НПА. Визначено проблеми у правовому полі базового рівня формування СВП ФФ: нечіткість понятійно-категоріального апарату соціальних стандартів і гарантій; суперечливість між НПА; несприятливі умови для малого підприємництва, що створені Податковим кодексом України; нехтування правовими нормами, визначення пріоритетом винятково отримання прибутку, ігнорування ФО та ФФ морально-етичних принципів; неналежний рівень політико-правової культури в суспільстві; несприйняття принципу верховенства права політичною елітою та тлумачення нею правових норм на свою користь; пасивна поведінка громадських організацій фармацевтичного спрямування; слабкий контроль державних органів за дотриманням норм чинного законодавства. Все зазначене зумовлює труднощі щодо ефективної реалізації СВ.

Моделирование правового поля формирования социально ответственного поведения специалистов фармации

Н. А. Ткаченко, Б. П. Громовик

Фундаментальным принципом социальной ответственности (СО) является соблюдение правовых и законодательных норм деятельности предприятия. Результаты анализа данных научной литературы свидетельствуют о недостаточной фундаментальности исследованной нормативно-правовой обеспеченности процесса формирования социально ответственного поведения специалистов фармации (СОП СФ).

Цель работы – моделирование правового поля и определение полноты и содержательности действующей нормативно-правовой базы (НПБ) по формированию системы СОП СФ на протяжении всего жизненного цикла профессионального развития.

Материалы и методы. Материалами исследования послужили национальные и международные нормативно-правовые акты (НПА), регламентирующие СО, деятельность фармацевтических организаций (ФО) и получение фармацевтического образования. В ходе работы использованы методы информационного поиска, систематизации, контент-анализа, сравнения и обобщения. В ходе исследования обобщена НПБ, которая по различным аспектам формирует СОП СФ в течение всего жизненного цикла профессионального развития, и сформирована модель правового поля данного процесса. Осуществлен контент-анализ указанной НПБ в аспекте ответственности ФО и СФ с описанием проблемных вопросов правового характера в контексте СО. В данной статье внимание уделяется базовому уровню правового поля, в рамках которого формируются общие принципы общественных отношений во всех сферах экономики.

Выводы. Создана модель правового поля формирования системы СОП СФ в течение всего жизненного профессионального цикла, которая является сложной, многоуровневой системой, НПБ в модели распределена по двум критериям (иерархическо-

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123729>

УДК: 615.15 : 316.3 : 34] – 025.13
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123729

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 104–111

Ключові слова: соціальна відповідальність, фармацевтичний фахівець, фармацевтична організація, фармацевтична діяльність, нормативно-правові акти, нормативно-правова база.

E-mail: tkachenkonat2@gmail.com, hromovyk@gmail.com

Надійшла до редакції: 12.12.2017 // Після доопрацювання: 28.12.2017 // Прийнято до друку: 09.01.2018

му и регулирования отношений в системе СОП СФ) и включает 27 основных НПА. Определены проблемы в правовом поле базового уровня формирования СОП СФ: нечеткость понятийно-категориального аппарата социальных стандартов и гарантий; противоречивость между НПА; неблагоприятные условия для малого предпринимательства, созданные Налоговым кодексом Украины; пренебрежение правовыми нормами, определение приоритетом исключительно получение прибыли, игнорирование ФО и СФ морально-этических принципов; ненадлежащий уровень политико-правовой культуры в обществе; неприятие принципа верховенства права политической элитой и толкование правовых норм в свою пользу; пассивное поведение общественных организаций фармацевтического направления; слабый контроль государственных органов за соблюдением норм действующего законодательства. Все указанное обуславливает трудности в эффективной реализации СО.

Ключевые слова: социальная ответственность, специалист фармации, фармацевтическая организация, фармацевтическая деятельность, нормативно-правовые акты, нормативно-правовая база.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 104–111

Modeling the legal field of formation of socially responsible conduct among pharmacy specialists

N. O. Tkachenko, B. P. Hromovyk

Observation of legal and legislative standards of the company activities is the fundamental principle of social responsibility (SR). The results of the literature analysis show the lack of fundamental research of regulatory and legal support of formation of socially responsible conduct of pharmacists (SRCPh).

Aim: modeling the legal framework and determining the completeness and content of the current regulatory and legal framework on formation of a system of SRCPh throughout the professional lifespan development.

Materials and methods. The materials of the study were national and international regulatory legal acts, regulating SR, the activities of pharmaceutical organizations (PhO) and getting a pharmaceutical education. During the work, such methods as searching information, systematization, content analysis, comparison and generalization were used. During the investigation, we summarized the legal framework that in various aspects forms the socially responsible conduct of the pharmacists throughout the lifespan professional development; and a model of the legal field of this process was formed. A content analysis of this regulatory framework in aspect of responsibility of the PhO and pharmacists with a description of the problem legal questions in the context of SR was carried out. In this article, attention is paid to the basic level of the legal field, within which general principles of social relations are formed in all spheres of the economy.

Conclusions. We have formed a model of the legal field formation of a SRCPh system throughout the professional lifespan development. The model is a complex, multilevel system. The regulatory framework in the model is distributed according to two criteria (hierarchical and regulating relations in the system of socially responsible conduct of the pharmacists) and includes 27 basic normative legal acts. We have identified problems in the legal field of the basic level of SRCPh formation: the indistinctness of the conceptual-categorical apparatus of social standards and guarantees; contradiction between normative legal acts; unfavorable conditions for small business, created by the Tax Code of Ukraine; the neglect of legal norms, the determination of a priority exclusively by receiving a profit, ignoring the PhO and pharmacists moral and ethical principles; inadequate level of political and legal culture in the society; the rejection of the law rule by the political elite and the interpretation of legal norms in their favor; passive behavior of public organizations in the pharmaceutical sector; weak control of the public authorities compliance with standards of current legislature. All specified problems stipulate difficulties in the effective SR implementation.

Key words: social responsibility, pharmacists, pharmaceutical societies, pharmacy law.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 104–111

Соціальна відповідальність (СВ) – це відповідальність організації за вплив її рішень на суспільство й довкілля шляхом прозорої та етичної поведінки, що сприяє сталому розвитку, зокрема здоров'ю та добробуту суспільства, відповідає чинному законодавству й міжнародним нормам та інтегрована в діяльність організації, практикується в її відносинах [1]. Фундаментальним принципом СВ є дотримання організацією нормативно-правових норм у своїй діяльності, що не виключають активні дії організації за межами відзначених норм і прийняття на себе додаткових і добровільних (не встановлених законодавством) зобов'язань перед суспільством [2].

Питання СВ фармацевтичних організацій (ФО) є предметом дослідження таких вчених, як О. В. Посилкіна, Ю. С. Братішко, А. А. Котвіцька, А. С. Немченко [3–6] та інших. Зокрема, запропонована модель формування соціально відповідальної поведінки (СВП) фармацевтичних фахівців (ФФ), де джерелами формування та розвитку СВ

є держава, суб'єкти фармацевтичного підприємництва (ФП), фармацевтичної освіти та науки, громадські організації (ГО) фармацевтичного спрямування, власне ФФ, а засобами – міжнародне й національне законодавство щодо професійної діяльності. Окрім цього, здійснили концептуальний аналіз фундаментального рівня СВ з інтегруванням у теоретичну площину ФП, а також шляхом моделювання визначили, що формування СВ ФФ відбувається протягом усього професійного його життя [7].

Однак результати аналізу даних фахової літератури показали недостатню фундаментальність досліджень нормативно-правового забезпечення процесу формування СВП ФФ як у процесі отримання професійної освіти, так і у практичній діяльності.

Мета роботи

Моделювання правового поля та визначення повноти й змістовності чинної нормативно-правової бази (НПБ)

щодо формування системи СВП ФФ протягом усього життєвого циклу професійного розвитку.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалами дослідження стали національні та міжнародні нормативно-правові акти (НПА), що регламентують СВ, діяльність ФО та отримання фармацевтичної освіти. Під час роботи використано методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, порівняння та узагальнення.

На першому етапі дослідження узагальнено НПБ, що за різними аспектами формує СВП ФФ протягом усього життєвого циклу професійного розвитку, та сформовано модель правового поля цього процесу (рис. 1). Основні НПА розподілено за двома критеріями:

1) за ієрархічним принципом – на чотири групи:

- закони та кодекси України;
- міжнародні стандарти (МС);
- постанови КМ України;
- накази МОЗ України;

2) за регулюванням відносин у системі СВП ФФ – на три групи:

– базові: встановлюють загальні правила суспільних відносин у господарській діяльності та є базою формування СВ у всіх галузях економіки, зокрема у ФО;

– освітні: розвивають систему неперервної фармацевтичної освіти (НФО), регулюють процеси формування професійних компетенцій;

– спеціальні: регулюють власне різні аспекти фармацевтичної діяльності (ФД) і суспільні відносини ФО та ФФ.

На другому етапі дослідження здійснили контент-аналіз зазначеної НПБ в аспекті відповідальності ФО та ФФ з окресленням проблемних питань правового характеру в контексті СВ.

У цій статті приділили увагу базовому рівню правового поля, в рамках якого формуються загальні принципи суспільних відносин в усіх галузях економіки.

Насамперед, це – Конституція України [8], де в статті (ст.) 1 закріплений статус суверенної, незалежної, демократичної, соціальної та правової держави, що свідчить про пріоритетність соціальної складової в усіх соціальних відносинах. Відповідно до ст. 23, кожна людина має право на вільний розвиток своєї особистості, зокрема професійний, і має обов'язки перед суспільством, в якому забезпечується вільний і всебічний розвиток її особистості.

Держава:

– створює умови для повного здійснення громадянами права на працю, гарантує рівні можливості у виборі професії та роду трудової діяльності, реалізує програми професійно-технічного навчання, підготовки та перепідготовки кадрів відповідно до суспільних потреб, а також право на належні, безпечні та здорові умови праці, на заробітну плату, не нижчу від визначеної законом (ст. 43);

– гарантує право на страйк для захисту своїх економічних і соціальних інтересів (ст. 44), відпочинок (ст. 45) і соціальний захист (ст. 46).

Наведене свідчить, що на конституційному рівні визначені концептуальні засади реалізації людиною цілого спектра своїх прав і свобод, зокрема під час реалізації одного з базових прав кожної особистості – права на працю. Водночас належне використання правових механізмів реалізації названих прав дає змогу підвищити ефективність виконання усіма учасниками відзначених правовідносин своїх професійних трудових обов'язків.

По-друге, базовими є НПА, котрі закладають фундамент СВ у господарських і трудових відносинах, як-от:

1. Господарський кодекс України (ГКУ), що визначає сукупність суспільних відносин у процесі організації, здійснення системної та професійної господарської діяльності [9]. Він сприяє гармонізації відзначеної економічної системи з системою охорони здоров'я, встановлює особливий порядок легітимації суб'єктів ФП (реєстрація та ліцензування), особливий порядок уведення в товарообіг лікарських засобів (ЛЗ) (реєстрація, стандартизація та сертифікація). Стаття 69 ГКУ визначає порядок здійснення підприємством соціальної діяльності. Безумовно, вказаний порядок поширюється і на ФП.

Однак нині ми є свідками ситуації, коли внаслідок різних чинників (нехтування правовими нормами, визначення пріоритетом виключно отримання прибутку, ігнорування морально-етичних принципів тощо) дійсно відповідально до своєї соціальної функції ставляться одиниці з великої кількості суб'єктів фармацевтичних правовідносин: заклади вищої освіти, поодинокі виробники й гуртові ФО, окремі аптечні мережі.

Відповідно до пункту (п.) 2 ст. 69 ГКУ, підприємство забезпечує підготовку кваліфікованих робітників і спеціалістів, їхнє економічне та професійне навчання як у власних, так і в інших навчальних закладах за відповідними угодами. Воно має надавати пільги своїм працівникам, які навчаються без відриву від виробництва. Але сьогодні професійне навчання, підвищення кваліфікації, спеціалізація ФФ відбувається в 90 % за кошти здобувачів освіти, а ФО самоусунулись у цьому питанні.

2. Податковий кодекс України [10], який підпунктом 166.3.2 ст. 166 передбачає податкову знижку за наслідками звітного податкового року за фактично передані платником податку кошти або майно у вигляді пожертвувань або благодійних внесків неприбутковим організаціям, які на дату перерахування (передачі) таких коштів і майна відповідали умовам, що визначені п. 133.4 ст. 133 цього Кодексу. Однак Податковим кодексом створені несприятливі умови для ведення малого підприємництва, що реалізує більшість ФО.

3. Кодекс законів про працю України [11], який акцентує увагу на напрямках реалізації соціальної відповідальності у трудових відносинах через встановлення високого рівня умов праці та всемірну охорону трудових прав працівників (ст. 1). Нормами цього Кодексу встановлено два види юридичної відповідальності працівників: дисциплінарну й матеріальну. Водночас здебільшого порушення прав ФФ пов'язані безпосередньо з законодавчо встановленими правами на відпочинок, тривалістю

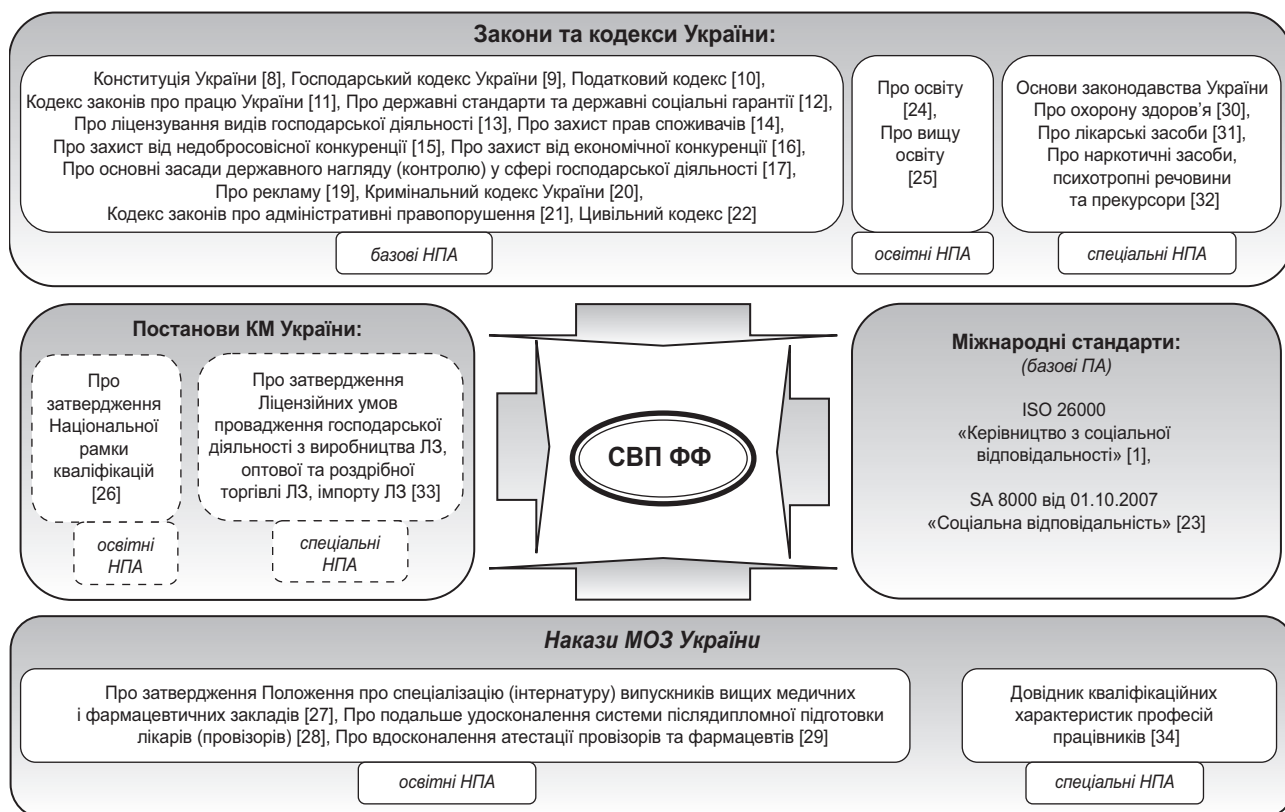


Рис. 1. Модель правового поля формування системи соціально відповідальної поведінки фармацевтичних фахівців. Закони та кодекси України (джерело: власна розробка).

робочого часу, щорічними оплачуваними відпустками, здоровими та безпечними умовами праці тощо.

4. Закон України «Про державні соціальні стандарти та державні соціальні гарантії» [12], який визначає правові засади формування та застосування державних соціальних стандартів і нормативів, що спрямовані на реалізацію закріплених Конституцією України та законами України основних соціальних гарантій. Згідно зі ст. 6 Закону, базовим державним стандартом є прожитковий мінімум, на основі якого визначаються державні соціальні гарантії та стандарти у сферах доходів населення, житлово-комунального, побутового, соціально-культурного обслуговування, охорони здоров'я та освіти. Але понятійно-категоріальний апарат соціальних стандартів і гарантій у Законі не є чітким і не відбиває сутності цих понять. Можна сказати, що нині в Україні відсутня якісна система державних соціальних стандартів і гарантій та, як наслідок, натеper вони не є доволі ефективними для економічного та соціального розвитку країни.

5. Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності», що регулює суспільні відносини у сфері ліцензування видів господарської діяльності, визначає виключний перелік таких видів, які підлягають ліцензуванню, встановлює уніфікований порядок цього ліцензування, нагляд, контроль і відповідальність за порушення законодавства у сфері ліцензування [13]. Відповідно до ст. 7, ліцензуванню підлягає виробництво ЛЗ, гуртова та роздрібно торгівля ЛЗ, імпорту ЛЗ (крім активних фар-

мацевтичних інгредієнтів); культивування рослин, котрі включені до таблиці I Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що затверджений КМ України, розроблення, виробництво, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізація (відпуск), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного Переліку. Крім того, Законом запроваджується ідеологія тісної взаємодії між державними органами та ГО й об'єднаннями підприємців шляхом призначення з представників громадськості, науковців, суб'єктів господарювання або їх об'єднань першого заступника голови Експертно-апеляційної ради з питань ліцензування, що може слугувати засобом забезпечення прозорості сфери ліцензування.

6. Закон України «Про захист прав споживачів» [14], що регулює відносини між споживачами товарів, робіт, послуг і виробниками, продавцями товарів, виконавцями робіт і надавачами послуг різних форм власності, встановлює права споживачів, а також визначає механізм їхнього захисту та основи реалізації державної політики у сфері захисту прав споживачів.

7. Закон України «Про захист від недобросовісної конкуренції» [15] спрямований на встановлення, розвиток, забезпечення торгових та інших чесних звичаїв ведення конкуренції під час здійснення господарської діяльності в умовах ринкових відносин. У розділах 2–4 Закону під

діями недобросовісної конкуренції розуміють копіювання зовнішнього вигляду продукту конкурента з вказанням свого логотипу на упаковці (ст. 6); реклама свого продукту, що містить порівняння з продуктом конкурента (ст. 7); поширення свідомо неправдивої інформації, що дискредитує конкурента (ст. 8); схилення постачальника або замовника до відмови від роботи з конкурентом або створення невігідних умов роботи, тобто до бойкоту (ст. 10); підкуп працівника конкурента для невиконання їм належним чином своїх обов'язків (ст. 11); використання фінансового та адміністративного тиску на покупця конкурента з метою його переманити (ст. 13,14); збір, використання, а також розголошення чи схилення до розголосу комерційної інформації (ст. 16–19) тощо.

8. Закон України «Про захист економічної конкуренції» [16] визначає правові засади підтримки, захисту економічної конкуренції, обмеження монополізму в господарській діяльності та спрямований на забезпечення ефективного функціонування економіки України на основі розвитку конкурентних відносин.

9. Закон України «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» [17], що визначає правові та організаційні засади, основні принципи й порядок здійснення державного нагляду у сфері господарської діяльності, повноваження органів державного нагляду, їхніх посадових осіб, а також права, обов'язки, відповідальність суб'єктів господарювання під час здійснення державного нагляду.

На жаль, сьогодні роль державних органів у питаннях контролю за діяльністю ФО вкрай ослаблена. Погіршує ситуацію та унеможливує контроль за дотриманням встановлених законодавчих норм мораторій на перевірки ФП [18]. ГО та профспілки перебувають у «сплячому» стані, не мають права голосу або усунені від виконання своїх функцій.

10. Закон України «Про рекламу» [19] регулює відносини, що виникають у процесі виробництва, поширення та споживання реклами. У ст. 21 Закону окреслені й встановлені рамки рекламування ЛЗ, медичної техніки, методів профілактики, діагностики, лікування та реабілітації, зокрема п. 14 цієї статті забороняється телепродаж ЛЗ, методів профілактики, діагностики, лікування та реабілітації, а також медичної техніки, застосування якої потребує спеціальних знань і підготовки.

Суперечливість між НПА зазначеної вище групи, неналежний рівень політико-правової культури в суспільстві, несприйняття принципу верховенства права політичною елітою та тлумачення нею правових норм на свою користь зумовлюють труднощі щодо ефективної реалізації СВ.

По-третє, базовими є НПА, що закладають фундамент юридичної відповідальності як різновиду СВ, тобто забезпечення правомірної поведінки ФФ через усвідомлення своїх дій і співвідношення цих дій зі змістом чинних правових норм. До них належать:

1. Кримінальний кодекс України [20], який визначає кримінальну відповідальність – найсуворіший вид юридичної відповідальності ФФ за правопорушення, що вчи-

няються ним під час здійснення професійної діяльності. Серед них неналежне виконання професійних обов'язків ФФ (ст. 140), порушення прав пацієнта (ст. 141), грубе порушення законодавства про працю (ст. 172), грубе порушення угоди про працю (ст. 173), незаконне виробництво, виготовлення, придбання, зберігання, перевезення, пересилання чи збут наркотичних засобів, психотропних речовин або їх аналогів (ст. 307), незаконне виробництво, виготовлення, придбання, зберігання, перевезення чи пересилання прекурсорів (ст. 311), порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів (ст. 320), незаконне виробництво, виготовлення, придбання, перевезення, пересилання, зберігання з метою збуту або збут отруйних чи сильнодіючих речовин або отруйних чи сильнодіючих ЛЗ (ст. 321), фальсифікація ЛЗ або обіг фальсифікованих ЛЗ (ст. 321–1) тощо.

2. Кодекс України про адміністративні правопорушення [21], що встановлює відповідальність суб'єктів правовідносин у сфері обігу ЛЗ за порушення вимог законодавства про працю та про охорону праці (ст. 41); порушення санітарно-гігієнічних і санітарно-протиепідемічних правил і норм (ст. 42); продаж ЛЗ без рецепта (ст. 42-4); порушення обмежень, що встановлені для ФФ під час здійснення ними професійної діяльності (ст. 44-2); порушення прав на об'єкт права інтелектуальної власності (ст. 51-2); порушення законодавства про захист прав споживачів (ст.156-1); порушення порядку проведення готівкових розрахунків і розрахунків із використанням електронних платіжних засобів за товари (послуги) (ст. 163-15); порушення порядку провадження господарської діяльності (ст. 164); порушення порядку формування та застосування цін і тарифів (ст. 165-2); порушення законодавства у сфері ліцензування видів господарської діяльності (ст. 166-12); введення в обіг або реалізація продукції, котра не відповідає вимогам стандартів (ст. 167); невиконання законних вимог посадових осіб центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки ЛЗ (ст. 188-10); провадження заборонених видів господарської діяльності (ст. 203) тощо.

3. Цивільний кодекс України [22], яким регулюються особисті немайнові та майнові відносини (цивільні відносини), що засновані на юридичній рівності, вільному волевиявленні, майновій самостійності їх учасників. Зокрема, згідно з частиною першою ст. 1172, юридична або фізична особа відшкодовує шкоду, завдану їхнім працівником під час виконання ним своїх трудових (службових) обов'язків. У цьому контексті слід відзначити, що судова статистика свідчить про неухильне зростання кількості цивільно-правових спорів, предметом яких є компенсація матеріальної та моральної шкоди, що завдана аптечними закладами споживачам внаслідок невиконання або неналежного виконання ФФ своїх професійних обов'язків.

Аналізуючи зміст статей названих кодексів стосовно тематики нашого дослідження, недоліком є недостатній понятійно-термінологічний апарат, що призводить до

проблем із кваліфікацією тих чи інших дій як правопо-рушень у сфері обігу ЛЗ. Наведемо, як приклад, ситуацію із проблематикою притягнення ФФ до кримінальної або адміністративної відповідальності за порушення порядку відпуску кодеїновмісних препаратів.

Особливу ієрархічну групу базових ПА становлять МС ISO 26000 «Керівництво з соціальної відповідальності» та SA 8000 «Соціальна відповідальність» [1,23]. МС ISO 26000 дає настанови щодо принципів СВ, введення СВ у практику ФО, питань взаємодії ФО з зацікавленими сторонами та суспільством. Згідно з цим МС ФО рекомендується включати у свою діяльність такі компоненти, як захист прав людини, довкілля, безпеку праці, права споживачів, розвиток місцевих громад, організаційне управління, етику бізнесу, доброчесну ділову й трудову практику, протидію корупції та шахрайству. Відповідно до SA 8000, ФО повинна дотримуватися національного законодавства й виконувати вимоги, стосовно яких вона бере на себе зобов'язання.

Варто зауважити, що відзначені вище МС не є національними НПА, позаяк не прийняті центральним органом виконавчої влади у сфері стандартизації, але ФО мають право самі впроваджувати МС за умови, що вимоги до товарів і послуг повинні відповідати нормам як МС, так і національних НПА.

Узагальнюючи, відзначимо: на першому (базовому) рівні наявні проблемні питання нормативно-правового характеру, котрі накладають відбиток на процес формування СВП усіх суб'єктів ФД на інших рівнях (під час отримання професійної (фармацевтичної) освіти й наступного розвитку професійних компетенцій та під час ФД).

Висновки

1. Сформовано модель правового поля створення системи СВП ФФ протягом усього життєвого професійного циклу, що є складною, багаторівневою системою, НПБ у моделі розподілено за двома критеріями (ієрархічним і регулюванням відносин у системі СВП ФФ) і включає 27 основних НПА: 19 законів і кодексів України, 2 МС, 2 постанови КМ України, 4 накази МОЗ України.

2. Визначено проблеми у правовому полі базового рівня формування СВП ФФ: нечіткість понятійно-категоріального апарату соціальних стандартів і гарантій; суперечливість між НПА; несприятливі умови для ведення малого підприємництва, що створені Податковим кодексом України; нехтування правовими нормами, визначення пріоритетом виключно отримання прибутку, ігнорування ФО та ФФ морально-етичних принципів; неналежний рівень політико-правової культури в суспільстві; несприйняття принципу верховенства права політичною елітою та тлумачення нею правових норм на свою користь; пасивна поведінка ГО фармацевтичного спрямування; слабкий контроль державних органів за дотриманням норм чинного законодавства. Все це зумовлює труднощі щодо ефективної реалізації СВ.

Перспективи подальших досліджень. Плануємо розглянути НПБ освітнього та спеціального рівня з опрацюванням пропозицій щодо оптимізації зазначеного нормативного поля.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ткаченко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Номер ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8566-5938>

Громолик Б. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сведения об авторах:

Ткаченко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Громолик Б. П., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Information about authors:

Tkachenko N. O., PhD, Associate Professor, the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hromovik B. P., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Международный стандарт ISO 26000:2010. Руководство по социальной ответственности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:26000:ed-1:v1:en>.
- [2] Ткаченко Н.О. Актуальні аспекти соціальної відповідальності у фармації (методичні рекомендації) / Н.О. Ткаченко, Н.М. Червоненко. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2013. – 23 с.
- [3] Формування системи показників оцінки соціальної відповідальності фармацевтичного бізнесу / О.В. Посилкіна, Ю.С. Братішко, Г.В. Кубасова // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19. – №2. – С. 4–8.
- [4] Братішко Ю.С. Дослідження сутності та рівнів соціальної відповідальності фармацевтичного бізнесу / Ю.С. Братішко // Молодий вчений. – 2014. – №1(04). – С. 147–150.
- [5] Черкашина А.В. Дослідження сучасного стану соціальної відповідальності найбільших аптечних мереж міста Харкова / А.В. Черкашина, А.А. Котвіцька // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – №2(34). – С. 36–41.
- [6] Немченко А.С. Соціально-психологічні та етичні аспекти реалізації лікарських засобів / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, Н.В. Тетерич // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13. – №3. – С. 28–30.
- [7] Ткаченко Н.О. Концептуальний аналіз соціальної відповідальності особистості та її інтегрування у фармацевтичну практику / Н.О. Ткаченко, Б.П. Громолик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – №3(25). – С. 342–348.
- [8] Конституція України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>.
- [9] Господарський кодекс України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/436-15>.
- [10] Податковий кодекс України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/2755-17>.
- [11] Кодекс законів про працю України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/322-08>.
- [12] Закон України «Про державні соціальні стандарти та державні соціальні гарантії» від 07.04.2012 р. №2017-14 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2017-14>.

- [13] Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 02.03.2015 р. №222-VIII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/222-19>.
- [14] Закон України «Про захист прав споживачів» від 12.05.1991 р. №1023-12. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1023-12>.
- [15] Закон України «Про захист від не добросовісної конкуренції» від 07.06.1996 р. №236/96-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/236/96-%D0%B2%D1%80>.
- [16] Закон України «Про захист економічної конкуренції» від 11.02.2001 р. №2210-III. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2210-14>.
- [17] Закон України «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» від 05.04.2007 р. №877-V. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/877-16>.
- [18] Закон України «Про тимчасові особливості здійснення заходів державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» від 03.11.2016 р. №1728-VIII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1728-19>.
- [19] Закон України «Про рекламу» від 03.07.1996 р. №270/96-вр. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/270/96-%D0%B2%D1%80>.
- [20] Кримінальний кодекс України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>.
- [21] Кодекс законів про адміністративні правопорушення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/80731-10>.
- [22] Цивільний кодекс України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/435-15>.
- [23] Міжнародний стандарт SA8000. Соціальна відповідальність [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/n0015697-07>.
- [24] Закон України «Про освіту» від 05.09.2017 р. №2145-VIII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2145-19>.
- [25] Закон України «Про вищу освіту» від 06.09.2014 р. №1556-VII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18>.
- [26] Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національної рамки кваліфікацій» від 23.11.2011 р. №1341 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1341-2011-%D0%BF>.
- [27] Наказ МОЗ України «Про затвердження Положення про спеціалізацію (інтернатуру) випускників вищих медичних і фармацевтичних закладів» від 19.09.1996 р. №291 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0696-96>.
- [28] Наказ МОЗ України «Про подальше удосконалення системи післядипломної підготовки лікарів (провізорів)» від 22.07.1992 р. №166 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0113-93>.
- [29] Наказ МОЗ України «Про вдосконалення атестації провізорів та фармацевтів» від 12.12.2006 р. №818 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1366-06>.
- [30] Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. №2801-XXI [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
- [31] Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. №124/96-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.
- [32] Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» від 15.02.1995 р. №60/95-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/60/95-%D0%B2%D1%80>.
- [33] Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» від 30.11.2016 р. №929 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>.
- [34] Наказ МОЗ України «Довідник кваліфікаційних характеристик» від 29.03.2002 р. №117 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020329_117.html.

References

- [1] (2010) Mezhdunarodnyj standart ISO 26000:2010. Rukovodstvo po social'noj otvetstvennosti [International standard ISO 26000:2010. Guidance on social responsibility]. Retrieved from <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:26000:ed-1:v1:en>. [in Russian].
- [2] Tkachenko, N. O., & Chervonenko, N. M. (2013). *Aktualni aspekty sotsialnoi vidpovidalnosti u farmatsii* [Actual aspects of social responsibility in pharmacy]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [3] Posylkina, O. V., Bratishko, Yu. S., & Kubasova, H. V. (2015). Formuvannya systemy pokaznykiv otsinky sotsialnoi vidpovidalnosti farmatsevychnoho biznesu [Formation of the system of indicators for the assessment of the social responsibility of pharmaceutical business]. *Klinichna farmatsiia*, 19(2), 4–8. [in Ukrainian].
- [4] Bratishko, Yu. S. (2014). Doslidzhennia sutnosti ta rivniv sotsialnoi vidpovidalnosti farmatsevychnoho biznesu [Research of essence and levels of social responsibility of pharmaceutical business]. *Molodyi vchenyi*, 1, 147–150. [in Ukrainian].
- [5] Cherkashyna, A. V., & Kotvitska, A. A. (2014). Doslidzhennia suchasnoho stanu sotsialnoi vidpovidalnosti naibilshykh aptechnykh mrezhz mista Kharkova [Research of the current state of social responsibility of large pharmacies networks of Kharkiv city]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 2, 36–41. [in Ukrainian].
- [6] Nemchenko, A. S., Kotvitskaya, A. A., & Tetrych, N. V. (2009). Sotsialno-psykholohichni ta etychni aspekty realizatsii likarskykh zasobiv [Socio-psychological and ethical aspects of the implementation of medicines]. *Klinichna farmatsiia*, 13(3), 28–30. [in Ukrainian].
- [7] Tkachenko, N. O., & Hromovyyk, B. P. (2017). Kontseptualnyi analiz sotsialnoi vidpovidalnosti osobystosti ta yii intehruvannia u farmatsevychnu praktyku [Conceptual analysis of social responsibility of the person and its integration in pharmaceutical practice]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(3), 342–348. doi: 10.14739/2409-2932.2017.3.113624 [in Ukrainian].
- [8] (1996). *Konstytutsiia Ukrainy* [The Constitution of Ukraine]. Retrieved from <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>. [in Ukrainian].
- [9] (2003). *Hospodarskyi kodeks Ukrainy* [The Commercial Code of Ukraine]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/436-15>. [in Ukrainian].
- [10] (2011). *Podatkovyj kodeks Ukrainy* [Tax Code of Ukraine]. Retrieved from <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/2755-17>. [in Ukrainian].
- [11] (1971). *Kodeks zakoniv pro pratsiu Ukrainy* [The Labor Code of Ukraine]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/322-08>. [in Ukrainian].
- [12] (2012). *Zakon Ukrainy «Pro derzhavni sotsialni standarty ta derzhavni sotsialni harantii» vid 07 kvitnia 2012 roku №2017-14* [Law of Ukraine «On State Social Standards and Social Guarantees» from April 4, 2012, №2017-14]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2017-14>. [in Ukrainian].
- [13] (2015). *Zakon Ukrainy «Pro litsenzuvannia vydiv hospodarskoi diialnosti» vid 02 bereznia 2015 roku №222-VIII* [Law of Ukraine «On licensing of types of economic activity» from March 2, 2015, №222-VIII]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/222-19>. [in Ukrainian].
- [14] (1991). *Zakon Ukrainy «Pro zakhyst prav spozhyvachiv» vid 12 travnia 1991 roku №1023-12* [Law of Ukraine «On Consumer Rights Protection» from May 12, 1991, №1023-12]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1023-12>. [in Ukrainian].
- [15] (1996). *Zakon Ukrainy «Pro zakhyst vid nedobrosovisnoi konkurentsii» vid 07 chervnia 1996 roku №236/96-BP* [Law of Ukraine «On Protection Against Unfair Competition» from Jun 7, 1996, №236/96-BP]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/236/96-%D0%B2%D1%80>. [in Ukrainian].
- [16] (2001). *Zakon Ukrainy «Pro zakhyst ekonomichnoi konkurentsii» vid 11 liutoho 2001 roku №2210-III* [Law of Ukraine «On Protection of Economic Competition» from February 11, 2001, №2210-III]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2210-14>. [in Ukrainian].
- [17] (2007). *Zakon Ukrainy «Pro osnovni zasady derzhavnoho nahliadu (kontroliu) u sferi hospodarskoi diialnosti» vid 05 kvitnia 2007 roku №877-V* [Law of Ukraine «On the Main Principles of State Supervision (Oversight) in the Area of Commercial Activity» from April 5, 2007, №877-V]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/877-16>. [in Ukrainian].

- [18] (2016). *Zakon Ukrainy «Pro tymchasovi osoblyvosti zdiisnennia zakhodiv derzhavnoho nahliadu (kontroliu) u sferi hospodarskoi diialnosti» vid 03 lystopada 2016 roku №1728-VIII* [Law of Ukraine «On temporary features of the implementation of measures of state supervision (control) in the sphere of economic activity» from November 3, 2016, №1728-VIII]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1728-19>. [in Ukrainian].
- [19] (1996). *Zakon Ukrainy «Pro reklamu» vid 03 lypnia 1996 roku №270/96-вп* [Law of Ukraine «On Advertising» from July 3, 1996, №270/96-вп] Retrieved from <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/270/96-%D0%B2%D1%80>. [in Ukrainian].
- [20] (2001). *Kryminalnyi kodeks Ukrainy* [The Criminal Code of Ukraine]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>. [in Ukrainian].
- [21] (1984). *Kodeks Ukrainy pro administratyvni pravoporushennia* [Code of Ukraine on Administrative Offenses]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/80731-10>. [in Ukrainian].
- [22] (2003). *Tsyvilnyi kodeks Ukrainy* [The Civil Code of Ukraine] Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/435-15>. [in Ukrainian].
- [23] (2008). *Mizhnarodnyi standart SA8000. Sotsialna vidpovidalnist*. [International standard SA8000. Social Responsibility]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/n0015697-07>. [in Ukrainian].
- [24] (2017). *Zakon Ukrainy «Pro osvitu» vid 05 veresnia 2017 roku №2145-VIII* [Law of Ukraine «On Education from September 5, 2017, №2145-VIII]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1060-12>. [in Ukrainian].
- [25] (2014). *Zakon Ukrainy «Pro vyshchu osvitu» vid 06 veresnia 2014 roku №1556-VII* [Law of Ukraine «On Higher Education from September 6, 2014 №1556-VII]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18>. [in Ukrainian].
- [26] (2011). *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia Natsionalnoi ramky kvalifikatsii» vid 23 lystopada 2011 roku №1341* [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On Approval of the National Qualifications Framework» from November 23, 2011, №1341]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1341-2011-%D0%BF>. [in Ukrainian].
- [27] (1996). *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Polozhennia pro spetsializatsiiu (internaturu) vypusnykiv vyshchykh medychnykh i farmatsevtichnykh zakladiv» vid 19 veresnia 1996 roku №291* [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On Approval of the Regulations on the Specialization (Internship) of Higher Medical and Pharmaceutical Institutions Graduates from September 19, 1996, №291]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0696-96>. [in Ukrainian].
- [28] (1992). *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro podalshe udoskonalennia systemy pisladyplomnoi pidhotovky likariv (provizoriv)» vid 22 lypnia 1992 roku №166* [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On further improvement of the system of postgraduate training of doctors (pharmacists)» from July 22, 1992, №166]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0113-93>. [in Ukrainian].
- [29] (2006). *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro vdoskonalennia atestatsii provizoriv ta farmatsevtiv» vid 12 hrudnia 2006 roku. №818* [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On improving the attestation of pharmacists» from December 12, 2006, №818]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1366-06>. [in Ukrainian].
- [30] (1992). *Zakon Ukrainy «Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia» vid 19 lystopada 1992 roku №2801-XXI* [Law of Ukraine «Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care» from November 19, 1992, №2801-XXI]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>. [in Ukrainian].
- [31] (1996). *Zakon Ukrainy «Pro likarski zasoby» vid 04 kvitnia 1996 roku №124/96-BP* [Law of Ukraine «On Medicinal Products» from April, 4, 1996, №124/96-BP]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>. [in Ukrainian].
- [32] (1995). *Zakon Ukrainy «Pro narkotychni zasoby, psykhotropni rehovyny i prekursory» vid 15 liutoho 1995 roku №60/95-BP* [Law of Ukraine «On Circulation of Drugs, Psychotropic Substances, Their Analogs and Precursors in Ukraine» from February 15, 1995, №60/95-BP]. Retrieved from <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/60/95-%D0%B2%D1%80>. [in Ukrainian].
- [33] (2016). *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (krim aktyvnykh farmatsevtichnykh inhredientiv)» vid 30 lystopada 2016 roku №929* [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On the approval of licensing conditions for the introduction of economic activities for the production of pharmaceuticals, wholesale and retail trade in medicines, the import of medicines (other than active pharmaceutical ingredients)» from November 30, 2016, №929]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>. [in Ukrainian].
- [34] (2002). *Nakaz MOZ Ukrainy «Dovidnyk kvalifikatsiinykh kharakterystyk» vid 29 bereznia 2002 roku №117* [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Directory of qualifying characteristics» from March 29, 2002, №117]. Retrieved from http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020329_117.html. [in Ukrainian].



Дослідження ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови

В. А. Солодовник, Н. О. Ткаченко, С. А. Гладішева, Фаді Ал Зедан

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сучасний арсенал лікарських і косметичних засобів, що використовують у терапії себорейного дерматиту волосистої частини голови, доволі різноманітний. Сьогодні фармацевтичний ринок динамічно розвивається і являє собою складну гетерогенну систему, що зумовлює необхідність дослідження його стану та формування інформаційної бази щодо динаміки асортименту, цін і доступності препаратів.

Мета роботи – формування інформаційного масиву про лікарські засоби (ЛЗ) та лікувальну косметику, що застосовуються в лікуванні себорейного дерматиту волосистої частини голови (СД ВЧГ), та обґрунтування на підставі маркетингового аналізу доцільності створення нового фармацевтичного препарату на основі субстанції октопіроксу.

Матеріали та методи. Як інформаційні матеріали використали Державний реєстр лікарських засобів України, довідник лікарських засобів «Компендіум онлайн», інтернет-ресурси з пошуку ліків в аптеках України «GeoApteka» та «Tabletki.ua». У роботі застосували маркетинговий метод, методи моніторингу, логічного узагальнення, угруповання та графічний метод дослідження.

Результати. Здійснили комплексне маркетингове оцінювання українського фармацевтичного ринку засобів, що застосовуються в терапії СД ВЧГ, котра враховувала гетерогенну структуру: два напрями – ЛЗ і засоби лікувальної косметики.

Висновки. Сформували сучасний арсенал засобів за двома напрямками: сегмент «ЛЗ» налічує 26 препаратів підгрупи D01A «Противогрибкові препарати для місцевого застосування» і підгрупи D11A «Інші дерматологічні препарати»; сегмент «КЗ» – 71 косметичний засіб (переважають засоби на основі октопіроксу – 12 пропозицій). За формою виготовлення переважають рідкі форми: шампуні, тоніки, розчини, сироватки. Усі засоби за критерієм «порядок відпуску з аптеки» належать до безрецептурних, але перед їхнім застосуванням обов'язково потрібна консультація лікаря для врахування особливостей кожного хворого. Для сегмента ринку, що аналізували, характерний дефіцит комбінованих препаратів і мала кількість пропозицій від вітчизняних виробників.

Исследование рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головы

В. А. Солодовник, Н. А. Ткаченко, С. А. Гладышева, Фади Ал Зедан

Современный арсенал лекарственных и косметических средств, используемых в терапии себорейного дерматита волосистой части головы, достаточно разнообразен. Сегодня фармацевтический рынок динамично развивается и представляет собой сложную гетерогенную систему, что обуславливает необходимость исследования его состояния и формирования информационной базы относительно динамики ассортимента, цен и доступности препаратов.

Цель работы – формирование информационного массива о лекарственных средствах (ЛС) и лечебной косметике, которые используют в лечении себорейного дерматита волосистой части головы (СД ВЧГ) и обоснования на базе маркетингового анализа целесообразности создания нового фармацевтического препарата на основе субстанции октопирокса.

Материалы и методы. В качестве информационных материалов использовали Государственный реестр лекарственных средств Украины, справочник лекарственных средств «Компендиум онлайн», интернет-ресурсы по поиску лекарств в аптеках Украины «GeoApteka» и «Tabletki.ua». В работе применены маркетинговый метод, методы мониторинга, логического обобщения, группировки и графический метод исследования.

Результаты. Осуществлена комплексная маркетинговая оценка украинского фармацевтического рынка средств, применяемых в терапии СД ВЧГ, которая учитывала гетерогенную структуру: два направления – ЛС и средства лечебной косметики.

Выводы. Сформирован современный арсенал средств по двум направлениям: сегмент «ЛС» насчитывает 26 препаратов подгруппы D01A «Противогрибковые препараты для местного применения» и подгруппы D11A «Другие дерматологические препараты»; сегмент «КС» – 71 косметическое средство (преобладают средства на основе октопирокса – 12 предложений). По форме изготовления преобладают жидкие формы: шампуни, тоники, растворы, сыворотки. Все средства за критерием «порядок отпуска из аптеки» относятся к безрецептурным, но перед их применением обязательно необходима консультация врача для

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123730>

УДК: 339.13.021 : [615.263.5 : 616.594.1 – 085]
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123730

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 112–118

Ключові слова: себорейний дерматит, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок.

E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.01.2018 // Після доопрацювання: 12.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

учета особенностей каждого больного. Для анализируемого сегмента рынка характерен дефицит комбинированных препаратов и небольшое количество предложений от отечественных производителей.

Ключевые слова: себорейный дерматит, маркетинговые исследования, фармацевтический рынок.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 112–118

Study of medicines' market for the treatment of seborrheic dermatitis of the pilar part of head

V. A. Solodovnik, N. O. Tkachenko, S. A. Gladysheva, Fadi Al Zedan

Modern arsenal of medicines and cosmetics used for the therapy of seborrheic dermatitis of the pilar part of head is various enough. Today pharmaceutical market keeps developing and constitutes a complex system that causes the necessity of its investigation and forming the informational base concerning the dynamics of assortment, prices and availability of medicines.

The aim of work is forming the informational file about medicines and cosmetics which are used in treatment of seborrheic dermatitis of the pilar part of head and advisability substantiation of the creation of new medication with Octopirox on the base of marketing analysis.

Materials and methods. As informative materials we used: the State register of medications of Ukraine; reference book of medications "Compendium on-line"; internet resources on the search of medications in the pharmacies of Ukraine "GeoApteka" and "Tabletki.ua". A marketing method, monitoring methods, logical generalization, groupment and graphic methods were applied in-process of research.

Results. Complex marketing evaluation of the Ukrainian pharmaceutical market of medications used for the therapy of seborrheic dermatitis of the pilar part of head was carried out taking into account heterogeneous structure in two trends: medicines and cosmetics.

Conclusion. Modern arsenal of medicines was organized in two trends: segment of medicines consists of 26 medications of D01A subgroup "Antifungals for topical use" and D11A subgroup "Other dermatologic medications"; "KC" segment has 71 cosmetics (cosmetics with Octopirox prevail – 12 propositions). In form of making, the liquids prevail – shampoo, tonics, solutions, serums. All tools concerning "Order of dispensing" are available without a prescription but before their using the doctor's advice taking into account individuality of each patient is needed. The analyzable market segment is characterized by the deficiency of combined drugs and no great amount of proposals of domestic producers. Next scientific research outlook. All referred above determines perspective direction and advisability of the creation of the new medication with Octopirox.

Key words: seborrheic dermatitis, market research, pharmaceutical economics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 112–118

Себорейний дерматит (СД) – хронічне запальне захворювання шкіри, що пов'язане з підвищенням кількості та зміною якості шкірного сала, а також активізації умовно-патогенного грибка сапрофітної флори. Себорейний дерматит волосистої частини голови (СД ВЧГ) – це вкрай специфічне хронічне захворювання, що погіршує зовнішній вигляд людини, спричиняючи дискомфорт і моральні страждання. Як можливі причини, котрі впливають на виникнення, розвиток захворювання, розглядають метаболічні, генетичні та вплив довкілля [1].

СД ВЧГ трапляється майже у 3–5 % від загальної кількості дорослого населення у віковій групі в межах 20–50 років. Захворювання, що передують себорейному дерматиту (лупа, себорея), виявляють значно частіше. У групі ризику перебувають підлітки, люди з генетичною схильністю, ВІЛ-інфіковані. З урахуванням поширеності та багатофакторності етіопатогенезу СД вибір ефективної терапії є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Лікування СД є комплексним, спрямоване як на усунення клінічних проявів, так і на корекцію захворювань, що спричинили його виникнення. Передовсім передбачена нормалізація режиму харчування, рекомендована гіпоалергенна дієта. Місцево вдаються до етіотропної терапії, використовуючи протигрибкові препарати. Якщо антигрибкові препарати неефективні, призначають гормональні, а при ускладненні (піодермія) – антибактеріальні засоби [2,3].

Сучасний арсенал лікарських і косметичних засобів,

що використовуються в терапії СД ВЧГ, доволі різноманітний. Сьогодні фармацевтичний ринок динамічно розвивається та являє собою складну гетерогенну систему, що зумовлює необхідність дослідження його стану та формування інформаційної бази щодо динаміки асортименту, цін і доступності препаратів.

Мета роботи

Формування інформаційного масиву про ЛЗ та лікувальну косметику, що застосовуються в лікуванні себорейного дерматиту волосистої частини голови, та обґрунтування на підставі маркетингового аналізу доцільності створення нового фармацевтичного препарату на основі субстанції октопіроксу.

Матеріали і методи дослідження

Як інформаційні матеріали використовували Державний реєстр лікарських засобів України [4], довідник лікарських засобів «Компендіум онлайн» [5], інтернет-ресурси з пошуку ліків в аптеках України «GeoApteka» [6] та «Tabletki.ua» [7], гуртові пропозиції лікарських засобів для аптек згідно з програмним комплексом «Аптека» [8]. Застосували маркетинговий метод, методи моніторингу, логічного узагальнення, групування та графічний метод дослідження. Дані, що одержали, систематизовані та наочно наведені в діаграмах із поясненнями та висновками.

Результати та їх обговорення

Для досягнення поставленої мети та системного аналізу фармацевтичного ринку засобів для лікування СД здійснили комплексне маркетингове оцінювання українського фармацевтичного ринку, що враховувало гетерогенну структуру: два напрями – лікарські засоби (ЛЗ) та засоби лікувальної косметики. Згідно з уніфікованою анатомо-терапевтичною та хімічною класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) сформували інформаційний масив із 26 лікарських препаратів (сегмент «ЛЗ») та 71 косметичного засобу (сегмент «КЗ»).

Асортимент ЛЗ дослідили згідно з Державним реєстром лікарських засобів України. Встановили, що станом на 01.09.2017 р. в Україні зареєстровано 26 препаратів для лікування СД ВЧГ. Під час внутрішньогрупового аналізу виявили, що структуру асортименту сформовано ЛЗ групою D, що містить 2 підгрупи протисеборейних засобів. Серед них провідну позицію посідає підгрупа D01A «Противіробкові препарати для місцевого застосування» (D01A C08 – кетоконазол), на

яку припадає 69 % за кількістю препаратів; друге місце – підгрупа D11A «Інші дерматологічні препарати» (D11A C30 – кетоконазол + піритіон цинк, D11A X12 – піритіон цинк) з 31 % відповідно.

Структуру сегмента «КЗ» (табл. 1) сформовано засобами на основі октопіроксу (піроктон оламіну) (16,9 % за кількістю препаратів), піритіон цинку (22,53 %), октопіроксу (піроктон оламіну) + піритіон цинку (4,22 %), дисульфід селену (19,71 %), клімбазолу (1,4 %), саліцилової кислоти (4,22 %), березового дьогтю (9,86 %), інших біологічно активних компонентів (21,13 %).

Аналіз складу засобів показав, що препарати сегмента «ЛЗ» є переважно однокомпонентними (84,61 %), частка комбінованих – 15,39 %. Це стосується і сегмента «КЗ»: у 60 % випадків це косметика на основі однієї діючої речовини, у 40 % – комбінована косметика. Вона переважно представлена комбінаціями на основі октопіроксу (піроктон оламіну) + піритіон цинку.

Під час сегментації ринку за формами виготовлення встановили, що у сегменті «ЛЗ» протисеборейні засоби

Таблиця 1. Структура сегмента «лікувальна косметика»

№	Активні компоненти	Торгова назва, косметична форма	Фірма-виробник
Октопірокс, Piroctone Olamine (Октопірокс, Піроктон Оламін)			
1	Октопірокс, Piroctone Olamine + ламерон	«Active Shampoo Antischuppen», Активний шампунь проти лупи, 250 мл	Chwarzkopf Professional (Німеччина)
2	Октопірокс, Piroctone Olamine + ламерон	«Peeling Shampoo», Шампунь-пілінг проти лупи, 250 мл	Chwarzkopf Professional (Німеччина)
3	Октопірокс, Piroctone Olamine + гідролізований кератин, кофеїн, пантенол, рицинова олія, алантоїн	Seborin Shampoo, Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	Schwarzkopf & Henkel (Німеччина)
4	Октопірокс, Piroctone Olamine, гідролізований кератин, кофеїн, пантенол, рицинова олія, алантоїн	Seborin 3-Fach-Effekt Shampoo, Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	Schwarzkopf & Henkel (Німеччина)
5	Октопірокс, Піроктон Оламін	SEBORIN HAARWASSER, Тонік у пластиковій банці по 400 мл	Schwarzkopf & Henkel (Німеччина)
6	Октопірокс, Piroctone Olamine, екстракт мирта, кропиви, мальви та ментол	Purifying Fluid, Шампунь у пластиковому флаконі по 100 мл	«ICSEA Helen Seward s.a.s.» (Італія)
7	Октопірокс, Piroctone Olamine, екстракт мирта, кропиви, мальви, мікрогранули абрикосових кісточок	Peeling Gel, Гель у пластиковій тубі по 100 мл	«ICSEA Helen Seward s.a.s.» (Італія)
8	Октопірокс, Piroctone Olamine, екстракт кропиви, ефірне масло лаванди, вітамін PP, солі цинку та екстракт дріжджів	Purifying Hair Tonic, Гель у пластиковому флаконі з дозатором по 100 мл	«ICSEA Helen Seward s.a.s.» (Італія)
9	Октопірокс, Piroctone Olamine, ефірні олії чайного дерева, евкаліпту та м'яти, сульфат цинку	Purifying Hair Tonic, Спрей з дозатором по 100 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)
10	Октопірокс, Piroctone Olamine, саліцилова кислота, фітопур, альфа-бісаболол	Antidandruff Bath Lotion, Лосьйон у пластиковому флаконі об'ємом 150 мл	Lisap (Італія)
11	Октопірокс, Piroctone Olamine + гексамідину діізотіонат і сірка	«Shampooing Antipelliculaire», Шампунь у пластиковому флаконі по 250 мл	Keranove (Франція)
12	Октопірокс, Piroctone Olamine, рамноза та АОКС – комплекс	Kerastase Specifique Cure Anti-Pelliculaire, Ампули з сироваткою, у картонній упаковці, № 12 по 6 мл	Kerastase (Франція)
Октопірокс, Piroctone Olamine (Октопірокс, Піроктон Оламін) + Pyrithione zinc (Піритіон цинк)			
1	Октопірокс, Piroctone Olamine, піритіонат цинку, клімбацоль	Wella SP Clear Scalp, Лосьйон у пластиковій тубі по 125 мл	Wella (Німеччина)
2	Октопірокс, Piroctone Olamine, піритіонат цинку, клімбацоль	Wella SP Clear Scalp Shampeeling, Шампунь у флаконі по 150 мл	Wella (Німеччина)
3	Октопірокс, Piroctone Olamine, піритіонат цинку, клімбацоль, екстракти прополісу, піхти, лопуха, кропиви, ромашки, подорожника та хмелю, сік алое, рицинова олія, гліцин, канон і вітаміни А, F, PP	Mirra Professional, Шампунь у пластиковій тубі по 150 мл	Mirra professional (Російська Федерація)

Продовження таблиці 1.

№	Активні компоненти	Торгова назва, косметична форма	Фірма-виробник
Pyrithione zinc (Піритіон цинк)			
1	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	Frederm Zinc Dermatological Anti-Dandruff Shampoo, Шампунь по 200 мл	Shering-Plough (Бельгія)
2	Pyrithione zinc (піритіон цинк), альфа-бісаболол	L'Oreal Professionnel Instant Clear Pure Anti-Dandruff Shampoo, Шампунь по 250 мл	L'Oreal Professionnel (Франція)
3	Pyrithione zinc (піритіон цинк), альфа-бісаболол	Instant Clear Nutritive Shampoo, Шампунь по 250 мл	L'Oreal Professionnel (Франція)
4	Pyrithione zinc (піритіон цинк), кислота саліцилова	Kerastase Specifique Bain Anti-Pelliculaire Shampoo, шампунь по 250 мл	Kerastase (Франція)
5	Pyrithione zinc (піритіон цинк), алантоїн	Otium Unique Shampoo, дозований шампунь по 250 мл	Estel Professional (Російська Федерація)
6	Піритіон цинк	ФРИДЕРМ™ ЦИНК FREEDERM, шампунь по 250 мл	Schering-Plough (США)
7	Pyrithione zinc (піритіон цинк), Д-пантенол та гліцерин	«ЦИНК» Лібрідерм LIBREDERM, шампунь по 250 мл	Зелдіс (Російська Федерація)
8	Pyrithione zinc (піритіон цинк), ефірна олія лаванди, шавлії та мирри	Purifying Gel, Гель по 150 мл	Davines (Італія)
9	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	Wella SP Clear Scalp Mask, Пластикові банки по 200 мл	Wella (Німеччина)
10	Pyrithione zinc (піритіон цинк), ефірні олії чайного дерева, чебрецю, апельсина, ялівцю та розмарину, абрикосові кісточки, амід молочної кислоти та камфора	Melaleuca Anti-Dandruff Exfoliating Gel Rene Furterer, Гель-ексfolіант з охолоджуючим ефектом по 75 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)
11	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	«Pantene Pro-V», Шампунь у флаконі по 200 мл	Procter & Gamble (США)
12	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	«Wash & Go», Шампунь у флаконі по 200 мл	Procter & Gamble (США)
13	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	«Head & Shoulders»2 в 1, Шампунь у флаконі по 200 мл	Procter & Gamble (США)
14	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	«Head & Shoulders»2 в 1, Шампунь у флаконі по 750 мл	Procter & Gamble (США)
15	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	«Head & Shoulders»2 в 1, Шампунь у флаконі по 200 мл	Procter & Gamble (США)
16	Pyrithione zinc (піритіон цинк)	«Head & Shoulders»2 в 1, Шампунь у флаконі по 400 мл	Procter & Gamble (США)
Selenium disulphide (дисульфід селену)			
1	Selenium disulphide (дисульфід селену)	Dercos Anti-Pelliculaire Shampooing Traitant NEW (norm-oily hair), Шампунь по 250 мл	Laboratoires Vichy (Франція), серія Dercos
2	Selenium disulphide (дисульфід селену)	Сульсена шампунь проти лупи, 150 мл	ООО Амальгама Люкс (Україна)
3	Selenium disulphide (дисульфід селену)	Сульсена паста проти лупи 1 %, у тубі по 40 мл	ООО Амальгама Люкс (Україна)
4	Selenium disulphide (дисульфід селену)	Сульсена паста проти лупи 2 %, у тубі по 75 мл	ООО Амальгама Люкс (Україна)
5	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ, Паста профілактична 1 %, у тубі по 75 г	ООО Мірра (Російська Федерація)
6	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ, Шампунь 1 % по 250 мл	ООО Мірра (Російська Федерація)
7	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН ФОРТЕ, шампунь 2 %, 250 мл	Алые паруса, ВАТ НПКК (Україна)
8	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН ФОРТЕ Паста 2 % у тубі по 75 мл	Алые паруса, ВАТ НПКК (Україна)
9	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ, Паста 1 % у тубі, 40 г	ООО Мірра (Російська Федерація)
10	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ, Паста 1 % у пластиковій тубі, 75 г	ООО Мірра (Російська Федерація)
11	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН МИТЕ, Гель-мило профілактичне 1 %, 100 г	ООО Мірра (Російська Федерація)
12	Selenium disulphide (дисульфід селену)	СУЛЬСЕН ФОРТЕ, Гель-мило профілактичне 2%, 100 г	Алые паруса, ВАТ НПКК (Україна)
13	Selenium disulphide (дисульфід селену)	Selegel, Шампунь по 125 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Ducray (Франція)
14	Selenium Disulphide (дисульфід селену), сірка та солі цинку	«Fructis», Шампунь по 250 мл	Laboratoires Garnier (Франція)
Climbazole (Клімбазол)			
1	Climbazole (клімбазол)	Anti-Schuppen Shampoo, Шампунь по 250 мл	Wella (Німеччина)
Acid salicylic (Саліцилова кислота)			
1	Саліцилова кислота, кертіол	Ducray Kertyol P.S.O., Шампунь по 125 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Ducray (Франція)
2	Саліцилова кислота та комплекс ефірних олій (чайного дерева, кипариса та ладану)	Phytosylic, Шампунь по 200 мл	Laboratoires Phytosolba (Phyto-Lierac) (Франція)
3	Саліцилова кислота, дьоготь ялівцю, спиртовий екстракт зелених мікроводостей	ALGOPIX, Альгопікс, Розчин для зовнішнього застосування по 200 г	Medica AD (Болгарія)

Продовження таблиці 1.

№	Активні компоненти	Торгова назва, косметична форма	Фірма-виробник
Coal Tar (Березовий дьоготь)			
1	Березовий дьоготь та алантоїн	Лібридерм дьоготь LIBREDERM, Шампунь по 250 мл	Зелдис (Російська Федерація)
2	Березовий дьоготь, екстракт череди, звіробю та чистотілу	Псорилом, Шампунь по 200 мл	ООО «Алкой» (Російська Федерація)
3	Натуральний березовий дьоготь	Дігтярний шампунь, Шампунь з дозатором по 250 мл	Ельффарма (Російська Федерація)
4	Березовий дьоготь, кислота молочна, екстракт куркуми, імбиру та дикої кориці	ФРИДЕРМ™ ДЬОГОТЬ FREEDERM, Шампунь по 150 мл	Schering-Plough (США)
5	Березовий дьоготь	Шампунь «911» дігтярний, Шампунь по 150 мл	«Невська косметика» (Російська Федерація)
6	Березовий дьоготь, мильний корінь, клімбазол, вітамін РР	Шампунь дігтярний «Аптечка Агафьи», Шампунь по 300 мл	Аптечка Агафьи (Російська Федерація)
7	Березовий дьоготь, цинк	Шампунь «Зелена аптека», Шампунь по 350 мл	ПП «Фармацевтична фабрика «НВО «Ельфа» (Україна)
Інші біологічно активні компоненти			
1	Кам'янувугільна смола, екстракти лопуха, шавлії, хвоща, звіробю та грициків, ефірна олія кипариса, розмарину та каяпутового дерева	Phytocoltar, Шампунь по 60 мл	Laboratoires Phytosolba (Phyto-Lierac) (Франція)
2	Екстракт настурції	Shampooing a la Capucine, Шампунь по 200 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Klorane (Франція)
3	Екстракт мирта	Shampooing a l'Extrait de Myrte, Шампунь по 200 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Klorane
4	Олія андироби	«Shampooing Anti-Pelliculaire», Шампунь по 200 мл	Thalgo Cosmetic (Франція)
5	Екстракт ялівцю	«Shampooing Antipelliculaire», Шампунь по 200 мл	Yves Rocher (Франція)
6	Ферменти з антибактеріальною дією, пантенол, а також екстракти чайного дерева, женьшеня, ананаса, ківі, гуава та кокоса	«Alfa-Enzyme Treatment Shampoo», Шампунь по 200 мл	Freeman (США)
7	Екстракти кропиви, шавлії, зеленого чаю, деревію, розмарину та живокосту	«Hair Repair Medicated Anti-Dandruff Shampoo Gel», Шампунь по 250 мл	St. Yves (Франція)
8	Екстракт берези та алое вера	«Anti-Schuppen Shampoo», Шампунь по 250 мл	Nivea (Німеччина)
9	Екстракт кедр	«Ultra Doux», Шампунь по 250 мл	Laboratoires Garnier (Франція)
10	Ефірна олія чайного дерева, чебрецю та шавлії, оригінальний комплекс Рене Фюртерер проти себореї	Melaleuca Shampoo For Oily Dandruff Rene Furterer Шампунь Мелалека, Шампунь по 150 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)
11	Ефірні олії чайного дерева, тмину, апельсина, соевий лецитин і комплекс Рене Фюртерер проти лупи	Melaleuca Shampoo For Dry Dandruff Rene Furterer Шампунь Мелалека, Шампунь по 150 мл	Компанія Pierre Fabre, Laboratoires Rene Furterer (Франція)
12	Рослині екстракти лаванди, розмарину та шавлії	Aquatonale Sebo-Normalizing Lotion – Себорегулюючий лосьйон, Лосьйон 12 шт по 8 мл	FarmaVita (Італія)
13	Бетаїн, валін, Д-пантенол	Wella SP Clear Scalp Shampoo – Шампунь проти лупи, Шампунь по 250 мл	Wella (Німеччина)
14	Активні ліпосоми та екстракт алое вера	«Anti-Schuppen Tonikum», Тонік по 250 мл	Wella (Німеччина)
15	Д-пантенол, екстракт ромашки, кропиви, сосни, лопуха, розмарину, плюща, арніки та часнику	«pH-БАЛАНС» Лібридерм, Librederm, Шампунь по 250 мл	Зелдис (Російська Федерація)

для ВЧГ випускаються в таких лікарських формах: рідкі – шампуні (60 %), м'які – креми (28 %), тверді – таблетки (4%) і аерозолі (8%). У сегменті «КЗ» 70 % засобів становлять шампуні. Також до складу косметики входять пасти (8,45 %), гелі (5,6 %), лосьйони (4,22 %), тоніки і гель-мила (по 2,81 %), спреї, розчини в ампулах, розчини для зовнішнього застосування, косметичні маски (по 1,4 %) (рис. 1).

Структура цього ринку засобів для лікування СД ВЧГ за формами виготовлення розподілена на чотири групи: рідкі форми становлять 75,26 %, м'які – 19,59 %, тверді – 2,06 %, аерозолі – 3,09 %.

Вивчаючи ринок засобів для лікування СД ВЧГ за показником «оригінальний/генерик», визначили відповідність: 15/11 або 57,6%/42,4 %.

За критерієм «порядок відпуску з аптеки» всі засоби в сегменті «ЛЗ», відпускаються без рецепта (наказ МОЗ України № 41 від 19.01.2017 р.), але перед застосуванням обов'язково потребують консультації з лікарем.

Під час маркетингових досліджень проаналізували фірмову структуру вітчизняного фармацевтичного ринку. Нині більша частина двох сегментів представлена закордонними фірмами-виробниками – їхня частка становить 60 % (сегмент «ЛЗ») і 91 % (сегменті «КЗ»),

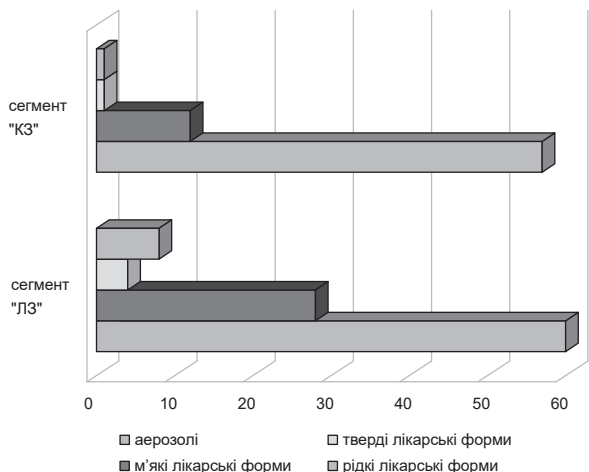


Рис. 1. Діаграма структури сегментів протисеборейних засобів ВЧГ за формами виготовлення.

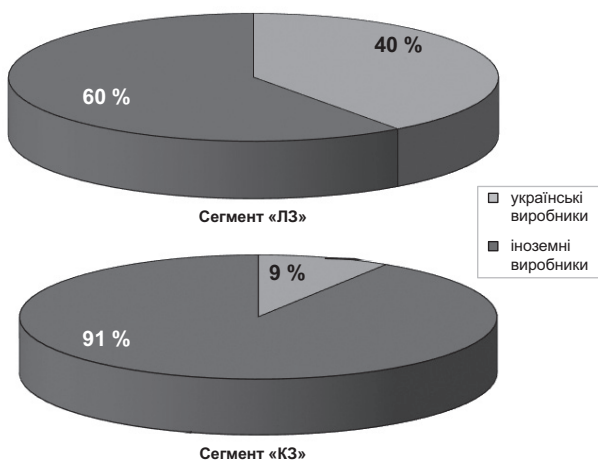


Рис. 2. Діаграма розподілу засобів для лікування СД ВЧГ на українському фармацевтичному ринку за місцем виробництва.

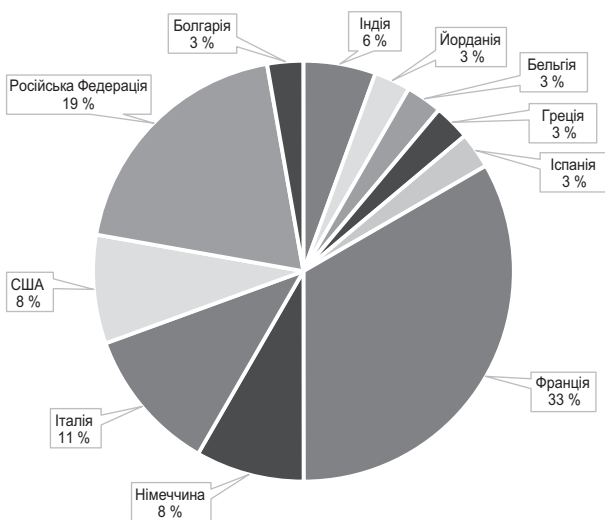


Рис. 3. Діаграма розподілу іноземних країн за кількістю фірм-виробників, що представлені на ринку України.

частка українських виробників для ЛЗ – 40 %, а для лікувально-косметичних – 9 % (рис. 2).

Серед іноземних країн-постачальників позицію лідера посідає Франція з компаніями Pierre Fabre (Laboratoires Rene Furterer, Laboratoires Ducray і Laboratoires Klorane), Chwartzkopf Professional, Keranove, Kerastase, Laboratoires Vichy, Laboratoires Garnier, Thalgo Cosmetic, Yves Rocher, St. Yves, L’Oreal Professionnel, Laboratoires Phytosolba (Phyto-Lierac). Друга позиція серед іноземних виробників – у Російської Федерації (7 фірм): Зелдис, «Аптечка Агафьї», «Невська косметика», Ельфарма, ООО «Алкой», ООО Мирра, Estel Professional. На третьому місці за кількістю фірм-виробників, що представлені косметичною продукцією на ринку України, – Італія – 4 фірми (FarmaVita, Davines, Lisap, «ICSEA Helen Seward s.a.s.») (рис. 3).

Серед українських виробників у виробництві названих сегментів значне місце посідають ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ, ООО Амальгама Люкс та «Альє паруса», ВАТ НПКК, м. Миколаїв.

Як бачимо, український ринок протисеборейних засобів сформований переважно іноземними виробниками, що відкриває перспективні напрями для наступних досліджень щодо розробки нових вітчизняних засобів для лікування СД ВЧГ.

Висновки

1. Виконали маркетинговий аналіз ринку засобів, що застосовуються в терапії СД ВЧГ. Сформовано сучасний арсенал засобів за двома напрямками: сегмент «ЛЗ» налічує 26 препаратів підгрупи D01A «Протигрибкові препарати для місцевого застосування» та підгрупи D11A «Інші дерматологічні препарати»; сегмент «КЗ» – 71 косметичний засіб (переважають засоби на основі октопіроксу – 12 пропозицій).

2. За формою виготовлення переважають рідкі форми: шампуні, тоніки, розчини, сироватки. Усі засоби за критерієм «порядок відпуску з аптеки» належать до безрецептурних, але перед їхнім застосуванням обов’язково потрібна консультація лікаря для врахування індивідуальності кожного хворого. Для сегмента ринку, що аналізували, характерний дефіцит комбінованих препаратів і мала кількість пропозицій від вітчизняних виробників.

Перспективи подальших наукових досліджень. Відзначене зумовлює перспективний напрям і доцільність створення нового фармацевтичного препарату на основі субстанції октопіроксу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Солодовник В. А., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гладышева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Фаді Ал Зедан, канд. фарм. наук, асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Солодовник В. А., аспирант каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышева С. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Фаді Ал Зедан, канд. фарм. наук, ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Solodovnik V. A., Aspirant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko N. O., PhD, Associate Professor, Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Gladysheva S. A., PhD, Teaching Assistant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Fadi Al Zedan, PhD, Teaching Assistant, Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Симптомы себорейного дерматиту // Vidpoviday.com [сайт]. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vidpoviday.com/seborejnyj-dermatit-na-oblichchi>.
- [2] Белоусова Т.А. Себорейный дерматит волосистой части головы : современные представления об этиологии, патогенезе и терапии

/ Т.А. Белоусова, М.А. Горячкина, Д.Г. Шранова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – №6. – С. 132–138.

- [3] Михнева Е.Н. Этапное лечение себорейного дерматита волосистой части головы / Е.Н. Михнева // Дерматология та венерологія. – 2012. – №2. – С. 44–47.
- [4] Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drz.kiev.ua>.
- [5] Компендиум. Лекарственные препараты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua>.
- [6] GeoApteka [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <https://geoapteka.com.ua>.
- [7] Tabletki.ua [Электронный ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua>.
- [8] Программный комплекс «Аптека». Оптовые предложения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmbase.com.ua/poisk1>.

References

- [1] Symptomny seboreinogo dermatytu [Symptoms of seborrheic dermatitis]. *Vidpoviday.com*. Retrieved from <http://vidpoviday.com/seborejnyj-dermatit-na-oblichchi> [in Ukrainian].
- [2] Belousova, T. A., Goryachkina, M. A., & Katranova, D. G. (2013) Seborejnyj dermatit volosistoj chasti golovy: sovremennye predstavleniya ob etiolologii, patogeneze i terapii [Seborrheic scalp dermatitis: current concepts of its etiology, pathogenesis and therapy]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 6, 132–138. [in Russian].
- [3] Mikhnova, I. N. (2012) E'tapnoe lechenie seborejnogo dermatita volosistoj chasti golovy [Treatment of seborrheic dermatitis of the hairy part of the head]. *Dermatologiya i venerologiya*, 2, 44–47. [in Russian].
- [4] Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medications of Ukraine] Retrieved from <http://www.drz.kiev.ua>. [in Ukrainian].
- [5] Compendium. Lekarstvennye preparaty [Compendium. Medicinal preparations] Retrieved from <http://compendium.com.ua>. [in Russian].
- [6] GeoApteka Retrieved from <https://geoapteka.com.ua>.
- [7] Tabletki.ua Retrieved from <https://tabletki.ua>.
- [8] Programnyj kompleks "Apteka". Optovye predlozheniya [Programmatic complex "Pharmacy". Wholesale suggestions] Retrieved from <http://pharmbase.com.ua/poisk1>. [in Russian].



Проблема лікування опікових травм і характеристика лікарських засобів для місцевого лікування опіків

Б. В. Вонс, М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий

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

Мета роботи – узагальнити відомості фахової літератури щодо статистики поширення опіків, їх класифікації та методів лікування, сучасних лікарських форм лікарських засобів для місцевої терапії опіків.

Матеріали та методи. У роботі використали методи пошуку інформації, аналізу статистичних даних і відомостей наукової літератури щодо опіків і перспектив їх лікування.

Результати. Незважаючи на відкриття широкого спектра активних фармацевтичних інгредієнтів з необхідною дією, опікові рани та їх терапія залишаються проблемою сучасної медицини. Алергічні реакції та подразнення шкіри є найважливішими несприятливими наслідками дії місцевих антибактеріальних і дезінфікуючих засобів, що зменшують швидкість регенерації шкіри, збільшують період реабілітації. Місцеве лікування при опіках має важливе значення, при цьому всі місцеві методи лікування опіків адаптуються до конкретних аспектів (площа та глибина опіку, вік пацієнта, етіологія опіку, локалізація травми, пов'язані патології тощо).

Висновки. Розширення асортименту лікарських форм наявних лікарських засобів для місцевого лікування опіків і створення нових оригінальних препаратів на основі біологічно активного матеріалу – перспективний напрям сучасної медицини та фармації.

Проблема лечения ожоговой травмы и характеристика лекарственных средств для местного лечения ожогов

Б. В. Вонс, М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий

Цель работы – обобщить данные специализированной литературы по статистике распространения ожогов, их классификации и методам лечения, современным лекарственным формам лекарственных средств для местной терапии ожогов.

Материалы и методы. Использованы методы поиска информации, анализа статистических данных и сведений научной литературы относительно ожогов и перспектив их лечения.

Результаты. Несмотря на открытие широкого спектра активных фармацевтических ингредиентов с необходимым действием, ожоговые раны и их терапия все еще остаются проблемой современной медицины. Аллергические реакции и раздражения кожи являются важными неблагоприятными последствиями действия местных антибактериальных и дезинфицирующих средств, уменьшающих скорость регенерации кожи и увеличивающих период реабилитации. Местное лечение при ожогах имеет важное значение, при этом все местные методы лечения ожогов адаптируются к конкретным аспектам (площадь и глубина ожога, возраст пациента, этиология ожога, локализация травмы, связанные патологии и т. д.).

Выводы. Расширение ассортимента лекарственных форм существующих лекарственных средств для местного лечения ожогов и создание новых оригинальных препаратов на основе биологически активного материала является перспективным направлением современной медицины и фармации.

Ключевые слова: ожог, травмы, лекарственные средства для лечения ожогов.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 119–125

The problem of treatment of burns' wounds and characteristic of drugs for the local treatment of burns

B. V. Vons, M. B. Chubka, T. A. Groshovi

Aim. Summarize the data of the literary sources concerning the statistics of the spread of burns, their classification and methods of treatment, modern medical forms and drugs for the local treatment of burns.

Methods and results. Methods of information search, analysis of statistical and literary data about burns and prospects of their treatment are used in this work. Despite the discovery of a wide range of active pharmaceutical ingredients with the necessary action, burn wounds are still remaining a big problem of modern medicine. Local treatment of burns is important, which influences to the process of healing

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123731>

УДК: 616-001.17:615.2-085
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123731

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 119–125

Ключові слова: опік, рана, травми, лікарські засоби для лікування опіків.

E-mail: bohdana.vons@gmail.com

Надійшла до редакції: 02.11.2017 // Після доопрацювання: 12.12.2017 // Прийнято до друку: 16.01.2018

the burn wound and for the future of the patient. All local methods of burns treatment is adapted to specific aspects (area and depth of burn, age of the patient, the etiology of burn, localization of wound, related pathologies, etc.).

Conclusions. Expansion of the range of medicinal forms of existing medicines for local treatment of burns and the creation of new original preparations based on biologically active material is a promising direction of modern medicine and pharmacy.

Key words: burns, injury, wounds, wound healing.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 119–125

Опікова рана – це руйнівна травма з системними наслідками, що виникає під час контакту шкіри з хімічними речовинами (кислоти, луги, солі важких металів тощо), електричним струмом, деякими лікарськими засобами (ЛЗ), а також при дії високої температури, сонячних і рентгенівських променів. Незважаючи на те, що рівень виживання після опіків зростає, проблема їх лікування залишається актуальною в сучасній медицині та фармації. Оскільки показники захворюваності та смертності від опіків усе ще значні, дослідження зі створення нових засобів і розробка їх технологій сприяють підвищенню показників одужання пацієнтів [1–3].

Мета роботи

Узагальнити відомості фахової літератури щодо статистичних даних поширення опіків, їх класифікації, методів лікування, а також сучасних лікарських форм і ЛЗ для місцевого лікування опіків.

Матеріали і методи дослідження

Використали методи інформаційного пошуку, аналізу статистичних даних і відомостей наукової літератури щодо опіків і перспектив лікування.

Результати та їх обговорення

Опікові травми впливають на життя мільйонів людей у всьому світі: майже 6 млн осіб щорічно звертаються по медичну допомогу, більшість із них лікуються в амбулаторних умовах [2]. З міждисциплінарного погляду, для уникнення ускладнень під час лікування глибоких опіків важливо звернутися по медичну допомогу якнайшвидше, оскільки без захисту покривної системи у таких пацієнтів збільшується ймовірність виникнення багатьох захворювань і навіть летальних випадків. Належна оцінка ситуації в поєднанні зі своєчасним оглядом спеціалістом мають вирішальне значення для процесу лікування пацієнта.

Всесвітня організація охорони здоров'я повідомляє: більшість летальних випадків, що пов'язані з опіковими травмами, трапляються у країнах південно-східної Азії. За консервативним оцінюванням, кількість людей, які прийняті до лікарні з опіками в Індії (населення країни понад – 1 млрд осіб), щорічно становить від 700 до 800 тис. [3]. Соціальні, інфраструктурні, економічні й культурні аспекти життя ускладнюють загальні проблеми профілактики та лікування опіків.

Для розуміння масштабів проблеми вивчили статистичні дані на прикладі Великобританії (населення

країни – майже 60 млн) та США (населення – майже 314 млн). Так, у Великобританії опіки отримують щорічно 250 000 людей, тільки 175 000 з них екстрено відвідують відділення швидкої допомоги, 16 000 допущені до лікарні для надання спеціалізованої медичної допомоги, і 300 осіб помирають внаслідок опікової травми [4].

У США щороку отримують опікові травми орієнтовно 1,25 млн, із них тільки 450 000 потребують медичного лікування. Щорічно 5500 осіб помирають унаслідок отриманих опікових травм; реєструють майже 1000 летальних випадків від електричних опіків, рівень смертності від яких становить до 15 % [5,6].

В Україні щорічно реєструють 80 000 опечених, із яких 10 % – діти [7].

Майже половина випадків тяжких опіків – опіки в дітей, і 50–80 % усіх опіків трапляються в дітей віком до 5 років [8]. Опіки є 11 найпоширенішою причиною смерті дітей віком від 1 до 9 років і п'ятою найчастішою причиною нефатальних травм. Опіки вдвічі частіше отримують хлопчики [9]. Більшість дитячих опіків трапляються в домашніх умовах, і найчастіше їм можна запобігти. Така травма може виникнути за декілька секунд, але її наслідки можуть мати значний фізичний, емоційний і психологічний вплив протягом життя, тому запобігання травмам у дитинстві – важлива проблема в усьому світі [10].

За статистичними даними, середній вік пацієнтів опікових відділень становить 24 роки, а середній розмір опікової рани – 19 % від загальної площі поверхні тіла [11]. Більшість зафіксованих випадків опікових травм викликані недбалістю, а решта випадків пов'язані з курінням та алкоголем. Обличчя, руки – найбільш поширені ділянки опікової травми, часто трапляються ураження дихальних шляхів; найменш поширеними є опіки очей [12]. Чоловіки, особливо в молодому віці, як правило, частіше одержують опікові травми [13]. Причиною 2/3 усіх опіків є контакт із гарячими або корозійними речовинами, і тільки чверть усіх випадків становлять травми, що викликані вогнем і полум'ям.

Протягом останніх 50 років результати лікування пацієнтів з опіковими ранами суттєво поліпшились [14]. Незважаючи на відкриття широкого спектра активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з необхідною дією, опікові рани та їх терапія залишаються проблемою сучасної медицини [15]. Алергічні реакції та подразнення шкіри є найважливішими несприятливими наслідками дії місцевих антибактеріальних і дезінфікуючих засобів, що зменшують швидкість регенерації шкіри та збільшують період реабілітації [16]. Місцеве лікування при опіках має важливе значення, при цьому всі місцеві методи лікуван-

ня опіків адаптуються до конкретних аспектів (площа, глибина опіку, вік пацієнта, етіологія опіку, локалізація травми, пов'язані патології тощо) [17].

Покривна система людського тіла складається зі шкіри, волосся, нігтів та екзокринних залоз [18]. Шкіра є одним із найбільших органів (складається з епідермісу, дерми та підшкірно-жирової клітковини), що захищає людський організм, створюючи фізичний бар'єр між зовнішнім світом і внутрішніми тканинами.

Епідерміс – це зовнішній шар шкіри, який поділяють на поверхневий (роговий) і глибокий (ростковий) [19]. Епідерміс не містить кровоносних судин, а клітини в найглибших шарах живляться внаслідок дифузії з киснем доквілля та значно меншою мірою завдяки капілярам крові, що поширюються до верхніх шарів дерми [20].

Під епідермісом розташована власне шкіра (дерма). Це шар щільної сполучної тканини, що складається з еластичних і колагенових волокон. Дерма складається із сосочкового шару (пухка волокниста сполучна тканина з лімфатичними та кровоносними капілярами, нервовими волокнами й закінченнями) та сітчастого шару (утворений щільною волокнистою сполучною тканиною та містить тривимірну мережу товстих пучків колагенових волокон, що взаємодіють із мережею еластичних волокон) [21].

Підшкірна клітковина (гіподерма) не є частиною шкіри й лежить нижче дерми. Її функція полягає у прикріпленні шкіри до основних кісток і м'язів, а також у забезпеченні її кровоносними судинами та нервами [18].

Розрізняють 7 функцій шкіри: бар'єрна (захищає організм від дії механічних і хімічних чинників), терморегуляторна, дихальна, імунна, екскреторна (виведення через потові потоки продуктів обміну), ендокринна, а також шкіра бере активну участь у депонуванні крові та завдяки наявності численних нервових закінчень виконує рецепторну функцію [22].

У випадку пошкодження шкіри збудники, хімікати та інші зовнішні елементи мають прямий шлях до зараження організму й викликають інфікування, різноманітні захворювання та смерть. Розуміння анатомії, фізіології шкіри є ключовим елементом у визначенні потреби в лікуванні таких пацієнтів [18,22].

Опіки, що впливають тільки на поверхню шкіри, відомі як поверхневі, або опіки I ступеня. Коли пошкодження проникає в деякі з нижчих шарів, опік називають частково проникаючим, або опіком II ступеня. Глибокий опік, або опік III ступеня – це травма, що поширюється на всі шари шкіри. З опіком IV ступеня пов'язане ушкодження глибших тканин – м'язів і кісток [23].

При глибоких опіках III–IV ступенів є висока ймовірність розвитку опікового шоку, причинами якого є сильний больовий синдром і велика втрата рідини, а в особливо важких випадках потерпілий втрачає свідомість. Опіковий шок – перша стадія опікової хвороби та завжди становить небезпеку для життя потерпілого, тому лікувати такі опіки можна тільки в умовах стаціонару.

Поверхневі опіки I–II ступенів, коли в опіковій рані

наявний життєздатний епітелій, загоюються протягом 2–4 тижнів без хірургічного втручання [18,22,23] з використанням ЛЗ місцевої дії, котрі посідають одне з перших місць у терапії опіків. Широко використовуються ЛЗ у формі мазей, кремів, гелів, що містять у своєму складі АФІ з групи антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів тощо.

Лікування опіків не є чітким і простим процесом. Стратегії лікування дуже відрізняються на міжнародному, національному та місцевому рівнях. Хоча великі опіки можуть бути фатальними, сучасні практики та методики лікування, що розвиваються з 1960 р., є різноманітними та істотно поліпшили результати одужання пацієнтів [24].

Ще у стародавніх документах описано методики лікування опіків із використанням меду та смоли.

Для місцевого лікування опіків (МЛО) доцільно використовувати препарати з антибактеріальною дією, що сприяють швидкому загоєнню ран, зменшуючи ризик інфікування.

Вивчено стан опікової рани при використанні в терапії срібловмісних препаратів. Доведено, що мазь «Сульфаргін 1 %» (АФІ – 10 мг сульфадіазин аргентуму) стала препаратом вибору для лікування опіків I–II ступенів, оскільки АФІ стимулює репаративні процеси в епідермісі та, відповідно, скорочує термін консервативного лікування опіків. Під час лікування опіків III–IV ступенів використання цього препарату не мало очікуваного ефекту [25]. Відомі інші форми засобів, що насичені наночастинками срібла, зокрема антисептичні серветки «Acticoat®», які необхідно замінювати кожні 24 години.

Відомо, що в терапії опіків використовується 0,5 % розчин аргентум нітрату (замінюється кожні 2–3 години). Але використання препарату на великих опікових поверхнях може зумовити дисбаланс рідини та електролітів, а також гіперпігментацію в зоні лікування [26].

У рандомізованому клінічному дослідженні, котре виконали в хірургічному відділенні Об'єднаної військової лікарні Бахавалпур (Пакистан), порівнюють ефективність меду й 1 % крему сульфадіазин аргентуму. У дослідженні брали участь 50 пацієнтів, яких випадковим чином поділили на дві групи по 25 пацієнтів у кожній. У першій групі (для лікування використовували мед) у 52 % пацієнтів усі опіки загоїлись через 2 тижні, у 100 % – після 4 тижнів лікування. У групі II (лікування 1 % кремом сульфадіазин аргентуму) 20 % хворих одужали після 2 тижнів, 60 % – через 4 тижні терапії, 100 % – до кінця 6 тижня лікування. Відповідно до критеріїв, що використовуються для порівняння ефективності двох методів лікування опікової рани, мед був визнаний ефективнішим від 1 % крему сульфадіазин аргентуму [27].

Результати досліджень, що здійснені *in vitro* та *in vivo*, показали широкий спектр використання меду для лікування опіків. Доведено антибактеріальні, протизапальні, антиексудативні, антиоксидантні властивості, які впливають на процес загоєння ран. Клінічні дослідження довели ефективність застосування меду в терапії поверхневих і часткових опіків порівняно з іншими ЛЗ, що робить його

ефективним засобом місцевої терапії опіків у клінічній практиці. Однак відомо також, що в окремих випадках мед затримує процес загоєння опіків, тому детальне вивчення властивостей меду під час лікування опікових ран є актуальним [27,28].

Завдяки наявності антимікробної активності щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, велике практичне значення має використання екстракту часнику для МЛО [29].

Для забезпечення оптимального балансу вологи та запобігання висиханню рани, зменшення больових відчуттів і запобігання інфікуванню рани спеціально розроблено гель «Prontosan®». Гель «Prontosan® Wound» призначений для очищення та зволоження опікових ран, трансплантатів і донорських ділянок, а також запобігання інфікуванню шляхом зниження бактеріального навантаження. Гель може використовуватися для терапії опіків різного походження (термічні травми, хімічні та електричні опіки). Результати клінічних досліджень, що виконані в Іспанії (університетська лікарня «Vall d'Hebron») та Італії (лікарня «Civile Maggiore», м. Верона), показали ефективність очищення та загоєння в 94 % випадків реєстрованих опікових ран [30].

У Румунії для місцевого лікування поверхневих опіків застосовують ЛЗ із хлоргексидином у вигляді «tulle gras». Це тип пов'язки, що складається з тканини, котра просочена сумішшю рідкого парафіну (98 частин), бальзаму Перу (1 частина) та оливкової олії (1 частина), яка перешкоджає його прилипанню до ран, мазі з антибіотиками.

Останнім часом широку популярність здобув новий ЛЗ «Immergi H3», який рекомендується для місцевого лікування гострих ран (опіків до II ступеня, гіпертрофічних і келоїдних рубців, травматичних бляшок, різних шкірних уражень) і хронічних (венозних виразок) при грануляції та епітелізації, а також для використання на ділянках тіла після хімічного чи лазерного пілінгу та на трансплантованих ділянках шкіри [31].

На фармацевтичному ринку Польщі наявні пластирі для МЛО «DermaPlast» і «Urgo Burns» на основі гідрогелю. ЛЗ «Versiva XC» виробництва фірми «Bristol Myers Squibb» є композицією з природних і синтетичних полімерів (полівінілпіролідон, поліетиленгліколь і агар) [32].

Відповідно до інструкції про застосування ЛЗ, ці препарати належать до безрецептурних ЛЗ і можуть використовуватися для лікування поверхневих і глибоких опіків (II–III ст.).

На фармацевтичному ринку Російської Федерації для МЛО зареєстровано ЛЗ у формі пластирів і губок медичних: «Метуракол» (як АФІ містить метилурацил і сухий колаген), «Альгімаф» (альгінат натрію, глюконат кальцію, мафенід ацетат, фенозанова кислота), «Альгіпор» (до складу входить альгінат натрію, глюконат кальцію та нітрофурал), «Губка з канаміцином» (канаміцин, нітрофурал), «Комбутек-2» (містить колаген, глутаровий альдегід, хінозол і борну кислоту) [33].

Г. П. Козинець та інші дослідники [34] довели, що застосування «Реген-Д 150», який є рекомбінантним

епідермальним фактором росту людини на основі рекомбінантної ДНК і чинником проліферації клітин, забезпечило зменшення вираженості місцевої запальної реакції в зоні ураження. Препарат випускається у формі гелю та є ефективним засобом лікування опіків II–III ступенів. Рекомендований термін застосування – 28–35 днів.

Вивченню активності мазі «Біофларин», що містить густий екстракт кори дуба та ефірну олію коріандру, присвячені роботи Л. В. Яковлевої та інших науковців [35]. У результаті дослідження встановлено, що показники ефективності мазі на 10 і 15 день лікування не поступались ефективності препарату порівняння «Альгофін», що можна пояснити наявністю біологічно активних речовин у корі дуба широколистої, які забезпечують протизапальну, антимікробну, репаративну активність.

Ю. О. Іванкова [36] описала технологію мазі, котра містить 2 % колагеназу з камчатського краба, що активує процеси епітелізації та проліферації в опікових ранах III ступеня. Встановлено, що максимальне загоєння настає на 30 добу лікування цим засобом.

Л. В. Яковлева та ін. [37] розробили нову мазь «Ліповіт», що містить природний антиоксидантний комплекс – ліпофільний екстракт бджолиного пилку. На моделі опікової рани у щурів з опіками III-A ступеня здійснили морфологічне дослідження впливу мазі «Ліповіт» на загоєння ран, порівнюючи з відомою маззю «Вундехіл». Протягом порівняльного аналізу показників активності мазей встановлено перевагу «Ліповіту». Ця мазь за ефективністю перевищила препарат порівняння, враховуючи сумарні показники: інтенсивність регенерації епітелію – в 1,3 раза, ступінь зрілості грануляцій – 1,2 раза, наявність фіброзної тканини – 1,4 раза. Під впливом мазі «Ліповіт» на 22 день лікування опікових ран у 80 % щурів спостерігали повне загоєння ран, а під дією мазі «Вундехіл» у цей термін загоєння ран виявлено у 20 % тварин.

Протягом досліджень, які виконала Н. Х. Саліхова [38], науково обґрунтовано та розроблено склад і технологію медичного виробу для лікування опіків і ран «Люцерон» на основі колагену. Під час лікування експериментальних ран у щурів визначили їхнє прискорене загоєння порівняно з контрольною групою.

Російські вчені [39] розробили патент на ранозагоювальний матеріал, який може використовуватися для місцевого лікування ран, включаючи термічні опіки, обмороження. Продукт виготовлений на основі гідрофобного пористого полімерного матеріалу з фторопласту Ф-42Л і застосовується як захисне джерело від вторинної інфекції.

Усе більшу увагу науковців привертає порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині, який багатий білками з широким спектром біологічної активності та містить макро- та мікроелементи, а також поліпептидний епідермальний фактор росту. Біоактивний засіб продукту тваринного походження, що оброблений за сучасною технологією кріоконсервування, ліофілізації та подрібнення, становить особливий інтерес як активний фармацевтичний продукт для лікування опіків, післяопераційних ран

або після косметологічних процедур (шліфування, пілінг, дермабразія). Тому розробка ЛЗ на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині є перспективним та актуальним напрямом сучасної фармацевтичної технології [40].

Науковці розробили технологію кріоконсервування ксенодерми свині в рідкому азоті з наступною ліофілізацією. Стерильні кріоліофілізовані ксенодермотрасплантати використовують як замітники шкіри під час лікування опікових, донорських і скальпованих ран, трофічних виразок [41]. Ліофілізовані ксенодермоімплантати внесено до державного реєстру медичних виробів України та нині використовуються в лікувальних закладах України для закриття ран при опіках. Висока антимікробна резистентність препарату та здатність його до ефективної адсорбції, інактивації токсинів, понижений рівень антигенності кріоліофілізованих субстанцій за умов довготривалої придатності готового продукту стало основою для наступних його досліджень у галузі фармації.

Працівники дослідного центру ВАТ «Фармак» розробили вітчизняний препарат «Ефіаль» на основі біологічної сировини з епідермального шару шкіри свині у формі спрею, котрий проходить клінічні дослідження. АФІ препарату є депротейнізований шар шкіри свиней, який є стандартизованим [42].

О. В. Белова [43] розробила три нові методи отримання імунотропних речовин зі шкіри свині: ацетоновий, безацетоновий і метод із висолюванням. Створено новий препарат «К-активін» у формі мазі для лікування псоріазу та вивчено фізико-хімічні, біологічні властивості цього ЛЗ. Доведена наявність 19 амінокислот у складі таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині. Лікарські речовини кріоліофілізованих ксенодермотрансплантантів шкіри свині є перспективним джерелом для створення нової групи оригінальних ЛЗ. Тому постає необхідність вивчення фармако-технологічних властивостей кріоліофілізованої ксенодерми свині, розробка складу, технології та стандартизація нового лікарського засобу на його основі.

Висновки

Розширення асортименту препаратів для МЛЮ є важливим завданням фармацевтичної технології та створення нової оригінальної групи ЛЗ для місцевої терапії опіків на основі біологічно активного матеріалу та перспективним напрямом у медицині та фармації.

Конфлікт інтересів: відсутній

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Вонс Б. В., аспірант каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».
Чубка М. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Грошовий Т. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Сведения об авторах:

Вонс Б. В., аспирант каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств, ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».
Чубка М. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармации учебно-научного института последипломного образования, ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Грошовий Т. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації з технологією лікарств, ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины».

Information about authors:

Vons B. V., Aspirant, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Chubka M. B., PhD, Associate Professor, Pharmacy Department of Educational Scientific Institute of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Groshovyi T. A., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Burn wound: Pathophysiology and its management by herbal plants / D. Kaushik, S. Kamboj, P. Kaushik et al. // Chron Young Sci. – 2013. – Vol. 4. – Is. 2. – P. 86–93.
- [2] Epidemiological study of pediatric burns at a tertiary care centre in South India / R.S. Powar, B.M. Sudhir, M.D. Prabhu et al. // Int J Community Med Public Health. – 2016. – Vol. 3. – P. 1242–1246.
- [3] Herndon D.N. Chapter 4: Prevention of burn injuries [Електронний ресурс] / D.N. Herndon // Total Burn Care. – 4th ed. – New York : Saunders Elsevier, 2012. – Режим доступу: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9781437727869>.
- [4] Grosseohme R.H. Burn Center Referral Patterns to Pastoral Care / R.H. Grosseohme // Journal of Burn Care & Rehabilitation. – 2001. – Vol. 22. – S155.
- [5] Jeng J.C. How Patients Enter the Burn Care System is Changing: A Glimmer from the National Burn Repository / J.C. Jeng, S.F. Miller // Journal of Burn Care & Research. – 2007. – Vol. 28(2). – P. 220–221.
- [6] Enoch S. Emergency and early management of burns and scalds / S. Enoch, A. Roshan, M. Shah // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – P. 1037.
- [7] Vons B.V. Market analysis of semisolid dosage forms registered in Ukraine and research of excipients included to their formulas / B.V. Vons, M.B. Chubka, T.A. Groshovyi // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №1. – С. 55–61.
- [8] Agbenorku P. Pediatric burns mortality risk factors in a developing country's tertiary burns intensive care unit / P. Agbenorku, M. Agbenorku, K.P. Fiifi-Yankson // Int J Burns Trauma. – 2013. – Vol. 3. – P. 151–158.
- [9] Forjuoh S.N. Burns in low- and middle-income countries: a review of available literature on descriptive epidemiology, risk factors, treatment, and prevention / S.N. Forjuoh // Burns. – 2006. – Vol. 32. – P. 529–537.
- [10] Hollywood E. Assessment and management of scalds and burns in children / E. Hollywood, T. O'Neill // Nursing children and young people. – 2014. – Vol. 26. – Iss. 2. – P. 28–33.
- [11] Atiyeh B.S. Burn wound cleansing: an efficient evidence-based treatment modality or a ritualistic practice / B.S. Atiyeh, A. Ibrahim, S.N. Hayek // J Wound Technol. – 2010. – Vol. 7. – P. 6–10.
- [12] Wardhana A. The use of PHMB (polyhexamethylene biguanide) and Betaine Surfactant irrigation solution and gel in burn injuries / A. Wardhana, E. Nindita // Presentation at 15th European Burns Association Congress (August, 2013). – Vienna. 2013.
- [13] Epidemiology of industrial burns in Brisbane / S.P. Pegg, P.M. Miller, E.J. Sticklen, W. J. Storie // Burns, Including Thermal Injury. – 1986. – Vol. 12. – P. 484–490.

- [14] Herndon D.N. Chapter 1: A brief history of acute burn care management [Електронний ресурс] / D.N. Herndon // *Total Burn Care*. – 4th ed. – New York : Saunders Elsevier, 2012. – Режим доступу: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437727869000011>.
- [15] Mechanism of Wound-Healing Activity of Hippophae rhamnoides L. Leaf Extract in Experimental Burns [Електронний ресурс] / N.K. Upadhyay, R. Kumar, M.S. Siddiqui, A. Gupta // *Evid Based Complement Alternat Med*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 659705.
- [16] The effect of saffron (*Crocus sativus*) extract for healing of second-degree burn wounds in rats / G. Khorasani, S.J. Hosseini-mehr, P. Zamani et al. // *Keio J Med*. – 2008. – Vol. 57(4). – P. 190–195.
- [17] An alternative for local treatment of superficial burns / D. Enescu, T. Bratu, P. Berechet-Comanescu et al. // *Annals of Burns and Fire Disasters*. – 2008. – Vol. XXI. – Iss. 3. – P. 138–140.
- [18] Kolarsick P.A.J. Anatomy and physiology of skin / P.A.J. Kolarsick, M.A. Kolarsick, C. Goodwin // *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. – 2011. – Vol. 3(4). – P. 203–213.
- [19] "Epidermis" (n.d.) Vocabulary.com. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.vocabulary.com/dictionary/epidermis>.
- [20] Зимина И.В. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины / И.В. Зимина, Ю.М. Лопухин, В.Я. Арион // *Иммунология*. – 1994. – №1. – С. 8–13.
- [21] Herndon D.N. Chapter 3: Epidemiological, demographic and outcome characteristics of burn injury [Електронний ресурс] / D.N. Herndon // *Total Burn Care*. – 4th ed. – New York : Saunders Elsevier, 2012. – Режим доступу: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437727869000035>.
- [22] Beck B. Mechanisms regulating epidermal stem cells / B. Beck, C. Blanpain // *EMBO J*. – 2012. – Vol. 31(9). – P. 2067–2075.
- [23] Burns // Health Library [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/dermatology/burns_85,P01146/.
- [24] Peck M.D. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors / M.D. Peck // *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2011. – Vol. 37(7). – P. 87–100.
- [25] Атясов И.Н. Местное лечение ожогов серебросодержащими препаратами. Сульфаргин – препарат выбора / И.Н. Атясов, М.Л. Атясова // *Хирургия*. – 2011. – №5. – С. 66–68.
- [26] Ahuja R.B. A prospective double blinded comparative analysis of framycetin and silver sulphadiazine as topical agents for burns: a pilot study / R.B. Ahuja, A. Gupta, R. Gur // *Burns*. – 2009. – Vol. 35(5). – P. 672–676.
- [27] Asher Ahmed Mashhood. Honey compared with 1% silver sulfadiazine cream in the treatment of superficial and partial thickness burns / Asher Ahmed Mashhood, Tahir Ahmed Khan, Ahmed Nurus Sami // *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. – 2006. – Vol. 16. – P. 14–19.
- [28] Zbucnea A. Up-to-date use of honey for burns treatment / A. Zbucnea // *Ann Burns Fire Disasters*. – 2014. – Vol. 27. – P. 22–30.
- [29] Hamood Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds / Pushpalatha Nidadavolu, Wail Amor, Phat L. Tran et al. // *Journal of Medical Microbiology*. – 2012. – Vol. 61. – Pt 5. – P. 662–671.
- [30] Skin & Wound Management. Essentials of Burn Care Burn Wound Management with Prontosan®. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.prontosan.co.uk/docs/Case%20Studies/Burn%20Wound%20Management%20with%20Prontosan.pdf>.
- [31] Enescu D. An alternative for local treatment of superficial burns / D. Enescu, T. Bratu, P. Berechet-Comanescu // *Ann Burns Fire Disasters*. – 2008. – Vol. 21(3). – P. 138–140.
- [32] Centrum Informacji o Leku [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://leki-informacje.pl/rejestracja>.
- [33] Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm.
- [34] Визначення клінічної ефективності препарату РЕГЕН-Д 150 для місцевого лікування опіків / Г.П. Козинець, О.І. Осадча, Г.М. Боярська та ін. // *Клінічна хірургія*. – 2011. – №1. – С. 65–68.
- [35] Яковлева Л.В. Вплив мазі "Біофларин" на морфоструктуру шкіри в умовах асептичної опікової травми у щурів / Л.В. Яковлева, О.В. Ткачова, Фаді Алі Саллуб // *Клінічна фармація*. – 2007. – №2(50). – С. 66–70.
- [36] Разработка мягких лекарственных форм коллагеназы камчатского краба и их фармакологические исследования / Ю.О. Иванкова, Е.Ф. Степанова, И.Л. Абисалова, А.В. Локарев // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2013. – Т. 11. – №3. – С. 28–30.
- [37] Яковлева Л.В. Дослідження ранозагоюючої дії мазі «Ліповіт» на моделі опікових ран / Л.В. Яковлева, О.В. Ткачова // *Вісник фармації*. – 2002. – №2. – С. 117–121.
- [38] Салихова Н.Х. Разработка состава и технологии ранозаживляющих коллагеновых пластин с экстрактом люцерны и интерфероном: автореф. дис. на соискание ученой степени к.фарм.н. / Н.Х. Салихова. – М., 2003. – 18 с.
- [39] Патент №2228203 Россия, МПК А 61 L 15/16 / Е.В. Аметистов, А.С. Дмитриев, В.А. Иванов и др. ; ООО «Наука-Сервис-Центр». – №2002109408/15; заявл. 12.04.2002; опубл. 10.05.2004.
- [40] П'ятиницький Ю.С. Експериментальне дослідження фармакологічних властивостей субстрату кріоконсервованої шкіри свині / Ю.С. П'ятиницький, Л.В. Яковлева, О.Ю. Кошова // *Клінічна фармація*. – 2013. – Т. 17. – №1. – С. 56–63.
- [41] Патент 66353 Україна, МПК А01N1/02. Спосіб виготовлення ксенотрансплантатів / В.В. Бігуняк, Н.В. Бігуняк; заявник і патентовласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». – № 99084730; заявл. 19.08.99; опубл. 17.05.04 // *Бюлетень*. – №5.
- [42] Ранозагоювальна дія препарату «Ефіаль» / Г.І. Борщевський, Н.Є. Лісничук, К.С. Волков та ін. // *Фармацевтичний часопис*. – 2013. – №3. – С. 29–34.
- [43] Белова О.В. Иммунотропные препараты из кожи. Разработка методов получения, физико-химическая и иммунобиологическая характеристика и перспектива клинического применения : автореф. дис. на соискание ученой степени д.биол.н. : спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / О.В. Белова. – М., 2007. – 44 с.

References

- [1] Kaushik, P., Sharma, S., Rana, A., Kaushik, D., & Kamboj, S. (2013). Burn wound: Pathophysiology and its management by herbal plants. *Chronicles of Young Scientists*, 4(2), 86. doi: 10.4103/2229-5186.115537.
- [2] Powar, R., Prabhu, M., Sudhir, M., & Mallapur, B. (2016). Epidemiological study of pediatric burns at a tertiary care centre in South India. *International Journal of Community Medicine and Public Health*, 1242–1246. doi:10.18203/2394-6040.ijcmph20161392.
- [3] Herndon, D. N. (2012). Chapter 4: Prevention of burn injuries. *Total Burn Care*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/book/9781437727869>.
- [4] Grosseohme, R. H. (2001). Burn Center Referral Patterns to Pastoral Care. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, 22, S155. doi: 10.1097/00004630-200103002-00216.
- [5] Jeng, J. C., & Miller, S. F. (2007). How Patients Enter the Burn Care System is Changing: A Glimmer from the National Burn Repository. *Journal of Burn Care & Research*, 28(2), 220–221. doi:10.1097/bcr.0b013e318031aa58.
- [6] Enoch, S., Roshan, A., & Shah, M. (2009). Emergency and early management of burns and scalds. *BMJ*, 338, 1037. doi: 10.1136/bmj.b1037.
- [7] Vons, B. V., Chubka, M. B., & Groshovyj, T. A. (2015). Market analysis of semisolid dosage forms registered in Ukraine and research of excipients included to their formulas. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 55–61. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2015.1.3766>.
- [8] Agbenorku, P., Agbenorku, M., & Fiifi-Yankson, K. P. (2013). Pediatric burns mortality risk factors in a developing country's tertiary burns intensive care unit. *Int J Burns Trauma*, 3, 151–158.
- [9] Forjuoh, S. (2006). Burns in low- and middle-income countries: A review of available literature on descriptive epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Burns*, 32(5), 529–537. doi: 10.1016/j.burns.2006.04.002.
- [10] Hollywood, E., & O'Neill, T. (2014). Assessment and management of scalds and burns in children. *Nursing Children and Young People*, 26(2), 28–33. doi:10.7748/ncyp2014.03.26.2.28.e396.
- [11] Atiyeh, B. S., Ibrahim, A., & Hayek, S. N. (2010). Burn wound cleansing: an efficient evidence-based treatment modality or a ritualistic practice. *J Wound Technol*, 7, 6–10.
- [12] Wardhana, A., & Nindita, E. (2013). The use of PHMB (polyhexamethylene biguanide) and Betaine Surfactant irrigation solution and gel in burn injuries. *Presentation at 15th European Burns Association Congress*. Vienna, Austria.

- [13] Pegg, S. P., Miller, P. M., Sticklen, E. J., & Storie, W. J. (1986). Epidemiology of industrial burns in Brisbane. *Burns, Including Thermal Injury*, 12, 484–490. doi: [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(86\)90074-4](https://doi.org/10.1016/0305-4179(86)90074-4).
- [14] Herndon, D. N. (2012). Chapter 1: A brief history of acute burn care management. In *Total Burn Care*. New York: Saunders Elsevier. Retrieved from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437727869000011>.
- [15] Upadhyay, N. K., Kumar, R., Siddiqui, M. S., & Gupta, A. (2011). Mechanism of Wound-Healing Activity of Hippophae rhamnoides L. Leaf Extract in Experimental Burns. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 659705. doi: 10.1093/ecam/nep189.
- [16] Khorasani, G., Hosseinimehr, S. J., Zamani, P., Ghasemi, M., & Ahmadi, A. (2008). The Effect of Saffron (*Crocus Sativus*) Extract for Healing of Second-degree Burn Wounds in Rats. *The Keio Journal of Medicine*, 57(4), 190–195. doi: 10.2302/kjm.57.190.
- [17] Enescu, D., Bratu, T., Berechet-Comanescu, P., & Ionita, D. (2008). An alternative for local treatment of superficial burns. *Ann Burns Fire Disasters*, 21(3), 138–140.
- [18] Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of skin. *J Dermatol Nurses Assoc*, 3(4), 203–213. doi: 10.1097/JDN.0b013e3182274a98.
- [19] "Epidermis" (n.d.). *Vocabulary.com*. Retrieved from: <http://www.vocabulary.com/dictionary/epidermis>.
- [20] Zimina, I. V., Lopuchin, Yu. M., & Arion, V. Ya. (1994). Kozha kak immunnyj organ: kletochnye e'lementy i citokiny [Skin as an immune organ: cellular elements and cytokines]. *Immunologiya*, 1, 8–13 [in Russian].
- [21] Herndon, D. N. (2012). Chapter 3: Epidemiological, demographic and outcome characteristics of burn injury. *Total Burn Care*. New York: Saunders Elsevier. Retrieved from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437727869000035>.
- [22] Beck, B., & Blanpain, C. (2012). Mechanisms regulating epidermal stem cells. *The EMBO Journal*, 31(9), 2067–2075. doi: 10.1038/emboj.2012.67.
- [23] Burns. *Health Library*. Retrieved from: http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/dermatology/burns_85,P01146/.
- [24] Peck, M. D. (2011). Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*, 37(7), 1087–1100. doi: 10.1016/j.burns.2011.06.005.
- [25] Atiasov, I. N., & Atiasova, M. L. (2011). Mestnoe lechenie ozhogov serebrosoderzhashchimi preparatami. Sul'fargin – preparat vybora [Local treatment of the burnt wounds with silver-containing drugs. Sulfargin – a drug of choice]. *Khirurgiya*, 5, 66–68 [in Russian].
- [26] Ahuja, R. B., Gupta, A., & Gur, R. (2009). A prospective double-blinded comparative analysis of framycetin and silver sulphadiazine as topical agents for burns: A pilot study. *Burns*, 35(5), 672–676. doi: 10.1016/j.burns.2008.08.015.
- [27] Asher Ahmed Mashhood, Tahir Ahmed Khan, Ahmed Nurus Sami (2006). Honey compared with 1% silver sulfadiazine cream in the treatment of superficial and partial thickness burns. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 16, 14–19.
- [28] Zbucnea, A. (2014). Up-to-date use of honey for burns treatment. *Ann Burns Fire Disasters*, 27(1), 22–30.
- [29] Nidadavolu, P., Amor, W., Tran, P. L., Dertien, J., Colmer-Hamood, J. A., & Hamood, A. N. (2012). Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds. *Journal of Medical Microbiology*, 61(Pt 5), 662–671. doi: 10.1099/jmm.0.038638-0.
- [30] Skin & Wound Management. Essentials of Burn Care Burn Wound Management with Prontosan®. Retrieved from: <http://www.prontosan.co.uk/docs/Case%20Studies/Burn%20Wound%20Management%20with%20Prontosan.pdf>.
- [31] Enescu, D., Bratu, T., Berechet-Comanescu, P., & Ionita, D. (2008). An alternative for local treatment of superficial burns. *Ann Burns Fire Disasters*, 21(3), 138–140.
- [32] Sait "Centrum Informatji o Leku". *leki-informacje.pl*. Retrieved from: <http://leki-informacje.pl/rejestracje> [in Polish].
- [33] E'nciklopediya lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta [Encyclopedia of medicines and pharmacy products]. Retrieved from: http://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm [in Russian].
- [34] Kozynets, H. P., Osadcha, O. I., Boiarska, H. M., Tsyhankov, V. P., Nazarenko, V. M., & Solodkyi, Yu. A. (2011). Vyznachennia klinichnoi efektyvnosti preparatu REGEN-D 150 dlia mistsevoho likuvannia opikiv [Determination of the clinical efficacy of the REGEN-D 150 preparation for local burn treatment]. *Klinichna khirurgiia*, 1, 65–68 [in Ukrainian].
- [35] Yakovlieva, L. V., Tkachova, O. V., Fadi Ali Sallub (2007). Vplyv mazi "Bioflarin" na morfostrukturu shkiry v umovakh aseptychnoi opikovoi travmy u shchuriv [The effect of ointment "Biophlarin" on the morphostructure of the skin in conditions of aseptic burn injury in rats]. *Klinichna farmatsiia*, 2(50), 66–70 [in Ukrainian].
- [36] Ivankova, Yu. O., Stepanova, E. F., Abisalova, I. L., & Lokarev, A. V. (2013). Razrabotka myagkikh lekarstvennykh form kollagenazy kamchatskogo kraba i ikh farmakologicheskie issledovaniya [Development of soft medicinal forms of the collagenase of the kamchatka crab and their pharmacological researches]. *Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi khimii*, 11(3), 28–30 [in Russian].
- [37] Yakovlieva, L. V., & Tkachova, O. V. (2002). Doslidzhennia ranozahoiuichochoi dii mazi "Lipovit" na modeli opikovykh ran [Investigation of wound healing effect of "Lipovit" ointment on the model of burn wounds]. *Visnyk farmatsii*, 2, 117–121 [in Ukrainian].
- [38] Salikhova, N. Kh. (2003). *Razrabotka sostava i tekhnologii ranozahivlyayushchikh kollagenovykh plastin s e'kstraktom lyucerny i interferonom* (Avtoref. dis...farm. nauk). [Disposal of the warehouse i technology of multilanguage collagen plates with the extract of lucerne and interferon]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow [in Russian].
- [39] Ametistov, Y. V., Dmitriev, A. S., Ivanov, V. A., Zhukov, A. A., Chetverov, Y. S., Adamyan, A. A., et al (patentee) (2004). Wound healing material RU 2228203 [in Russian].
- [40] Pyatnitsky, Yu. S., Yakovleva, L. V., & Koshova, O. Yu. (2013). Eksperymentalne doslidzhennia farmakolohichnykh vlastyvostei substratu kriokonservovanoi shkiry svyni [The experimental study of the pharmacological properties of the cryopreserved pig skin substrate]. *Klinichna farmatsiia*, 17(1), 56–63 [in Ukrainian].
- [41] Bihuniak, V. V., & Bihuniak, N. V. (patentee) (2004). Patent 66353 Ukraina, MPK A01N1/02. Sposib vyhotovlennia ksenotransplantativ [Patent UA 66353 of Ukraine. MPK A01N1/02. The method of manufacturing xenografts]. *Biuletyn*, 5 [in Ukrainian].
- [42] Borschhevskiy, H. I., Lisnychuk, N. Ye., Volkov, K. S., & Borschhevskaya, M. I. (2013). Ranozahoiuivalna diia preparatu «Efial» [Wound healing effect of the drug Efial]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 29–34. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2013.3.2412>.
- [43] Belova, O. V. (2007). *Immunotropnye preparaty iz kozhi. Razrabotka metodov polucheniya, fiziko-khimicheskaya i immunobiologicheskaya kharakteristika i perspektiva klinicheskogo primeneniya* (Avtoref. dis... dokt. biol. nauk) [Immunotropic preparations made of leather. Development of methods of preparation, physicochemical and immunobiological characteristics and the prospect of clinical application. Dr. med. sci. diss.]. Moscow [in Russian].

До 100-річчя від дня народження Григорія Олександровича Пушина, засновника кафедри охорони здоров'я, соціальної медицини та ЛТЕ Запорізького державного медичного університету

23 січня 2018 р. виповнилося 100 років від дня народження засновника та першого завідувача кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я з історією медицини Запорізького державного медичного інституту професора Пушина Григорія Олександровича (23.01.1918–04.04.2001). Сьогодні змінилися назви і кафедри, і навчального закладу – нині це кафедра охорони здоров'я, соціальної медицини та лікарсько-трудової експертизи Запорізького державного медичного університету.



Григорій Олександрович Пушин народився у 1918 р. в селянській сім'ї в с. Люк Іжевського району Удмуртської АРСР. З 1935 до 1940 р. навчався в Іжевському медичному інституті. Один рік працював у школі, був викладачем хімії та біології. У 1940–1941 роках навчався та отримав диплом про вищу медичну освіту в Пермському медичному інституті.

У 1942 р. пішов добровольцем на війну, у складі механізованого корпусу танкової армії пройшов шлях від Сталінграда до Чехословаччини, спочатку як лікар полку, потім був начальником санітарної служби цього корпусу. Отримав тяжке поранення під час звільнення Харкова. Відзначений бойовими нагородами: орденом Вітчизняної війни II ст., двома орденами Червоної Зірки, трьома медалями.

Після звільнення за станом здоров'я з лав збройних сил із 1946 до 1960 року працював на керівних посадах установ охорони здоров'я м. Свердловська та МОЗ СРСР, за роботу в яких отримав орден «Знак Пошани».

З 1960 р. працював у Свердловському медичному інституті на посадах асистента, старшого викладача. В 1964 р. захистив дисертацію та отримав звання кандидата медичних наук.

У травні 1966 р. за конкурсом обраний на посаду завідувача кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я Запорізького фармацевтичного інституту. Саме тут з 01.09.1966 р. у новоствореному медичному інституті триває його науково-педагогічна діяльність – він очолює кафедру, стає доцентом, доктором медичних наук, професором.

За час наукової та викладацької діяльності Г. О. Пушин опублікував майже 100 друкованих робіт, більшість із них присвячено медико-соціальним аспектам здоров'я робітників промисловості. У 1968 р. побачила світ його монографія «Медико-санітарне обслуговування робітників виробництва пластмас», а в 1975 р. підготував і захистив докторську дисертацію з теми «Здоров'я робітників хімічної промисловості та заходи щодо його поліпшення».

На початковому періоді кафедри під керівництвом професора Г. О. Пушина працювали доценти О. І. Болгарова, Д. В. Мазіна, Л. Д. Гольчанська, Т. І. Ножкіна, асистенти В. Г. Цисс, І. В. Кочін та ін., надалі – доцент Р. С. Соколова, асистент С. А. Данильченко, аспіранти В. П. Петрихін, В. В. Таранов.

Під керівництвом професора Г. О. Пушина на кафедрі підготовлено 5 клінічних ординаторів і 3 кандидати медичних наук: Т. І. Ножкіна, В. Г. Цисс, В. В. Таранов, який у 1991 р. став старшим викладачем, а з 2003 р. і до сьогодні працює доцентом кафедри.

Уже перебуваючи в Запоріжжі, професор Г. О. Пушин зацікавився питанням історії медицини Запорізького краю, написав статті та науково-методичні матеріали для студентів щодо медицини часів Запорізького козацтва, земської медицини, організації медичної допомоги будівельникам ДніпроГЕСу.

Бувши визначним фахівцем в галузі організації охорони здоров'я, Г. О. Пушин всебічно пропагував цю науку, долучив до неї членів своєї родини – справу батька продовжив син, канд. мед. наук Пушин Сергій Григорович, його дружина, канд. мед. наук Прокопчик Галина Леонтіївна, їхня донька Ольга Сергіївна. Всі вони у різний час працювали на кафедрі, котру заснував Григорій Олександрович.

Професор Г. О. Пушин був людиною високої ерудиції, різнобічних інтересів. Добре знав загальну історію, літературу, образотворче мистецтво, співав, грав на гітарі, писав картини. Його службовий кабінет був прикрашений власними творами, серед яких були пейзажі, натюрморти, портрети. У цьому кабінеті побувало багато поколінь студентів, яким автор давав необхідні пояснення, виховував естетичні смаки. Григорій Олександрович декламував багато віршів, мав поетичний хист, залишив по собі

мемуарну книгу «Нариси історії медицини військового району ВВВ» (Запоріжжя, 1999).

Після того, як в 1988 р. Г. О. Пушин за віком і станом здоров'я залишив посаду завідувача кафедри, він ще майже 10 років працював на ній професором-консультантом.

З цього часу кафедру очолила доцент Раїса Степанівна Соколова. Під час її каденції на кафедру прийшли як молоді, так і досвідчені викладачі: асистенти І. К. Лур'є (згодом старший викладач), Є. М. Спіридонов, Т. А. Шведова, канд. мед. наук Г. Л. Прокопчик, канд. мед. наук В. І. Клименко (згодом д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри), повернувся на кафедру В. П. Петрихін, який певний час працював на керівних посадах в органах охорони здоров'я. В цей плідний період співробітники курсу брали активну участь у 7 замовних комплексних госпдоговірних НДР. Однак у зв'язку з кадровими проблемами кафедра втратила свій статус, – наказом ректора ЗДМУ від 17.09.1995 р. вона була реорганізована в курс соціальної медицини та організації охорони здоров'я при кафедрі загальної гігієни та екології.

Новий імпульс розвитку кафедра отримала з приходом до керівництва у 2006 р. канд. мед. наук Вікторії Іванівни Клименко, яка створила новий науковий напрям у роботі кафедри – «Наукове обґрунтування оптимізації системи надання медичної допомоги різних рівнів дорослому населенню в аспекті регіону». В. І. Клименко захистила докторську дисертацію, отримала звання професора, зміцнила матеріально-технічну базу, вирішила нагальні кадрові

питання, реалізувала низку нових навчальних та освітніх проєктів. Крім традиційних історії медицини, соціальної медицини та організації охорони здоров'я, на кафедрі тепер викладаються основи біоетики та біобезпеки, економіка охорони здоров'я, маркетинг і менеджмент для українських та іноземних студентів із різних спеціальностей, враховуючи особливості викладання для відповідного фаху.

У період керівництва В. І. Клименко новими викладачами кафедри стали канд. мед. наук О. І. Різник, Г. В. Грицай, Н. В. Томах, І. В. Гриневиц, доцент О. А. Руденко, Т. О. Шведова, В. В. Зубкова, В. Г. Фуштей, І. І. Мельник, Д. А. Пугілін, Ю. В. Анісімова, Ю. В. Здобицька, Н. О. Демиденко, Т. Г. Шепель, О. С. Пушина, І. М. Кремсар, О. І. Коноваленко. І хоча багато з них уже припинили свою роботу на кафедрі, але зробили певний внесок в її діяльність.

З 2015 р. професор В. І. Клименко поєднує роботу на кафедрі з керівництвом Запорізьким обласним департаментом охорони здоров'я, що є свідченням визнання її знань і навичок, отриманих під час роботи на кафедрі та у відповідних медичних установах. Під керівництвом В. І. Клименко захистили дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук А. Ю. Діхтяр, А. В. Коваленко, І. В. Смірнова.

Незважаючи на реформування галузі охорони здоров'я, кадрові проблеми, кафедра продовжує своє роботу, має досягнення та з оптимізмом дивиться в майбутнє. Саме в цей час доречно згадати засновника кафедри – професора Григорія Олександровича Пушина.

В. В. Таранов, І. К. Лур'є



«Никто не вечен в мире, всё уйдёт,
но вечно имя доброе живёт»
(Саади)

**Світлої пам'яті генія фармації,
всесвітньо відомого вченого,
доктора фармацевтичних наук, професора,
члена-кореспондента НАН України**

Віктора Петровича ГЕОРГІЄВСЬКОГО

Віктор Петрович Георгієвський був одним із тих небагатьох людей, котрі залишають по собі незабутній слід у переліку найкращих учених світу.

Віктор Петрович народився 23 червня 1937 року в Донецькій області України. З самого початку дорослого життя він вирізнявся доброзичливістю, щирим ставленням до колег. Теплота його серця, душевність завжди приваблювали до нього друзів і численних учнів. Він завжди давав поради, був готовий прийти на допомогу будь-коли, у товаристві перебував у центрі уваги не тільки під час обговорення наукових проблем, але і під час буденної розмови про наше життя, особисті проблеми та проблеми України.

Віктор Петрович пройшов шлях від хіміка-лаборанта Всесоюзного науково-дослідного інституту хімії та технології лікарських засобів до директора цього науково-дослідного закладу. Нелегкі випробування випали на його долю, тернистими були його шляхи. Він гідно вистояв, не зламався, завжди в усьому був чесним – перед совістю, собою та людьми.

Наукова діяльність В. П. Георгієвського включала створення найбільшої в Україні школи фармацевтичного аналізу та стандартизації. Під його особистим керівництвом на підставі власних фундаментальних і прикладних досліджень була організована національна система стандартизації виробництва та якості лікарських засобів в Україні, а також спеціальна структура з розроблення стандартів якості лікарських засобів, що виробляються в Україні, – ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Під науковим керівництвом і за особистої участі професора В. П. Георгієвського створена Державна Фармакопея України.

Віктор Петрович Георгієвський – автор 120 охоронних документів (авторських свідоцтв і патентів), 12 монографій. Вчений підготував 12 докторів наук і 20 кандидатів наук, створив понад 90 лікарських засобів.

За наукові досягнення професор В. П. Георгієвський нагороджений численними урядовими нагородами.

Його наукові досягнення відзначені Європейською науковою спільнотою. Ім'я Віктора Петровича внесено до унікальної збірки «The Europa 500. Leader for Now Century», виданої «Who's Who» (Великобританія), міжнародного наукового довідника «Dictionary of the European Biography». Ім'я Віктора Петровича згадується в багатьох національних інформаційно-біографічних виданнях. У 2017 р. на честь 80-річчя професор В. П. Георгієвський ушанований Міжнародною нагородою в галузі наукових досліджень Сократівського номінаційного комітету (Оксфорд, Велика Британія) «The Name in Science» за внесок в інтелектуальний розвиток сучасного світу. Ім'я професора В. П. Георгієвського внесено до реєстру найкращих учених світу.

Віктор Петрович Георгієвський – учасник усіх Національних з'їздів фармацевтів України, багатьох наукових міжнародних конференцій.

Професор В. П. Георгієвський мав рідкісний дар спілкування з людьми, співчуття та розуміння, відчував чужий біль, як свій, творив людям тільки добро. Усі прекрасні людські якості гармонійно поєднувалися в ньому зі свідомим почуттям обов'язку, відповідальності, високим покликанням бути патріотом України.

На превеликий жаль, 20 січня 2018 року передчасно перестало битися серце цієї чудової Людини.

Колектив Запорізького державного медичного університету, друзі та колеги назавжди збережуть у своїх серцях пам'ять про видатного вченого, наукового дослідника та прекрасного організатора науки в галузі фармації, який був здатний у найскладніших ситуаціях знаходити неординарні, стратегічно правильні рішення, про надійного Друга, мудрого Колегу, талановитого Науковця, прекрасного Вчителя та Наставника.

**Ректорат, деканати фармацевтичних факультетів
Запорізького державного медичного університету,
друзі, колеги**