

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 11, № 2(27), травень – серпень 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. І. В. Бушуєва (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 Джаннаро Пагано (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)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 11 No. 2 2018

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

Submit papers are peer-reviewed

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2018

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)
I. V. Bushuieva (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. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye.H. 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)

Mayakovsky Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

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



**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 № 11 від 14.06.2018 р.
Підписано до друку
18.06.2018 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. № 6/18.



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пругло Є. С.

Синтез і будова деяких нових основ Шиффа, похідних 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів

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

Синтез і дослідження властивостей біс((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканів

Кучеренко Л. І., Борсук С. О., Мазур І. А., Черковська Л. Г., Скорина Д. Ю.

Підбір оптимальних умов аналізу суміші L-триптофану та тіотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії

Донченко А. О., Нагорна Н. О., Васюк С. О.

Спектрофотометричне визначення ксилометазоліну в назальних краплях

Панасенко Т. В., Омелянчик Л. О., Кандибей Н. В., Ярошенко А. І.

Кількісне визначення метанолу та пропанолу-2 в настоянках та екстрактах методом парофазної газової хроматографії порівняно з методом випаровування рідини в інжекторі

Корнієвський Ю. І., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Богуславська Н. Ю.

Хромато-мас-спектроскопія настоянки личинок великої воскової молі

Залигіна Є. В., Подплетня О. А., Соколова К. В.

Хромато-мас-спектрометричне визначення компонентів у густих екстрактах із незрілих плодів горіха волоського

Луць В. В., Гладышев В. В., Лисянская А. П., Дюдюн А. Д.

Изучение влияния основ-носителей на биофармацевтические свойства пасты для терапии онихомикозов

Стадніченко А. В., Краснопольский Ю. М., Ярних Т. Г.
Разработка опытно-промышленной технологии получения липосом с иринотеканом

Редькіна Є. А., Гладышев В. В., Бурлака Б. С., Кечин І. Л.

Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв

Самура Б. Б.

Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів із регресією лімфопроліферативних захворювань

ORIGINAL RESEARCH

132 *Pruglo Ye. S.*

Synthesis and structure of some new Schiff bases, derivatives of 2-((4-((R-benzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides

137 *Suhak O. A., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.*

Synthesis and properties of bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanes

142 *Kucherenko L. I., Borsuk S. O., Mazur I. A., Cherkovska L. G., Skoryna D. Yu.*

Optimization of L-tryptophan and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography

148 *Donchenko A. O., Nagorna N. O., Vasyuk S. O.*

Spectrophotometric determination of xylometazoline in nasal drops

153 *Panasenko T. V., Omelyanchyk L. O., Kandybei N. V., Yaroshenko A. I.*

Quantitative determination of methanol and propanol-2 in tinctures and extracts using head-space gas chromatography in comparison with method of vaporization of liquid in GC inlet

158 *Korniievskiy Yu. I., Panasenko O. I., Korniievskaya V. G., Boguslavskaya N. Yu.*

Chromatography-mass spectroscopy of larvae of large wax moths

163 *Zalygina Ye. V., Podpletnya O. A., Sokolova K. V.*

Chromato-mass-spectrometric determination of components of thick extracts from immature walnut fruit

172 *Luc V. V., Gladyshev V. V., Lisyanska A. P., Diudiun A. D.*

Study of bases influence on the biopharmaceutical characteristics of the pastes for onychomycosis therapy

179 *Stadnichenko O. V., Krasnopolskiy Yu. M., Yarnykh T. G.*
Development of pilot technology for liposomal irinotecan production

185 *Redkina Ye. A., Gladyshev V. V., Burlaka B. S., Kechin I. L.*

Study of influence of surface-active substances concentration on clopidogrel releasing from the rectal suppository

190 *Samura B. B.*

Heart rate variability in patients with lymphoproliferative diseases in remission



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Бойцова О. Н.*
Енергоструктурний статус при періопераційній седоаналгезії
- Разнатовська О. М., Безденежний В. В., Мозолюк В. І.*
Клінічно-рентгенологічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозного спондиліту в дорослих та ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії
- Джигалюк О. В., Степанюк Г. І., Лисенко Д. А.*
Гемодинаміка при експериментальній гострій ішемії міокарда на тлі застосування субстанції ПК-66 у порівнянні з кордароном
- Рудь А. М., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С., Фролова Ю. С.*
Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх похідних
- Шевченко А. І., Левик Е. Н., Алещенко А. С.*
Епідеміологія раку грудної залози в Запорізькій області за період з 2011 по 2016 год
- Аніщенко М. А.*
Принцип автономії пацієнта: проблеми правової регламентації в Україні
- Гуртовенко І. О., Коновалова О. Ю., Щербаківа О. Ф., Меньшова В. О., Гудзенко О. І.*
Дослідження анатомічних діагностичних ознак сировини деяких видів роду *Agastache* як показників якості при стандартизації
- Ткаченко Н. О.*
Впровадження концепції соціальної відповідальності в діяльність фармацевтичних організацій

ОГЛЯДИ

- Левицька О. Р., Громовик Б. П., Пришляк Г. М.*
Перспективи використання тенектеплази при ішемічному інсульті з погляду доказовості

ORIGINAL RESEARCH

- 197** *Boitsova O. M.*
Energy-structural status in perioperative sedoanalgesia
- 204** *Raznatovska O. M., Bezdenzhnyi V. V., Mozolyuk V. I.*
Clinical and radiological characteristics of the course of the newly diagnosed tuberculosis spondylitis in adults and the effectiveness of the main course of antimycobacterial therapy
- 210** *Dzhygalyuk O. V., Stepaniuk G. I., Lysenko D. A.*
Hemodynamics in experimental acute myocardial ischemia against the background of the use of substance PK-66 in comparison with the cordarone
- 215** *Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Pruglo Ye. S., Frolova Yu. S.*
Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-*R*-4-*H*-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives
- 220** *Shevchenko A. I., Levyk O. M., Alieshchenko A. S.*
Epidemiology of breast cancer in Zaporizhzhia region from 2011 to 2016
- 225** *Anishchenko M. A.*
Principle of patient's autonomy: problems of legal regulation in Ukraine
- 230** *Gurtovenko I. O., Konovalova O. Yu., Shcherbakova O. F., Men'shova V. O., Hudzenko O. I.*
The study of anatomical diagnostic signs of raw material of some *Agastache* species as quality indicators for standardization
- 238** *Tkachenko N. O.*
Introduction of the concept of social responsibility in the activity of pharmaceutical organizations

REVIEW

- 245** *Levytska O. R., Hromovyk B. P., Pryshlyak G. M.*
Prospects of tenecteplase use for ischemic stroke in evidence-based approach

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (США)

Worldcat (США): http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urau.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=ur%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&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-farmaceutvi-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 (РІИЦ): <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



Синтез і будова деяких нових основ Шиффа, похідних 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів

Є. С. Пругло

Запорізький державний медичний університет, Україна

Похідні 1,2,4-тріазолу представлені широким спектром фармакологічних засобів: протимікробними, знеболювальними, протизапальними, протисудомними, протипухлинними, протималярійними, протівірусними, антипроліферативними, протираковими тощо. Актуальність вивчення похідних тріазолу зумовлена тим, що вони мають важливе значення в гетероциклічній хімії через його різні біологічні властивості.

Мета роботи – синтез і встановлення фізико-хімічних параметрів нових похідних 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів.

Матеріали та методи. Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук виконали згідно з методами Фармакопеї України. На автоматичному приладі для визначення температури плавлення МРА100 встановили температуру плавлення синтезованих сполук. За допомогою елементного аналізатора Elementar Vario EL cube визначили елементний склад досліджуваних речовин. ¹H ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-_{d6}, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS).

Результати. Як вихідні речовини використали 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди (1a–c), які попередньо отримали взаємодією 1,5-мольного надлишку гідрозин гідрату з відповідними естерами 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти. Надалі до синтезованих продуктів 1a–c додавали відповідний R'-бензальдегід у суміші оцтова кислота – ізопропіловий спирт (2:1) та нагрівали протягом 30 хв, через 6–8 годин виділяли цільовий продукт реакції.

Висновки. У результаті дослідження синтезували 18 нових сполук, 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди (1a–c) та їх R'-N-бензиліден похідні 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди (2a–e, 3a–h, 4a, 4b). Структуру речовин, що одержали, підтверджено даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопією.

Синтез и строение некоторых новых основ Шиффа, производных 2-((4-((R-бензилиден)амино)-5-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов

Е. С. Пругло

Производные 1,2,4-триазола представлены широким спектром фармакологических средств: противомикробными, обезболивающими, противовоспалительными, противосудорожными, противоопухолевыми, противомаларийными, противовирусными, антипролиферативными, противораковыми и др. Актуальность изучения производных триазола обусловлена тем, что они занимают важное место в гетероциклической химии из-за его различных биологических свойств.

Цель работы – синтез и установление физико-химических параметров новых производных 2-((4-((R-бензилиден)амино)-5-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразидов.

Материалы и методы. Исследование физико-химических свойств синтезированных соединений проведено согласно методам Государственной Фармакопеи Украины. На автоматическом приборе для определения температуры плавления МРА100 установлена температура плавления синтезированных соединений. С помощью элементного анализатора Elementar Vario EL cube определен элементный состав исследуемых веществ. ¹H ЯМР-спектры соединений записаны с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), растворитель – DMSO-_{d6}, внутренний стандарт – тетраметилсилан (TMS).

Результаты. В качестве исходных веществ использованы 2-((4-((R-бензилиден)амино)-5-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразиды (1a–c). Эти соединения получены взаимодействием 1,5-мольного избытка гидразин гидрата с соответствующими эфирами 2-((4-((R-бензилиден)амино)-5-(2-фторфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусной кислоты. В дальнейшем к синтезированным продуктам 1a–c добавляли соответствующий R'-бензальдегид в смеси уксусная кислота – изопропиловый спирт (2:1) и нагревали в течение 30 мин, через 6–8 часов выделяли целевой продукт реакции.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133234>

УДК: 547.792'46'05.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133234

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 132–136

Ключові слова: тріазол, бензиліденові сполуки, основи Шиффа, хімічна будова.

E-mail: pruglo@i.ua

Надійшла до редакції: 12.04.2018 // Після доопрацювання: 24.04.2018 // Прийнято до друку: 16.04.2018

Висновки. В результаті дослідження синтезували 18 нових сполучень, 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди (1a–c) і їх R'-N-бензиліден производні 2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди (2a–e, 3a–h, 4a, 4b). Структура отриманих речовин підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії.

Ключові слова: тріазол, бензиліденові сполучення, основи Шиффа, хімічне строєння.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 132–136

Synthesis and structure of some new Schiff bases, derivatives of 2-((4-((R-benzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides

Ye. S. Pruglo

Triazole derivatives are among wide range of pharmacological agents, such as antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory, anticonvulsant, antitumor, antimalarial, antiviral, antiproliferative, anti-cancer drugs etc. The importance of triazole derivatives is in their various biological properties. That is why they have a good position in heterocyclic chemistry.

The purpose of this work was to synthesize and define physical and chemical parameters of new 2-((4-((R-benzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazide derivatives.

Material and methods. Studying of physical and chemical properties of synthesized compounds was carried out in accordance with the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The melting temperature of the synthesized compounds was set on the automatic device for determining the melting temperature MPA100. The Elementar Vario L cube element analyzer was used to determine the elemental composition of the synthesized substances. ¹H NMR spectra of compounds were recorded using a Varian Mercury VX-200 spectrometer (¹H, 200 MHz), solvent DMSO-_{d6}, internal standard tetramethylsilane (TMS).

Results. 2-((4-((R-benzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides (1a–c) were used as initial materials. These compounds were obtained by reaction of hydrazine hydrate 1.5 molar excess with the corresponding 2-((4-((4-R-benzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid. Subsequently, corresponding R'-benzaldehyde was added to the synthesized products 1a–c in the mixture of acetic acid-isopropyl alcohol (2: 1) and heated for 30 minutes, after which the final product was isolated after 6–8 hours.

Conclusions. As a result of the research 18 new 2-((4-((R-benzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides (1a–c) and their R'-N-benzylidene-2-((4-((4-R-benzylidene)amino)-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides (2a–e, 3a–h, 4a, 4b) were synthesized. The structure of the obtained substances was confirmed by the data of elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy.

Key words: triazoles, benzylidene compounds, Schiff bases, chemical structure.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 132–136

Основи Шиффа – важливий клас органічних сполук, який застосовують у медичній і фармацевтичній галузях. Це альдегідо- або кетоподібні сполуки, в яких карбонільна група замінена іміно- чи азометиновою групою. Вони демонструють широкий спектр біологічної дії. Основи Шиффа добре описані в фаховій літературі через проти-вірусну та протимікробну активності [1].

У дослідженні [2] описані серії з отримання основ Шиффа шляхом взаємодії 5-R-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону із різноманітними заміщеними альдегідами. Усі синтезовані сполуки вивчили на протигрибкову дію.

Дослідили ряд синтезованих 4-бензиліденаміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіопохідних і виявили бронхо-дилатуючу й протимікробну дії [3].

Для цього класу сполук виконали дослідження аналітичної, протизапальної та протимікробної дії, вивчили ультрогенну дію та гостру токсичність [4].

Похідні 1,2,4-тріазолу представлені широким спектром фармакологічних засобів: протимікробними, знеболювальними, протизапальними, протисудомними, протипухлинними, протималарійними, противірусними, антипроліферативними, протираковими тощо. Актуальність вивчення похідних

тріазолу зумовлена тим, що вони мають важливе значення в гетероциклічній хімії через його різні біологічні властивості [5–7].

Мета роботи

Синтез і встановлення фізико-хімічних параметрів нових похідних 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук виконали згідно з методами Державної Фармакопеї України. На автоматичному приладі для визначення температури плавлення MPA100 встановили температуру плавлення синтезованих сполук.

За допомогою елементного аналізатора Elementar Vario L cube визначили елементний склад досліджуваних речовин. ¹H ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (¹H, 200 MHz), розчинник – DMSO-_{d6}, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS).

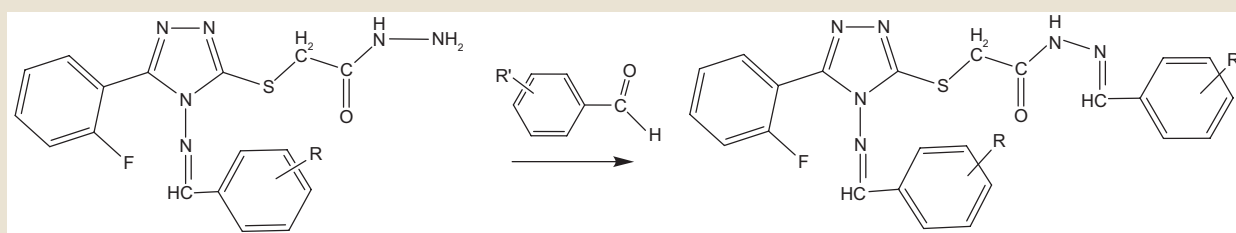


Рис. 1. Схема синтезу R'-N-бензиліден-2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів (2a–e, 3a–h, 4a, 4b).

Результати

Як вихідні речовини використали 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди (1a–c). Ці сполуки отримали взаємодією 1,5-мольного надлишку гідрозин гідрату з відповідними естерами 2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти.

Надалі до синтезованих продуктів 1a–c додавали відповідний R'-бензальдегід у суміші оцтова кислота – ізопропіловий спирт (2:1) та нагрівали протягом 30 хв, через 6–8 годин виділяли цільовий продукт реакції. Так отримували 2a–e, 3a–h, 4a, 4b (рис. 1).

Експериментальна частина

2-((4-((4-(диметиламіно)бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид, 2-((4-((4-нітробензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид і 2-((4-((4-гідроксибензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид

Суміш 0,01 моль відповідного ізопропілового естеру 2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти, 2 мл 40% розчину гідрозин гідрату в 30 мл ізопропілового спирту кип'ятять 4 години, фільтрують. Фільтрат залишають на 24 години при

кімнатній температурі, осаді продуктів реакції відфільтровують, висушують на повітрі, отримують сполуки.

2-((4-((4-(диметиламіно)бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид (1a)

Вихід: 81%, $t_{пл.} = 214–216\text{ }^{\circ}\text{C}$, брутто формула $C_{19}H_{20}FN_7OS$;

Обчислено: C 55,19; H 4,88; N 23,71; S 7,76;

Знайдено: C 55,12; H 4,88; N 23,68; S 7,78.

2-((4-((4-нітробензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид (1b)

Вихід: 84%, $t_{пл.} = 188–189\text{ }^{\circ}\text{C}$, брутто формула $C_{17}H_{14}FN_7O_3S$;

Обчислено: C 49,15; H 3,40; N 23,60; S 7,72;

Знайдено: C 49,27; H 3,40; N 23,62; S 7,71.

2-((4-((4-гідроксибензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид (1c)

Вихід: 94%, $t_{пл.} = 107–109\text{ }^{\circ}\text{C}$, брутто формула $C_{17}H_{15}FN_6O_2S$;

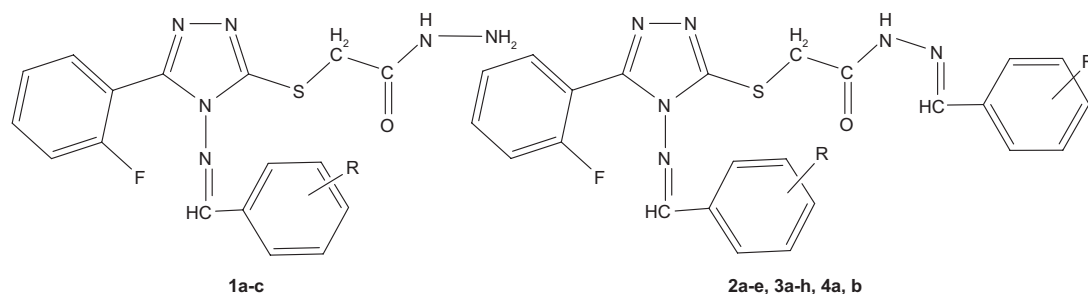
Обчислено: C 52,84; H 3,91; N 21,75; S 8,30;

Знайдено: C 52,78; H 3,91; N 21,77; S 8,32.

R'-N-бензиліден-2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди (2a–e, 3a–h, 4a, 4b)

До розчину 0,01 моль 2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (1a–c) в 75 мл суміші концентрованої ацетатної кислоти (50 мл) та ізопропілового спирту (25 мл) додають 0,01 моль відповідного

Таблиця 1. R'-N-бензиліден-2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди (2a–e, 3a–h, 4a, 4b)



№ з/п	Сполука	R	R'	T пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %
1	2a	4-N(CH ₃) ₂	3-F	139–141	C ₂₆ H ₂₃ F ₂ N ₇ OS	86
2	2b	4-N(CH ₃) ₂	4-F	170–171	C ₂₆ H ₂₃ F ₂ N ₇ OS	66
3	2c	4-N(CH ₃) ₂	2-NO ₂	188–191	C ₂₆ H ₂₃ FN ₈ O ₃ S	71
4	2d	4-N(CH ₃) ₂	4-NO ₂	203–206	C ₂₆ H ₂₃ FN ₈ O ₃ S	68

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Сполука	R	R'	T пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %
5	2e	4-N(CH ₃) ₂	2,3-(OCH ₃) ₂	142–145	C ₂₈ H ₁₂₈ FN ₇ O ₃ S	70
6	3a	4-NO ₂	2-F	177–178	C ₂₄ H ₁₇ F ₂ N ₇ O ₃ S	93
7	3b	4-NO ₂	3-F	144–147	C ₂₄ H ₁₇ F ₂ N ₇ O ₃ S	92
8	3c	4-NO ₂	4-F	185–187	C ₂₄ H ₁₇ F ₂ N ₇ O ₃ S	67
9	3d	4-NO ₂	4-N(CH ₃) ₂	173–175	C ₂₆ H ₂₃ FN ₈ O ₃ S	92
10	3e	4-NO ₂	2-NO ₂	165–168	C ₂₄ H ₁₇ FN ₈ O ₅ S	66
11	3f	4-NO ₂	4-NO ₂	230–232	C ₂₄ H ₁₇ FN ₈ O ₅ S	83
12	3g	4-NO ₂	2,3-(OCH ₃) ₂	129–131	C ₂₆ H ₁₂₂ FN ₇ O ₅ S	79
13	3h	4-NO ₂	3,4-(OCH ₃) ₂	176–180	C ₂₆ H ₁₂₂ FN ₇ O ₅ S	84
14	4a	4-OH	2-Cl,6-F	199–202	C ₂₄ H ₁₇ ClF ₂ N ₆ O ₂ S	84
15	4b	4-OH	2-F	156–158	C ₂₄ H ₁₈ F ₂ N ₆ O ₂ S	74

Таблиця 2. Величини хімічних зсувів протонів у ¹H ЯМР-спектрах та дані елементного аналізу 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів (1a–c) та їх R'-N-бензиліден-2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів (2a–e, 3a–h, 4a, 4b)

Сполука	Елементний аналіз, вираховано % (знайдено %)				Спектри ¹ H ЯМР (δ, м.ч.)
	C%	H%	N%	S%	
1a	55,19 (55,52)	4,88 (4,84)	23,71 (23,80)	7,76 (7,73)	1,95 (1H, s), 2,73 (6H, s), 4,09 (2H, s), 6,55 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,36-7,49 (4H, m), 7,53 (1H, m), 7,95 (1H, s), 9,56 (1H, s).
1b	49,15 (49,89)	3,40 (3,39)	23,60 (23,74)	7,72 (7,74)	2,05 (1H, s), 4,10 (2H, s), 7,31 (1H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,91 (1H, d), 8,31 (2H, d), 9,33 (1H, s).
1c	52,84 (52,52)	3,91 (3,96)	21,75 (22,16)	8,30 (8,29)	2,06 (1H, s), 4,10 (2H, s), 5,62 (1H, s), 7,13 (2H, m), 7,30-7,48 (5H, m), 7,82 (1H, d), 9,59 (1H, s).
2a	60,10 (59,38)	4,46 (4,39)	18,87 (19,13)	6,17 (6,08)	2,73 (6H, s), 4,09 (2H, s), 6,53 (2H, m), 7,06 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,29-7,55 (6H, m), 7,79 (1H, d), 8,16 (1H, s), 9,06 (1H, s).
2b	60,10 (59,38)	4,46 (4,54)	18,87 (19,10)	6,17 (6,29)	2,73 (6H, s), 4,09 (2H, s), 6,53 (2H, m), 6,99 (2H, m), 7,19 (1H, d), 7,36-7,55 (6H, m), 7,79 (1H, m), 8,09 (1H, s), 9,06 (1H, s).
2c	57,13 (56,27)	4,24 (4,18)	20,50 (20,58)	5,87 (5,85)	2,73 (6H, s), 4,11 (2H, s), 6,53 (2H, m), 7,36-7,63 (6H, m), 7,79 (1H, d), 7,97 (1H, t), 8,07 (1H, m), 8,37 (1H, s), 9,06 (1H, s).
2d	57,13 (57,47)	4,24 (4,30)	20,50 (20,09)	5,87 (5,99)	2,73 (6H, s), 4,11 (2H, s), 6,53 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,36-7,55 (4H, m), 7,67 (2H, m), 7,79 (1H, m), 8,20 (2H, m), 8,38 (1H, s), 9,06 (1H, s).
2e	59,88 (59,34)	5,03 (5,12)	17,46 (17,69)	5,71 (5,79)	2,73 (6H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,09 (2H, s), 6,53 (2H, m), 6,62 (1H, m), 7,05-7,22 (3H, m), 7,36-7,55 (4H, m), 7,79 (1H, m), 8,06 (1H, s), 9,06 (1H, s).
3a	55,27 (54,44)	3,29 (3,30)	18,8 (18,88)	6,15 (6,17)	4,14 (2H, s), 6,99 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,43-7,54 (4H, m), 7,82 (2H, m), 7,91 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,34 (2H, d), 9,33 (1H, s).
3b	55,27 (54,55)	3,29 (3,32)	18,80 (18,97)	6,15 (6,06)	4,14 (2H, s), 7,06 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,28-7,54 (5H, m), 7,82 (2H, t), 7,91 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,31 (2H, m), 9,33 (1H, s).
3c	55,27 (56,1)	3,29 (3,22)	18,80 (19,16)	6,15 (6,14)	4,14 (2H, s), 6,99 (2H, m), 7,31 (1H, m), 7,43-7,55 (4H, m), 7,85 (2H, m), 7,93 (1H, t), 8,09 (1H, s), 8,35 (2H, m), 9,33 (1H, s).
3d	57,13 (56,5)	4,24 (4,26)	20,50 (20,38)	5,87 (5,86)	2,81 (6H, s), 4,14 (2H, s), 6,70 (2H, d), 7,31 (1H, m), 7,37 (2H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,91 (1H, t), 8,04 (1H, s), 8,31 (2H, m), 9,33 (1H, s).
3e	52,55 (52,39)	3,12 (3,17)	20,43 (20,23)	5,85 (5,90)	4,12 (2H, s), 7,31 (1H, d), 7,43-7,63 (4H, m), 7,82 (2H, m), 7,91 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,07 (1H, t), 8,31 (2H, m), 8,37 (1H, s), 9,33 (1H, s).
3f	52,55 (53,08)	3,12 (3,17)	20,43 (20,35)	5,85 (5,97)	4,12 (2H, s), 7,31 (1H, m), 7,43-7,54 (2H, m), 7,67 (2H, m), 7,82 (2H, m), 7,91 (1H, m), 8,20 (2H, m), 8,31 (2H, m), 8,38 (1H, s), 9,33 (1H, s).
3g	55,41 (55,80)	3,93 (3,86)	17,40 (17,52)	5,69 (5,72)	3,80 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,11 (2H, s), 6,62 (1H, d), 7,05-7,17 (2H, m), 7,35 (1H, d), 7,43-7,54 (2H, m), 7,82 (2H, d), 7,91 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,31 (2H, m), 9,33 (1H, s).

Продовження таблиці 2.

Сполука	Елементний аналіз, вираховано % (знайдено %)				Спектри ¹ H ЯМР (δ, м.ч.)
	C%	H%	N%	S%	
3h	55,41 (55,58)	3,93 (3,87)	17,40 (17,71)	5,69 (5,66)	3,80 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,11 (2H, s), 6,68 (1H, d), 7,08-7,15 (2H, m), 7,31 (1H, d), 7,45-7,55 (2H, m), 7,82 (2H, d), 7,91 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,31 (2H, t), 9,33 (1H, s).
4a	54,70 (54,48)	3,25 (3,21)	15,95 (15,63)	6,09 (6,14)	4,13 (2H, s), 7,04-7,16 (3H, m), 7,30-7,48 (7H, m), 7,82 (1H, m), 8,18 (1H, s), 9,10 (1H, s).
4b	58,53 (58,76)	3,68 (3,75)	17,06 (17,37)	6,51 (6,48)	4,10 (2H, s), 6,99 (2H, t), 7,13 (2H, t), 7,30-7,52 (7H, m), 7,82 (1H, d), 8,09 (1H, s), 9,10 (1H, s).

альдегіду (2-фторбензальдегід, 3-фторбензальдегід, 4-фторбензальдегід, 2-нітробензальдегід, 4-нітробензальдегід, 2,3-диметоксibenзальдегід, 3,4-диметоксibenзальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 2-фтор-6-хлорбензальдегід), суміш нагрівають 30 хв і залишають при кімнатній температурі на 8 годин, осади відфільтровують, промивають дістиловим естером, висушують, отримують речовини жовтого (1a–c, 2d, 3a–c, 3f, 3g, 4a, 4b), оранжевого (2a, 2b, 2e, 3d, 3h) та коричневого (2c, 3e) кольорів, розчинні в диметилформаміді, не розчинні в воді.

Обговорення

Фізичні параметри синтезованих сполук наведені в таблиці 1.

¹H ЯМР спектри сполук 1a–c характеризуються сигналами протона аміно- та амідної груп, який резонує у вигляді уширеного синглету при 1,95–2,06 м.ч. та 7,82–7,95 м.ч. для амідної груп.

Утворення R'-N-бензиліден-2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів підтверджено сигналами відповідних замісників. Наприклад, ¹H ЯМР спектр сполуки 2a характеризується синглетом N=CH-групи при 8,16 м.ч. і мультиплетом C₆H₄-групи при 7,29–7,55 м.ч. (табл. 2).

Висновки

1. У результаті дослідження розробили нескладні у виконанні препаративні методики, що дало змогу синтезувати 18 нових сполук, 2-((4-((R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди (1a–c) та їх R'-N-бензиліден-2-((4-((4-R-бензиліден)аміно)-5-(2-фторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиди (2a–e, 3a–h, 4a, 4b), при цьому встановили, що реакція має перебіг із майже кількісними виходами.

2. Структура речовин, що одержали, підтверджена даними елементного аналізу та ¹H ЯМР-спектроскопією.

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 and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Synthesis and spectroscopic characterization of some novel Schiff bases of benzylidene derivatives / A.S. Praveen, H.S. Yathirajan, B. Narayana, B.K. Sarojini // *Der PharmaChemica*. – 2014. – Vol. 6. – Issue 1. – P. 1–6.
- [2] Synthesis, structural elucidation and bioevaluation of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thione's Schiff base derivatives / M. Rafiq, M. Saleem, M. Hanif, et al. // *Archives of Pharmacol Research*. – 2016. – Vol. 39. – Issue 2. – P. 161–171.
- [3] Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / A.M. Hayallah, W.A. Elgaher, O.I. Salem, et al. // *Archives of Pharmacol Research*. – 2011. – Vol. 34. – Issue 1. – P. 3–21.
- [4] Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities of some triazole, triazolothiadiazole, and triazolothiadiazine derivatives / M.A. Hussein, R. M. Shaker, M. A. Ameen, et al. // *Archives of Pharmacol Research*. – 2011. – Vol. 34. – №8. – P. 1239–1250.
- [5] Triazole as Pharmaceuticals Potentials / R. Kumar, M.Sh. Yar, S. Chaturvedi, A. Srivastava // *International Journal of PharmTech Research*. – 2013. – Vol. 5. – №4. – P. 1844–1869.
- [6] Pharmacological significance of triazole scaffold / R. Kharb, P. Ch. Sharma, M.Sh. Yar // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 26. – Issue 1. – P. 1–21.
- [7] Holm S.C. Synthesis of N-Substituted 1,2,4- Triazoles. A Review / S.C. Holm, B.F. Straub // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2011. – Vol. 43. – P. 319–347.

References

- [1] Praveen, A. S., Yathirajan, H. S., Narayana, B., & Sarojini, B. K. (2014) Synthesis and spectroscopic characterization of some novel Schiff bases of benzylidene derivatives. *Der PharmaChemica*, 6(1), 1–6.
- [2] Rafiq, M., Saleem, M., Hanif, M., Kang, S. K., Seo, S. Y., & Lee, K. H. (2016) Synthesis, structural elucidation and bioevaluation of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thione's Schiff base derivatives. *Archives of Pharmacol Research*, 39(2), 161–171. doi: 10.1007/s12272-015-0688-2.
- [3] Hayallah, A. M., Elgaher, W. A., Salem, O. I., & Alim, A. A. (2011) Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities. *Archives of Pharmacol Research*, 34(1), 3–21. doi: 10.1007/s12272-011-0101-8.
- [4] Hussein, M. A., Shaker, R. M., Ameen, M. A., & Mohammed, M. F. (2011) Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities of some triazole, triazolothiadiazole, and triazolothiadiazine derivatives. *Archives of Pharmacol Research*, 34(8), 1239–1250. doi: 10.1007/s12272-011-0802-z.
- [5] Kumar, R., Yar, M. Sh., Chaturvedi, S., & Srivastava, A. (2013) Triazole as Pharmaceuticals Potentials. *International Journal of PharmTech Research*, 5(4), 1844–1869.
- [6] Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S. (2011) Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1–21. doi: 10.3109/14756360903524304.
- [7] Holm, S. C. & Straub, B. F. (2011) Synthesis of N-Substituted 1,2,4- Triazoles. A Review. *Organic Preparations and Procedures International*, 43, 319–347. doi: 10.1080/00304948.2011.593999.



Синтез і дослідження властивостей біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканів

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – синтез і дослідження властивостей біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканів із використанням доступних реагентів.

Матеріали та методи. Як проміжний інтермедіат використали 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іол, синтез котрого описано в попередніх роботах із використанням метил 2-(тіофен-2-іл)ацетату як вихідного реагенту. На етапі формування структури біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алкану як другий реагент використовували дибромалкани (дибромметан, дибромпропан, дибромбутан). Реакцію проводили в середовищі пропан-2-олу. Утворення продуктів реакції підтверджено спектральними методами. Біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алкани. До розчину 0,01 моль відповідного 3-(3-*R*-1,2,4-тріазол-5-тіометил)-1,2,4-тріазол-5-тіону в суміші, яка складається з 0,01 моль NaOH і 30 мл етанолу або пропан-1-олу, додають 0,01 моль відповідного алкілгалогеніду та кип'ятять до нейтральної реакції середовища (протягом 3 годин). Суміш фільтрують, розчинник упарюють. Білі кристалічні сполуки, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу використовували сполуки, очищені перекристалізацією з суміші диметилформамід – вода, 1:1.

Результати. Індивідуальність сполук, що одержали, встановлена за допомогою хромато-мас-спектрометрії. ¹H NMR спектри сполук характеризувались рядом сигналів. Протони алкілдисульфідного фрагмента резонують в області слабого поля у вигляді мультиплетів в інтервалах 3,12–3,07 м.ч. та 2,25–2,10 м.ч. Протони метиленової групи, котрі зв'язують гетероароматичні фрагменти, резонують при 3,92–3,87 м.ч. у вигляді синглету. Ароматичні протони тіофенових фрагментів фіксують у вигляді мультиплетів при 6,95–6,78 м.ч. та 6,99–7,20 м.ч. Протони метиленового фрагмента *N*-алкільного замісника фіксують у вигляді мультиплету в області 4,21–3,98 м.ч.; протони метильного фрагмента резонують у вигляді триплету при 1,52–1,57 м.ч. ІЧ-спектри досліджуваних речовин показали наявність фрагмента C-S, який фіксується у вигляді смуги валентних коливань при 693 см⁻¹. Валентні коливання C-H-фрагмента тіофенового кільця спостерігають при 715–693 см⁻¹. -CH₂-фрагмент фіксують у вигляді валентних коливань сильної інтенсивності (2935–2905 см⁻¹ та 2865–2855 см⁻¹) та деформаційних коливань середньої інтенсивності (1493–1460 см⁻¹). Для поліметиленового фрагмента характерні деформаційні коливання при 730–720 см⁻¹. Симетричні й асиметричні деформаційні коливання (1385–1380 см⁻¹ та 1470–1465 см⁻¹) характеризують наявність CH₃-групи. Здійснили попередній скринінг параметрів гострої токсичності та біологічної активності.

Висновки. Отримали 9 сполук і довели їхню структуру. Вивчили показники комп'ютерного оцінювання синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS. Визначили найбільш перспективні сполуки для тестування *in vitro*. Під час аналізу результатів встановили: сполуки, що одержали, можуть мати різні види біологічної активності. Серед найбільш імовірних видів активності, передбачених для всіх 9 сполук, домінує антимикробна.

Синтез и исследование свойств бис((4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алканов

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

Цель работы – синтез и исследование свойств бис((4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алканов с использованием доступных реагентов.

Материалы и методы. В качестве промежуточного интермедиата использован 4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-иол, синтез которого описан в предыдущих работах с использованием метил 2-(тиофен-2-ил)ацетата как исходного реагента. На этапе формирования структуры бис((4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алкана в качестве второго реагента использовали дибромалканы (дибромэтан, дибромпропан, дибромбутан). Реакцию проводили в среде пропан-2-ола. Образование продуктов реакции подтверждено спектральными методами.

Результаты. ¹H NMR спектры полученных соединений характеризовались рядом сигналов. Протоны алкилдисульфидного фрагмента резонируют в области слабого поля в виде мультиплетов в интервалах 3,12–3,07 м.д. и 2,25–2,10 м.д. Протоны метиленовой группы, которые связывают гетероароматические фрагменты, резонируют при 3,92–3,87 м.д. в виде синглету. Ароматические протоны тиофеновых фрагментов фиксируют в виде мультиплетов при 6,95–6,78 м.ч. и 6,99–7,20 м.д. Протоны метиленового фрагмента *N*-алкильного заместителя фиксируют в виде мультиплету в области 4,21–3,98 м.д., протоны метильного фрагмента резонируют в виде триплету при 1,52–1,57 м.д.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133992>

УДК: 547.792-327.03/04.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133992

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 137–141

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, біс-похідні, синтез, ІЧ-спектрофотометрія, ¹H ЯМР спектрометрія, PASS-скринінг.

E-mail: mega_olj@ukr.net

Надійшла до редакції: 07.05.2018 // Після доопрацювання: 14.05.2018 // Прийнято до друку: 16.05.2018

ИК-спектры исследуемых веществ показали наличие фрагмента C-S, который фиксируют в виде полосы валентных колебаний при 693 см⁻¹. Валентные колебания C-H-фрагмента тиофенового кольца наблюдают при 715–693 см⁻¹. -CH₂-фрагмент фиксируют в виде валентных колебаний сильной интенсивности (2935–2905 см⁻¹ и 2865–2855 см⁻¹) и деформационных колебаний средней интенсивности (1493–1460 см⁻¹). Для полиметиленового фрагмента характерны деформационные колебания при 730–720 см⁻¹. Симметричные и асимметричные деформационные колебания (1385–1380 см⁻¹ и 1470–1465 см⁻¹) характеризуют наличие CH₃-группы. Осуществлен предварительный скрининг параметров острой токсичности и биологической активности.

Выводы. Получены 9 соединений и доказана их структура. Изучены показатели компьютерной оценки синтезированных веществ с помощью он-лайн сервиса PASS. Определены наиболее перспективные соединения для тестирования *in vitro*. В ходе анализа результатов удалось установить, что полученные соединения могут обладать различными видами биологической активности. Среди наиболее вероятных видов активности, предусмотренных для всех девяти соединений, доминирует антимикробная.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, бис-производные, синтез, ИК-спектрофотометрия, ¹H ЯМР спектроскопия, PASS-скрининг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 137–141

Synthesis and properties of bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanes

O. A. Suhak, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

The aim of this work was the synthesis of bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanes using available reagents and study of their properties.

Material and methods. 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol was used as an intermediate compound, obtained from methyl 2-(thiophen-2-yl)acetate. Its synthesis has been described in previous studies. During the bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkane moiety formation stage, dibromoalkanes (dibromomethane, dibromopropane, dibromobutane) were used as secondary reagents. The reaction was conducted in propan-2-ol. The presence of reaction products has been confirmed applying spectral methods. Synthesis of bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanes 0.01 M of the correspondent alkyl halide is added to the corresponding 3-(3-R-1,2,4-triazol-5-thiomethyl)-1,2,4-triazol-5-thione (0.01 M) in mixture of 0.01 mole NaOH and 30 mL of ethanol or propan-1-ol, and the mixture is boiled until the neutralization (during 3 hours reflux). The mixture is filtered, solvent is evaporated. White crystalline matter, practically insoluble in water, soluble in organic solvents. Compounds were purified by recrystallization from dimethylformamide-water mixture (1:1).

Results. Distinction of compounds was confirmed by chromatography-mass-spectrometry. ¹H NMR spectra of the obtained compounds were characterized by number of signals. The protons of alkylsulfide fragment resonate in a weak field appearing as multiplets at 3.12–3.07 ppm and 2.25–2.10 ppm. The protons of methyl group, which bond the heteroaromatic fragments together, resonate as a singlet at 3.92–3.87 ppm. Aromatic protons of thiophene fragments appear as multiplets at 6.95–6.78 and 6.99–7.20 ppm. The protons of methyl fragment of N-alkyl substituent appear as a multiplet at 4.21–3.98 ppm, protons of methyl fragment resonate as a triplet at 1.52–1.57 ppm.

IR spectra of the studied compounds showed presence of C-S fragment, which appears as a band of molecular stretching at 693 cm⁻¹. Stretching vibrations of C-H fragment of thiophene ring is observed at 715–693 cm⁻¹. The CH₂ fragment appears as strong stretching (at 2935–2905 cm⁻¹ and 2865–2855 cm⁻¹) and moderate bending vibrations (at 1493–1460 cm⁻¹). Also recommended for “polymethylene fragment” are characteristic deformation vibrations at 730–720 cm⁻¹. Symmetrical and asymmetrical bending at 1385–1380 and 1470–1465 cm⁻¹ characterize the presence of CH₃ group. Preliminary screening of acute toxicity and biological activity parameters has been carried out.

Conclusions. Nine compounds were obtained; their structures were confirmed. The characteristics of the synthesized compounds were assessed with computer processing using PASS online tool. The most promising compounds were selected for *in vitro* research. It was clarified during the analysis of results that the obtained compounds may exhibit various types of biological activities. The most probable effect predicted for the nine studied compounds is antimicrobial activity.

Key words: 1,2,4-triazole, bis-derivatives, synthesis, IR spectroscopy, ¹H NMR spectroscopy, PASS-screening.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 137–141

Хімія гетероциклічних сполук викликає постійний інтерес дослідників, що пов'язано з різноманітними властивостями похідних цієї системи. Серед великого різноманіття сполук названої системи привертають увагу похідні 1,2,4-триазолу як зручні синтони для одержання біологічно активних субстанцій [2–5]. Гетероциклічні атоми Нітрогену та екзоциклічний атом Сульфуру, що формують структуру 1,2,4-триазол-3-тіолу, створюють сприятливі умови для перебігу ряду хімічних модифікацій. Молекули, які утворені із двох гетероциклічних фрагментів, сполучених різноманітними алкільними групами, відіграють важливу роль у медичній, фармацевтичній хімії та біохімії [6–8].

Методам синтезу та хімічної кінетики реакцій алкілювання похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу диалогеналканами присвячено ряд статей і монографій. Усе це визначає підвищену зацікавленість до досліджень методів функціоналізації похідних 1,2,4-триазолу та актуальність наряду роботи з біс-похідними 1,2,4-триазолу [9–12].

Мета роботи

Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей біс((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)алканів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих сполук здійснили за методами, які наведені в Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначили відкритим капілярним способом на приладі OptiMeltMPA 100. Будову сполук підтвердили за допомогою елементного аналізу з використанням приладу ElementarVario L cube (CHNS), ІЧ-спектри ($4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$) зняли на модулі ALPHA-T (KBr, CHCl_3 ,_{HPLC}) спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ^1H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра «Mercury 400» (розчинник – DMSO-d_6 або $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на апараті Agilent 1260 Infinity HPLC, який обладнаний мас-спектрометром Agilent 6120, спосіб іонізації – в електроспрей (ESI).

Як вихідну сполуку використали 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол, синтез якого описано в попередніх роботах [1]. Як другий реагент використовували дибромалкани (дибромметан, дибромпропан, дибромбутан). Реакцію проводили в середовищі метанолу. Утворення продуктів реакції підтвердили спектральними методами.

Біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алкани

До розчину 0,01 моль відповідного 3-(3-*R*-1,2,4-тріазол-5-тіометил)-1,2,4-тріазол-5-тіону в суміші, що

складається з 0,01 моль NaOH і 30 мл етанолу або пропан-2-олу, додають 0,01 моль відповідного алкілгалогеніду та кип'ятять до нейтральної реакції середовища (протягом 3 годин) (рис. 1, таблиця 1). Суміш фільтрують, розчинник упарюють.

Білі кристалічні сполуки, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією з суміші диметилформамід – вода, 1:1.

Результати та їх обговорення

На початку роботи визначили оптимальні умови перебігу реакції взаємодії вихідних тіолів із дигалогеналканами. Результати досліджень показали: реакція з кількісним виходом перебігає в середовищі пропан-2-олу. Синтезовані речовини (4–12) – кристалічні речовини жовтого або коричневого кольору, розчинні в 1,4-діоксані, при нагріванні малорозчинні в етилацетаті, хлороформі, етанолі та метанолі, майже нерозчинні в діетиловому ефірі та пропанолі-2 (таблиця 1).

^1H NMR спектри сполук, що одержали, характеризувались рядом сигналів (таблиця 2). Протони алкілдисульфідного фрагмента резонують в області слабого поля у вигляді мультиплетів в інтервалах 3.12–3.07 м.ч. та 2.25–2.10 м.ч. Протони метиленової групи, які зв'язують гетероароматичні фрагменти, резонують при

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи синтезованих речовин

№ сполуки	R	R ₁	Тпл, °C	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Вираховано, %			
						C	H	N	S	C	H	N	S
4	CH ₃	CH ₂ Br ₂	134-136	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ S ₄	65	46,86	4,18	19,38	29,88	46,98	4,17	19,34	29,51
5	C ₂ H ₅	CH ₂ Br ₂	155-157	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ S ₄	74	49,20	4,78	18,12	27,78	49,32	4,79	18,16	27,72
6	C ₆ H ₅	CH ₂ Br ₂	172-174	C ₂₇ H ₂₂ N ₆ S ₄	71	57,89	3,98	15,08	22,89	58,04	3,97	15,04	22,95
7	CH ₃	C ₃ H ₆ Br ₂	130-132	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ S ₄	21,42	49,42	4,78	18,20	27,67	49,32	4,79	18,16	27,72
8	CH ₃	C ₄ H ₈ Br ₂	189-191	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ S ₄	21,43	50,49	5,06	17,66	26,86	50,39	5,07	17,63	26,91
9	C ₂ H ₅	C ₃ H ₆ Br ₂	190-192	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ S ₄	20,41	51,49	5,33	17,16	26,10	51,40	5,34	17,13	26,14
10	C ₂ H ₅	C ₄ H ₈ Br ₂	97-99	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ S ₄	19,87	52,47	5,58	16,69	25,35	52,35	5,59	16,65	25,41
11	C ₆ H ₅	C ₃ H ₆ Br ₂	128-130	C ₂₉ H ₂₆ N ₆ S ₄	16,67	60,36	4,46	14,34	21,82	59,36	4,47	14,32	21,86
12	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈ Br ₂	145-146	C ₃₀ H ₂₈ N ₆ S ₄	16,67	60,06	4,06	14,01	21,32	59,97	4,07	13,99	21,35

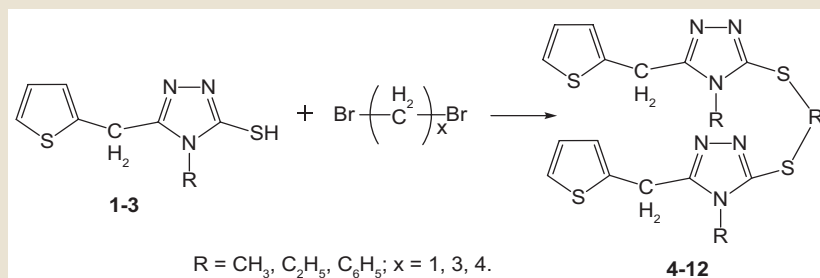


Рис. 1. Схема синтезу біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканів.

Таблиця 2. Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ з/п	¹ H NMR (δ, м.ч.)
4	7.22–6.95 (м, 6H), 4.85 (с, 2H), 4.32 (с, 4H), 3.56 (с, 6H)
5	7.19–6.93 (м, 6H), 4.87 (с, 2H), 4.21 (с, 4H), 4.17 – 4.10 (м, 4H), 1.43–1.38 (т, 6H)
6	7.55–7.35 (м, 8H), 7.23–7.08 (м, 2H), 6.99–6.91 (м, 2H), 4.85 (с, 2H), 4.39 (с, 4H)
7	7.07–6.99 (м, 2H), 6.95–6.87 (м, 4H), 3.86–3.81 (м, 4H), 3.79–3.74 (м, 6H), 3.12–3.07 (м, 4H), 2.26–2.10 (м, 2H).
8	7.21–6.95 (м, 2H), 6.94–6.85 (м, 4H), 4.21–4.00 (м, 4H), 3.92–3.87 (м, 4H), 3.12–3.07 (м, 4H), 2.25–2.10 (м, 2H), 1.57–1.52 (м, 6H).
9	8.13–7.98 (м, 4H), 7.52–7.44 (м, 4H), 7.43–7.38 (м, 2H), 7.10–6.99 (м, 2H), 6.98–6.83 (м, 4H), 4.03–3.98 (м, 4H), 3.16–3.11 (м, 4H), 2.23–2.07 (м, 2H).
10	8.14–7.99 (м, 4H), 7.53–7.45 (м, 4H), 7.43–7.38 (м, 2H), 7.11–6.99 (м, 2H), 6.98–6.92 (м, 2H), 6.92–6.85 (м, 2H), 4.04–3.99 (м, 4H), 3.22–2.97 (м, 4H), 1.86–1.59 (м, 4H).
11	7.11–6.89 (м, 6H), 4.22–4.17 (м, 4H), 3.87–3.82 (м, 6H), 3.23–2.92 (м, 4H), 1.95–1.57 (м, 4H).
12	7.21–6.95 (м, 2H), 6.94–6.85 (м, 4H), 4.26–4.06 (м, 4H), 3.94–3.89 (м, 4H), 3.25–2.92 (м, 4H), 2.01–1.61 (м, 4H), 1.58–1.53 (м, 6H).

3.92–3.87 м.ч. у вигляді синглету. Ароматичні протони тіофенових фрагментів фіксують у вигляді мультиплетів при 6.95–6.78 м.ч. та при 6.99–7.20 м.ч. Протони метиленового фрагмента N-алкільного замісника фіксують у вигляді мультиплету в області 4.21–3.98 м.ч., протони метильного фрагмента резонують у вигляді триплету при 1.52–1.57 м.ч.

ІЧ-спектри речовин, що досліджували, показали наявність фрагмента C-S, який фіксують у вигляді смуги валентних коливань при 693 см⁻¹.

Валентні коливання C-H-фрагмента тіофенового кільця спостерігають при 715–693 см⁻¹. -CH₂-фрагмент фіксують у вигляді валентних коливань сильної інтенсивності (2935–2905 см⁻¹ та 2865–2855 см⁻¹) і деформаційних коливань середньої інтенсивності (1493–1460 см⁻¹).

Для поліметиленового фрагмента характерні деформаційні коливання при 730–720 см⁻¹. Симетричні й асиметричні деформаційні коливання (1385–1380 та 1470–1465 см⁻¹) характеризують наявність CH₃-групи.

Обрали алкільний фрагмент, що поєднує синтони 1,2,4-тріазолу. Але введення арильного фрагмента замість алкільного може кардинально вплинути на біологічну активність сполуки. Це може бути пов'язано, наприклад, зі зміною процесу взаємодії з рецепторами клітини. На це також впливає зміна природи спряженої системи, що поєднує гетерильні цикли: у сполук із розірваною спряженою системою одинарних і подвійних зв'язків біологічна активність, як правило, вища.

Висновки

1. Встановлено, що оптимальним варіантом перебігу реакцій взаємодії 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з дибромалканами є нагрівання реакційної суміші протягом 2 годин в середовищі пропан-1-олу.

2. Вивчили показники комп'ютерного оцінювання синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS.

3. Визначили найбільш перспективні сполуки для тестування *in vitro*. Протягом аналізу результатів встановили, що отримані сполуки можуть мати різні види

біологічної активності. Серед найбільш імовірних видів активності, передбачених для всіх 9 сполук, домінує антимікробна.

Перспективи подальших досліджень. Відповідно до результатів досліджень планується розширити лінійку цього класу сполук для виявлення серед них перспективних біологічно активних сполук.

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 права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сугак О. А., соискатель, инспектор II фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко О. 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. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Suhak O. A., Reasercher, Inspector of II Pharmacy Faculty, 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. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сугак О.А. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів / О.А. Сугак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – №2. – С. 21–24.

- [2] Al-Amin M. Synthesis of some bis-triazole derivatives as probes for cyto toxicity study / M. Al-Amin, M. R. Islam // *Bangladesh J Pharmacol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 21–26.
- [3] Dippold A.A. A study of dinitro-bis-1,2,4-triazole-1,1'-diol and derivatives: design of high-performance insensitive energetic materials by the introduction of N-oxides / A.A. Dippold, T.M. Klapötke // *J Am Chem Soc.* – 2013. – Vol. 135. – Issue 26. – P. 9931–9938.
- [4] Bekircan O. Synthesis of new bis-1,2,4-triazole derivatives / O. Bekircan, H. Bektas // *Giresun.* – 2006. – Vol. 11. – Issue 6. – P. 469–477.
- [5] Datoussaid Y. Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides / Y. Datoussaid, A. Othman, G. Kirsch // *South African Journal of Chemistry.* – 2012. – Vol. 65. – P. 30–35.
- [6] Synthesis of some S-derivatives of bis-1,2,4-triazoles / T.V. Ghochikyan, M.A. Samvelyan, A.S. Galstyan, S.V. Grigoryan // *Proceedings of the Yerevan state university.* – 2016. – №2. – P. 8–12.
- [7] Synthesis, extraction and antibacterial studies of some new bis-1,2,4-triazole derivatives part II / N. Gümrükçüoğlu, S. Uğraş, H.İ. Uğraş, Ü. Çakır // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* – 2012. – Vol. 73(1–4). – P. 359–367.
- [8] Dawood K.M. Synthesis and applications of bi- and bis-triazole systems / K.M. Dawood, B.F. Abdel-Wahab, M.A. Raslanc // *The Free Internet Journal for Organic Chemistry.* – 2018. – P. i. – P. 179–215.
- [9] Mobinikhaled A. Synthesis of some novel bis-1,2,4-triazole and bis-1,3,4-thiadiazole derivatives from terephthaloyl and isophthaloyl chlorides / A. Mobinikhaled, A. Rafiee, N. Foroughifar // *Heterocyclic Communications.* – 2013. – P. 265–269.
- [10] Modzelewska-Banachiewicz, B. Synthesis and biological activity of BIS-1,2,4-triazole and BIS-1,3,4-thiadiazole derivatives / B. Modzelewska-Banachiewicz, E. Jagiełło-Wójtowicz, E. Tokarzewska-Wielosz // *Acta Pol Pharm.* – 2000. – Vol. 57. – Issue 3. – P. 199–204.
- [11] Shridhar A.H. Synthesis, characterization and pharmacological studies of novel bis-1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives / A.H. Shridhar, J. Keshavayya, H.H. Joy // *Pelagia Research Library.* – 2011. – Vol. 2. – Issue 4. – P. 106–114.
- [12] Synthesis, antibacterial, antielastase, antiurease and antioxidant activities of new methoxy substituted bis-1,2,4-triazole derivatives / B.B. Sokmen, N. Gumrukcuoglu, S. Ugras, et al. // *Journal of enzymeinhibition and medicinal chemistry.* – 2013. – Voc. 28. – Issue 1. – P. 72–7.
- [1] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyivosti 3-(alkiltio)-4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів [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: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45130>.
- [2] Al-Amin, M. & Islam, M. R. (2006) Synthesis of some bis-triazole derivatives as probes for cyto toxicity study. *Bangladesh J Pharmacol*, 1, 21–26.
- [3] Dippold, A. A., & Klapötke, T. M. (2013) A study of dinitro-bis-1,2,4-triazole-1,1'-diol and derivatives: design of high-performance insensitive energetic materials by the introduction of N-oxides. *J Am Chem Soc.*, 135(26), 9931–9938. doi: 10.1021/ja404164j.
- [4] Bekircan, O., & Bektas H. (2006) Synthesis of new bis-1,2,4-triazole derivatives. *Giresun.*, 11(6), 469–477. doi: 10.3390/11060469.
- [5] Datoussaid, Y., Othman, A., & Kirsch, G. (2012) Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. *South African Journal of Chemistry*, 65, 30–35.
- [6] Ghochikyan, T. V., Samvelyan, M. A., Galstyan, A. S., & Grigoryan, S. V. (2016) Synthesis of some S-derivatives of bis-1,2,4-triazoles. *J. Proceedings of the Yerevan state university*, 2, 8–12.
- [7] Gümrükçüoğlu, N., Uğraş, S., Uğraş, H.İ., & Çakır, Ü. (2012) Synthesis, extraction and antibacterial studies of some new bis-1,2,4-triazole derivatives part II. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 73(1–4), 359–367. doi: 10.1007/s10847-011-0072-x.
- [8] Dawood, K. M., Abdel-Wahab, B. F., & Raslanc, M. A. (2018) Synthesis and applications of bi- and bis-triazole systems. *The Free Internet Journal for Organic Chemistry*, i, 179–215. doi: <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.522>.
- [9] Mobinikhaled, A., Rafiee, A., & Foroughifar, N. (2013) Synthesis of some novel bis-1,2,4-triazole and bis-1,3,4-thiadiazole derivatives from terephthaloyl and isophthaloyl chlorides. *Heterocyclic Communications*, 265–269. doi: 10.1515/hc-2013-0035.
- [10] Modzelewska-Banachiewicz, B., Jagiełło-Wójtowicz, E., Tokarzewska-Wielosz, E. (2000) Synthesis and biological activity of BIS-1,2,4-triazole and BIS-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Acta Pol Pharm*, 57(3), 199–204.
- [11] Shridhar, A. H., Keshavayya, J., & Joy, H. H. (2014) Synthesis, characterization and pharmacological studies of novel bis-1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives. *Pelagia Research Library*, 2(4), 106–114.
- [12] Sokmen, B. B., Gumrukcuoglu, N., Ugras, S., Ugras, H., & Yanardag, R. (2013) Synthesis, antibacterial, antielastase, antiurease and antioxidant activities of new methoxy substituted bis-1,2,4-triazole derivatives. *Journal of enzymeinhibition and medicinal chemistry*, 28(1), 72–7. doi: 10.3109/14756366.2011.631536.

References

[1] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyivosti 3-(alkiltio)-4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-



Підбір оптимальних умов аналізу суміші L-триптофану та тіотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії

Л. І. Кучеренко^{1,2}, С. О. Борсук¹, І. А. Мазур^{1,2}, Л. Г. Черковська¹, Д. Ю. Скорина¹

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВТ «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна,

Актуальним завданням сучасної медицини є розроблення засобів для лікування захворювань центральної нервової системи. Рішенням цієї проблеми стало створення нового ефективнішого нейропсихотропного препарату, який виявляє виражені антидепресивні, ноотропні, нейропротективні й антиоксидантні властивості на основі фіксованої комбінації L-триптофану з тіотриазоліном. Одним з етапів під час створення нового лікарського засобу є стандартизація діючих речовин.

Велику увагу приділяють новим фізико-хімічним методам досліджень лікарських засобів, зокрема високоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ). Усе частіше для визначення діючих речовин органічної природи як у монопрепаратах, так і в комбінованих лікарських формах використовують метод ВЕРХ. Тому для визначення діючих речовин, виходячи з їхніх властивостей, у новому комбінованому лікарському засобі L-триптофану та тіотриазоліну запропонували методику ВЕРХ.

Мета роботи – розробка методики одночасної стандартизації L-триптофану та тіотриазоліну у штучній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії, зокрема підбір рухомої та нерухомої фаз.

Матеріали та методи. На першому етапі роботи здійснили підбір фази та елюентів для модельної суміші L-триптофану та тіотриазоліну у співвідношенні 1:1. За основу взяли методику аналізу тіотриазоліну на оберненій фазі (С 18) із використанням елюентів, що являють собою водно-метанольні суміші.

Результати. Протягом дослідження встановили, що зі збільшенням вмісту метанолу в суміші з фосфатним буфером об'єм утримування як триптофану, так і тіотриазоліну зменшився, а коефіцієнт розділення піків збільшився разом з числом теоретичних тарілок. Тому як на елюент звернули увагу на розчин 20 % метанолу з 80 % фосфатним буфером. У цих умовах об'єм утримування триптофану дорівнював 15,11 мл, тіотриазоліну – близько 6,05 мл, ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком триптофану, – майже 3300 теоретичних тарілок.

Висновки. Розробили високочутливу методику одночасного визначення L-триптофану та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ, яку плануємо використовувати надалі. Розробили методику не тільки для стандартизації L-триптофану та тіотриазоліну в комбінованому лікарському засобі, але і для їх визначення в біологічних рідинах.

Подбор оптимальных условий анализа смеси L-триптофана и тиотриазолина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Л. И. Кучеренко, С. А. Борсук, И. А. Мазур, Л. Г. Черковская, Д. Ю. Скорина

Актуальной задачей современной медицины является разработка средств для лечения заболеваний центральной нервной системы. Решением этой проблемы стало создание нового более эффективного нейропсихотропного препарата, который проявляет выраженные антидепрессивные, ноотропные, нейропротективные и антиоксидантные свойства на основе фиксированной комбинации L-триптофана с тиотриазолином. Одним из этапов при создании нового лекарственного средства является стандартизация действующих веществ.

Большое внимание уделяется новым физико-химическим методам исследования лекарственных средств, в частности высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Все чаще для определения действующих веществ органической природы как в монопрепаратах, так и в комбинированных лекарственных формах используется метод ВЭЖХ. Поэтому для определения действующих веществ, исходя из их свойств, в новом комбинированном лекарственном средстве L-триптофана и тиотриазолина была предложена методика ВЭЖХ.

Цель работы – разработка методики одновременной стандартизации L-триптофана и тиотриазолина в искусственной смеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, в частности подбор подвижной и неподвижной фаз.

Материалы и методы. На первом этапе работы осуществлен подбор фазы и элюента для модельной смеси L-триптофана и тиотриазолина в соотношении 1:1. За основу взята методика анализа тиотриазолина на обратной фазе (С 18) с использованием элюентов, представляющих собой водно-метанольные смеси.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133170>

УДК: 615.31:[547.792+547.757]:074:543.544.5.068.7
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133170

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 142–147

Ключові слова: L-триптофан, тіотриазолін, комбіновані лікарські засоби, модельна суміш, високоефективна рідина хроматографія.

E-mail: farm_chem@bigmir.net, borsuksergejj@gmail.com

Надійшла до редакції: 15.02.2018 // Після доопрацювання: 19.02.2018 // Прийнято до друку: 20.02.2018

Результати. В ході дослідження встановлено, що з увеличенням содержания метанола в суміші з фосфатним буфером об'єм утримання як триптофану, так і тіотриазоліну зменшився, а коефіцієнт розділення піків збільшився разом з числом теоретических тарелок. Позтому в качестве елюента звернули увагу на розчин 20 % метанола з 80 % фосфатним буфером. В даних умовах об'єм утримання триптофану становить 15,11 мл, тіотриазоліну – приблизно 6,05 мл, ефективність хроматографіескої колонки, розрахована по піку триптофану, – приблизно 3300 теоретических тарелок.

Висновки. Розроблено високочувствительна методика одночасного визначення L-триптофану і тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЭЖХ, которую плануємо використовувати в подальших дослідженнях. Розроблено методика не тільки для стандартизації L-триптофану і тіотриазоліну в комбінованому лікарственому засобі, но і для їх визначення в біологіеских рідинках.

Ключевые слова: L-триптофан, тіотриазолін, комбіновані лікарственомі засоби, модельна суміш, високоефективна рідинка хроматографія.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 142–147

Optimization of L-tryptophan and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, S. O. Borsuk, I. A. Mazur, L. G. Cherkovska, D. Yu. Skoryna

Introduction. An actual task of modern medicine is the development of treatment methods of the central nervous system diseases. The solution of this problem was the creation of new, more effective neuropsychotropic drug that shows pronounced antidepressant, nootropic, neuroprotective and antioxidant effects based on the fixed combination of L-tryptophan with thiotriazoline. One of the steps in creating a new drug is the standardization of active ingredients.

Today, much attention is being paid to new physical-chemical methods of drugs study, including high-performance liquid chromatography (HPLC). Increasingly, the HPLC method is used for the determination of active ingredients of organic nature, both in mono-preparations and in combined dosage forms.

Therefore, we have proposed the HPLC method for new combined L-tryptophan and thiotriazoline drug in order to determine active substances based on their effects.

The purpose of our study is to develop a method for the simultaneous standardization of L-tryptophan and thiotriazoline in an artificial compound by high-performance liquid chromatography, in particular the selection of the mobile and stationary phase.

Materials and methods. In the first stage of our work, a selection of phase and eluents was carried out for L-tryptophan and thiotriazoline model compound in a ratio of 1:1. The analysis method of thiotriazoline in the reverse phase (C 18) using the eluents, which are water-methanol compounds, was taken as a basis.

Results. In the course of study, it was found that the retention volume of both tryptophan and thiotriazoline decreased, and the peak distribution coefficient increased with the number of theoretical plates with increasing content of methanol in phosphate buffer compound. Therefore, as an eluent, attention was drawn to a solution of 20 % methanol with 80 % phosphate buffer. Under these conditions, the tryptophan retention volume was 15.11 ml, thiotriazoline – about 6.05 ml, the efficacy of the chromatographic column, calculated on the tryptophan peak of about 3300 theoretical plates.

Findings. A highly sensitive technic was developed as part of the study for the simultaneous determination of L-tryptophan and thiotriazoline in a model mixture by HPLC (high performance liquid chromatography method, that is planned to be used in further study, was developed as a part of the study. The method is developed not only for L-tryptophan and thiotriazoline standardization in the combined drug, but also for their determination in biological fluids.

Key words: L-tryptophan, thiotriazoline, combination drugs, model mix, high-performance liquid chromatography.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 142–147

У сучасному розумінні стрес – це тривожність стану свідомості та тіла, що пов'язана з занепокоєнням, напруженням, нервозністю. У житті кожної людини трапляються моменти, коли вона перебуває у стресі або тривожному стані. Стан тривоги допомагає людині упоратися з зовнішніми небезпеками, змушуючи мозок інтенсивно працювати і приводячи організм у стан готовності до дії. Коли тривоги та стреси починають придушувати людину, впливати на її повсякденне життя, можуть виникати так звані стресові розлади. Такі стани (зокрема панічні стани, страх втратити роботу, специфічні страхи, посттравматичні стреси, obsesивно-компульсивні розлади та загальний стан неспокою), як правило, починають проявлятися у віці 15–20 років. Нині такі розлади є одними з найбільш поширених порушень нервової системи, їх

вважають хронічними хворобами, які можуть прогресувати без лікування [1].

У лікуванні таких порушень та ускладнень ЦНС використовують анксиолітичні лікарські засоби. Однак їхнє застосування обмежує токсичність, а також низка побічних ефектів [2].

Вирішенням порушеної проблеми стало створення нового більш ефективного нейропсихотропного засобу, який виявляє виражені анксиолітичні, стрес-протекторні та ноотропні властивості [3].

Велику увагу в Європі та світі серед анксиолітичних лікарських засобів викликає структурний аналог нейротрансмітерів – L-триптофан. Ця незамінна амінокислота сприяє зниженню тривожності, гіперактивності, нав'язливих станів і синдрому хронічної

втоми, підвищує настрій, усуває напруження та відчуття страху, поліпшує засинання, нормалізує сон. Але цей лікарський засіб не має ноотропної, стреспротективної та антиоксидантної дії при самостійному застосуванні, а також характеризується такими побічними ефектами, як сухість ротової порожнини, сонливість, зниження апетиту [2].

Цю проблему може розв'язати створення нейропсихотропного препарату, який має виражені антидепресивні, ноотропні, нейропротективні й антиоксидантні властивості, на основі фіксованої комбінації L-триптофану з тіотриазоліном, що дало змогу також значно зменшити обсяг побічних ефектів. Таким препаратом є лікарський засіб L-триптофану з тіотриазоліном (250 мг L-триптофану, 50 мг тіотриазоліну, 250 мг допоміжних речовин), який виявляє більш виражені анксиолітичні, стреспротекторні, седативні властивості. Виявили також його нові фармакологічні властивості: ноотропну, нейропротективну, антиоксидантну, протишемічну й актопротективну, – що дають змогу розширити його застосування, на відміну від L-триптофану та інших анксиолітичних засобів [3,4].

Одним із завдань під час розробки нових лікарських засобів є підтвердження їхньої якості. Сучасний розвиток фармацевтичного аналізу потребує глибшого та детальнішого аналізу хімічного складу різноманітних сумішей і комбінацій. Крім того, для хімічного виробництва, зокрема для виготовлення лікарських засобів, характерне постійне підвищення вимог до їхньої чистоти, посилення методів контролю, тенденція до кількісних критеріїв під час оцінювання якості. Тому крім оцінювання інтегральних характеристик, властивих об'єкту дослідження загалом, часто потрібне детальне вивчення вмісту окремих компонентів, що визначають якість лікарського препарату [5]. Оптимальним рішенням цього завдання є одночасне визначення L-триптофану з тіотриазоліном у модельній суміші. Частіше за все сумісне визначення компонентів у багатокомпонентній суміші ускладнюється або неможливе без застосування сучасних фізико-хімічних методів. Серед таких методів переважає високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Бурхливий розвиток цього методу відкрив можливість одночасного визначення сумішей, що містять десятки, а то й сотні компонентів [6,7]. Цей метод у відповідних умовах дає змогу одночасно ідентифікувати та кількісно визначити діючі речовини в лікарських засобах, тому актуальною є розробка методики одночасного визначення L-триптофану та тіотриазоліну в модельній суміші за допомогою методу ВЕРХ.

Мета роботи

Розроблення методики одночасної стандартизації L-триптофану та тіотриазоліну у штучній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії, зокрема підбір рухомої та нерухомої фаз.

Матеріали і методи дослідження

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить L-триптофан і тіотриазолін, необхідно розробити оптимальні методи стандартизації. Для цього виготовили 6 серій модельної суміші L-триптофану та тіотриазоліну в співвідношенні 1:1. Таке співвідношення обрали, щоб визначити можливість одночасного сумісного визначення L-триптофану (виробник Sigma-Aldrich) та тіотриазоліну (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України).

Насамперед за основу взяли вже відому методику аналізу тіотриазоліну на зворотній фазі з використанням кислого фосфатного буфера (рН 3) при довжині хвилі 220 нм. У цих умовах тіотриазолін утримується майже 8 хв [8,9].

Приклад хроматограми робочого розчину тіотриазоліну (0,4 мг/мл) наведено на *рис. 1*.

Використовуючи цю методику, а також у відповідних умовах хроматографування зняли хроматограму робочого розчину L-триптофану.

Приклад хроматограми робочого розчину L-триптофану (0,4 мг/мл) наведено на *рис. 2*.

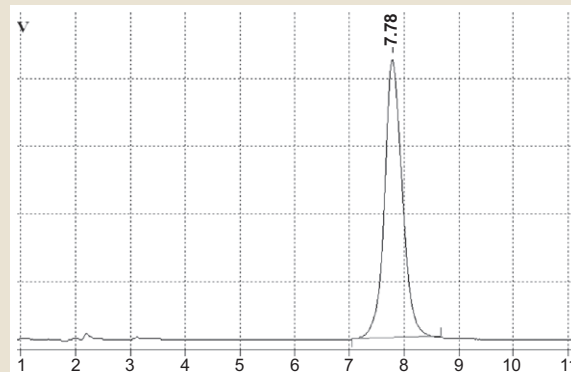


Рис. 1. Хроматограма робочого розчину тіотриазоліну (0,4 мг/мл тіотриазоліну). Елюент: 10 % метанолу: 90 % фосфатного буфера. Фаза: С 18.

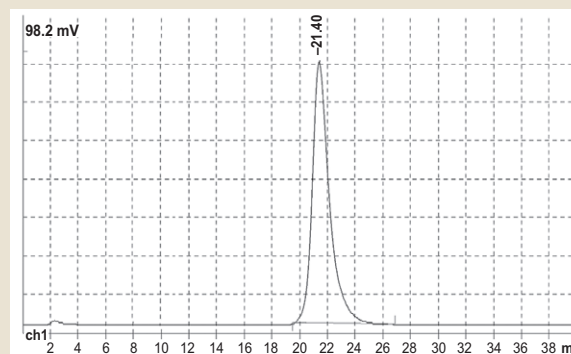


Рис. 2. Хроматограма робочого розчину триптофану (0,4 мг/мл L-триптофану). Елюент: 10 % метанолу: 90 % фосфатного буфера. Фаза: С 18.

На основі досліджень розробили методику одночасного визначення L-триптофану з тіотриазоліном у модельній суміші з використанням таких самих рухомої та нерухомої фаз, а також схожих умов хроматографування, які використовували під час дослідження тіотриазоліну.

Для спільного визначення діючих речовин методом ВЕРХ користувалися методикою, яку наводимо.

Приготування розчинів

Робочий розчин 1. 0,01 г (точна наважка) тіотриазоліну розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25 мл і доводять водою до мітки.

Робочий розчин 2. 0,01 г (точна наважка) триптофану розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25 мл і доводять водою до мітки.

Досліджуваний розчин. 1 мл робочого розчину 1 і 1 мл робочого розчину 2 поміщають у мірну колбу на 10 мл і доводять водою до мітки.

Застосовували свіжоприготований розчин.

Хроматографували досліджуваний розчин не менше ніж тричі та розрахували середню площу піків.

Дослідження виконали з використанням модульної системи для ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, ФРН) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010 на оберненій фазі.

Для кількісного визначення діючих речовин методом ВЕРХ використовували:

– колонка Prontosil Eurobond C 18 розміром 250 × 4,6 мл з діаметром часток 5 мкм чи аналогічну, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;

– елюент: 10 % метанолу – 90% фосфатного буфера, що містить 0,68 г/л дигідрофосфату калію та фосфатну кислоту (рН 3).

– швидкість рухомої фази – 1 мл/хв;

– довжина хвилі детектора – 220 нм;

– об'єм введеної проби – 10 мкл;

– температура термостату колонки – +25 °С.

Здійснили інші дослідження сумісного визначення модельної суміші L-триптофану й тіотриазоліну з використанням тих самих умов хроматографування, але з іншим елюентом, до складу якого входять 20 % метанолу та 80 % фосфатного буфера.

За вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ), для визначення ефективності та селективності методу вираховували такі показники, як коефіцієнт розділення, число теоретичних тарілок.

Коефіцієнт симетрії піка обчислюється за формулою:

$$A_s = \frac{b_{0,05}}{2d},$$

$b_{0,05}$: ширина піка на одній двадцятій висоти піка;

d : відстань між перпендикуляром, який опущений з максимуму піка, і передньою межею піка на одній двадцятій висоти піка.

Коефіцієнт розділення (R_s) обчислюється за формулою:

$$R_s = \frac{1,18(t_{Rb} - t_{Ra})}{b_{0,5a} + b_{0,5b}},$$

$$t_{Rb} > t_{Ra}$$

t_{Ra} і t_{Rb} : відстані вздовж базової лінії від точки введення до перпендикулярів, опущених з максимумів двох сусідніх піків, у міліметрах;

$b_{0,5a}$ і $b_{0,5b}$: ширина піків на половині висоти, у міліметрах.

Якщо немає інших позначок у конкретній статті, результати аналізу вважають вірогідними, коли коефіцієнт розділення для вимірюваних піків на хроматограмі понад 1,0.

Число теоретичних тарілок (n) обчислюється з даних, що одержані в ізократичному режимі, за формулою:

$$n = 5,54 \left(\frac{t_R}{t_{0,5}} \right)^2,$$

t_R : відстань вздовж базової лінії від точки введення проби до перпендикуляра, опущеного з максимуму піка аналізованої речовини, у міліметрах;

$t_{0,5}$: ширина піка на половині висоти, у міліметрах [10].

Результати та їх обговорення

Аналізуючи модельну суміш L-триптофану та тіотриазоліну з використанням як елюенту 10 % суміші метанолу й фосфатного буфера, що містить 0,68 г/л дигідрофосфату калію і фосфатну кислоту (рН 3), колонки Prontosil Eurobond C-18, отримали наступні результати. Об'єм утримування L-триптофану в цих умовах – майже 21,4 мл, тіотриазоліну – майже 7,6 мл. Симетрія піків задовільна (коефіцієнт симетрії піку тіотриазоліну дорівнює 1,125, L-триптофану – 1,18), коефіцієнт розділення – майже 8, ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком L-триптофану, – майже 2100 теоретичних тарілок.

Приклад хроматограми робочого розчину модельної суміші L-триптофану з тіотриазоліном наведено на рис. 3.

Надалі поступово збільшували вміст метанолу з 10 % до 20 % для зменшення об'єму утримування L-триптофану. В цих умовах об'єм утримування L-триптофану – майже 15,11 мл, тіотриазоліну – майже 6,05 мл. Коефіцієнт симетрії піків зменшився як для тіотриазоліну (з 1,125 до 1,030), так і для L-триптофану (з 1,180 до 1,100).

Приклад хроматограми робочого розчину модельної суміші L-триптофану з тіотриазоліном наведено на рис. 4.

Як бачимо, зі збільшенням вмісту метанолу в суміші з фосфатним буфером зменшився об'єм утримування як тіотриазоліну (з 7,64 мл до 6,05 мл), так і L-триптофану (з 21,40 мл до 15,11 мл); коефіцієнт розділення збільшився до 10, а також збільшилось число теоретичних тарілок (з 2100 до 3300). Як відомо з фахової літератури, чим більше число теоретичних тарілок, тим вища ефективність, а

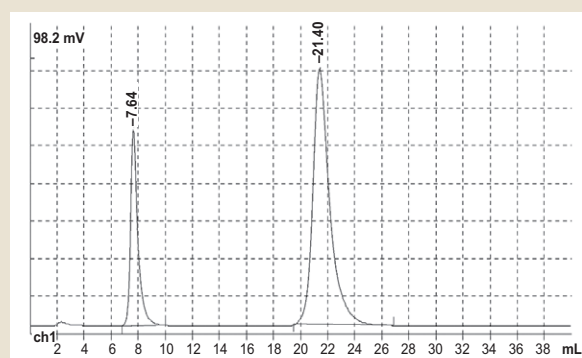


Рис. 3. Хроматограма робочого розчину модельної суміші L-триптофану з тіотриазоліном. Елюент: 10 % метанолу – 90 % фосфатного буфера. Фаза: С 18.

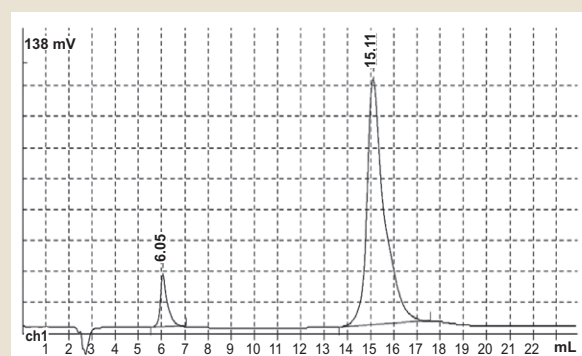


Рис. 4. Хроматограма робочого розчину модельної суміші L-триптофану з тіотриазоліном. Елюент: 20 % метанолу: 80 % фосфатного буфера. Фаза – С 18.

також менша ширина піка. Тим більше, при визначенні в таких умовах хроматографування час утримування аналізованих речовин менший.

За наведеними результатами, при використанні як елюенту 20 % розчину метанолу в фосфатному буфері отримали точніші результати. Тому свій вибір зупинили на використанні цієї рухомої фази.

Висновки

1. Під час дослідження розробили високочутливу методику одночасного визначення модельної суміші L-триптофану та тіотриазоліну методом вискоєфективної рідинної хроматографії, яку плануємо використовуватися в наступних дослідженнях. Підібрані оптимальні умови для одночасної стандартизації L-триптофану та тіотриазоліну в одній наважці.

2. Розроблену методику плануємо використовувати для стандартизації L-триптофану та тіотриазоліну в комбінованому лікарському засобі.

Перспективи подальших досліджень. Плануємо використовувати розроблену методику ВЕРХ для визначення діючих речовин не тільки для стандартизації комбінованого лікарського засобу, до складу якого входять L-триптофан і тіотриазолін, але і для їх визначення в біологічних рідинах.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Борсук С. О., викладач-стажист каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Черковська Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Борсук С. А., преподаватель-стажер каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, президент НПО «Фарматрон», Украина.

Черковская Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фарм. химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Borsuk S. A., Teaching Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mazur I. A., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, President of the SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Cherkovska L. G., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Skoryna D. Yu., PhD, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Неврозы и стресс / Ю.А. Фесенко, Л.П. Чурилов, В.А. Худик, и др. – СПб. : Фолиант, 2018. – 352 с.
- [2] Компендиум. Лекарственные препараты / под. ред. В.Н. Коваленко. – К. : Морион, 2013. – 2320 с.
- [3] Патент на винахід 112513 / № а201604961 МПК (2016), А61К 31/405 (2006.01) А61К 31/41 (2006.01) А61 Р 25/00 А61Р 25/28 (2006.01). Україна. Комбінований лікарський засіб анкіолітичної, стрес-протективної, ноотропної, антиоксидантної дії / Л.І. Кучеренко, С.О. Борсук, І.Ф. Беленічев. – заявл. 04.05.2016; опубл. 24.06.16 // Бюлетень. – №12.
- [4] Мазур І.А. Тіотриазолін / І.А. Мазур, Н.А. Волошин, І.С. Чекман. – Запорожье ; Львов : Наутилус, 2005. – 156 с.
- [5] Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4 – триазола / Г.В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – №1. – С. 58–69.
- [6] Пахомов В.П. Хроматография у хіміко-фармацевтичних дослідженнях / В.П. Пахомов // Хіміко-фармацевтичний журнал. – 2003. – Т. 37. – №8. – С. 55–56.

- [7] Oiestad E.L. Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / E.L. Oiestad, U. Johansen, A.S. Christophersen // *Clin Chem.* – 2007. – №53. – P. 300–309.
- [8] Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Л.І. Кучеренко, О.В. Хромильова, З.Б. Моряк, Г.І. Ткаченко // *Запорозький медичинський журнал.* – 2014. – №2. – С. 118–120.
- [9] Щодо сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в модельній суміші методом ВЕРХ. Повідомлення 1: підбір фази для сумісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну у модельної суміші методом ВЕРХ / Л.І. Кучеренко, Г.Р. Німенко, О.В. Ващенко, В.В. Ващенко // *Фармацевтичний часопис.* – 2016. – №1. – С. 54–58.
- [10] Державна Фармакопея України / ДП «Науково експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – X., 2015. – 1126 с.
- References**
- [1] Fesenko, Yu. A., Churilov, L. P., Khudik, V. A., Stroeve, Yu. I., Danilenko, O. V., & Sobolevskaya, P. A. (2018). *Nevrozy i stress [Neurosis and stress]*. Saint Petersburg: Foliant. [in Russian].
- [2] Kovalenko, V. Kh. (ed.) (2013) *Kompendium 2013 – lekarstvennye preparaty [Kompodium 2013 – medications]*. Kyiv: Morion. [in Russian].
- [3] Kucherenko, L. I., Borsuk, S. O., & Belenichev, I. F. (2016) Patent 112513 / № a201604961 Ukraina, МПК (2016), А61К 31/405 (2006.01) А61К 31/41 (2006.01) А61 P 25/00 А61P 25/28 (2006.01). Kombinovanyi likarskyi zasib anksiolitichnoi, stres-protektivnoi, nootropnoi antyoksydantnoi dii [Anxiolytic, stress-protective, nootropic, and anti-oxidant combination drug]. *Biuletyn*, 12. [in Ukrainian].
- [4] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., & Chekman, I. S. (2005) *Tiotriazolin [Thiotriazoline]*. Zaporozh'e, Lvov: Nautilus [in Russian].
- [5] Georgievskij, G. V. (2011) Razrabotka kompleksa fiziko-khimicheskikh metodik, obespechivayuschikh sozdanie i kontrol' kachestva original'nykh otechestvennykh preparatov, proizvodnykh 1,2,4-triazola [Development of a complex of physico-chemical methods that provide creation and control of the quality of original domestic preparations, derivatives of 1,2,4-triazole]. *Zaporozhye medical journal*, 1, 58–69. [in Russian].
- [6] Pakhomov, V. P. (2003) Khromatohrafiia u khimiko-farmatsevtichnykh doslidzhenniakh [Chromatography in chemical and pharmaceutical research]. *Khimiko-farmactvicheskij zhurnal*, 37(8), 55–56. [in Ukrainian].
- [7] Oiestad, E. L., Johansen, U., & Christophersen, A. S. (2007) Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.*, 53, 300–309. doi: 10.1373/clinchem.2006.074237.
- [8] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Moryak, Z. B., & Tkachenko, H. I. (2014) Pidbir optimalnykh umov analizu shtuchnoi sumishi izoniazidu ta tiotriazolinu metodom vysokoeffektivnoi ridynnoi khromatohrafiї [Choice of optimal conditions of Isoniazid and Thiotriazolin artificial mixture analysis by high-performance liquid chromatography method]. *Zaporozhye medical journal*, 2, 118–120. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25524>.
- [9] Kucherenko, L. I., Nimenko, H. R., Vashchenko, O. V., & Vashchenko, V. V. (2016). Shchodo sumisnoho vyznachennia karbamazepinu ta tiotriazolinu v modelnii sumishi metodom VERKh. Povidomlennia 1: pidbir fazy dlia sumisnoho vyznachennia karbamazepinu ta tiotriazolinu u modelnoi sumishi metodom VERKh [Carbamazepine and thiotriazoline simultaneous definition in model mixture by HPLC. Message 1: phase selection for the simultaneous determination of carbamazepine and thiotriazolin in model mixture by high performance liquid chromatography]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 54–58. [in Ukrainian].
- [10] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo Ekspertnyi farmakopeinyi tsentr» (2015) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv. [in Ukrainian].



Спектрофотометричне визначення ксилометазоліну в назальних краплях

А. О. Донченко, Н. О. Нагорна, С. О. Васюк

Запорізький державний медичний університет, Україна

Спектрофотометрія – один із найбільш широко застосовуваних методів у фармацевтичному аналізі як для ідентифікації, так і для кількісного визначення лікарських речовин. Основні переваги методу: відносна простота експерименту, висока чутливість, специфічність та економічність.

Мета роботи – розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення ксилометазоліну в лікарській формі та валідація розробленої методики за вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Матеріали та методи. Використовували робочий стандартний зразок ксилометазоліну, алізариновий червоний, етиловий спирт і зразок готової лікарської форми. Визначення оптичної густини продуктів реакції виконали із застосуванням спектрофотометра «Spectrum 200».

Результати. У процесі дослідження дібрані оптимальні умови проведення спектрофотометричного аналізу, показана можливість використання методики для визначення готової лікарської форми. Експериментально встановили, що алізариновий червоний взаємодіє з ксилометазоліном з утворенням забарвленої сполуки з максимумом абсорбції при 526 нм. Виконали процедуру валідації розробленої методики згідно з вимогами ДФУ. Встановили основні валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування. Підпорядкування закону Бера спостерігається в межах концентрацій 2,40–4,00 мг/100 мл, коефіцієнт кореляції становить 0,9978. Межа виявлення за таких умов становить 1,89 мкг/мл, що свідчить про високу чутливість реакції. Параметри лінійної залежності розраховали за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів. Діапазон застосування методики становить 80–120 %. Також визначили коефіцієнти стехіометричних співвідношень методами молярних співвідношень та ізомолярних серій. Запропонована методика відповідає вимогам ДФУ, які ставлять до методик кількісного аналізу лікарських речовин.

Висновки. Розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення ксилометазоліну, яку успішно застосували для аналізу лікарської форми. Результати дослідження свідчать, що методика є точною, простою у виконанні, придатною для використання в лабораторіях контролю якості лікарських речовин.

Спектрофотометрическое определение ксилометазолина в назальных каплях

А. А. Донченко, Н. А. Нагорная, С. А. Васюк

Спектрофотометрия – один из наиболее широко применяемых методов в фармацевтическом анализе как для идентификации, так и для количественного анализа лекарственных средств. Основные преимущества метода: относительная простота эксперимента, высокая чувствительность, специфичность и экономичность.

Цель работы – разработка спектрофотометрической методики количественного определения ксилометазолина в лекарственной форме и валідація розробленої методики согласно требований Государственной фармакопеи Украины (ГФУ).

Материалы и методы. Использовали рабочий стандартный образец ксилометазолина, алізариновий червоний, спирт этиловый и образец готовой лекарственной формы. Определение оптической плотности продуктов реакции проводили на спектрофотометре «Spectrum 200».

Результаты. В процессе исследования подобраны оптимальные условия проведения спектрофотометрического анализа, показана возможность использования методики для определения готовой лекарственной формы. Экспериментально установлено, что алізариновий червоний взаимодействует с ксилометазоліном с образованием окрашенного соединения с максимумом абсорбции при 526 нм. Провели процедуру валідації розробленої методики согласно требований ГФУ. Установили основные валідаційні характеристики: линейность, прецизионность, правильность, робастность и диапазон применения. Подчинение закону Бера наблюдается в пределах концентраций 2,40–4,00 мг/100 мл, коэффициент корреляции составляет 0,9978. Предел обнаружения в таких условиях составляет 1,89 мкг/мл, что свидетельствует о высокой чувствительности реакции. Параметры линейной зависимости рассчитали с помощью регрессионного анализа методом наименьших квадратов. Диапазон применения методики составляет 80–120 %. Определены коэффициенты стехіометрических соотношений методами молярных соотношений

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133495>

УДК: 615.451.2:615.23].074:543.422.3
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133495

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 148–152

Ключові слова: ксилометазолін, алізариновий червоний, спектрофотометрія, кількісне визначення, валідація.

E-mail: donchenko130791@gmail.com

Надійшла до редакції: 07.05.2018 // Після доопрацювання: 15.05.2018 // Прийнято до друку: 18.05.2018

и изомольных серий. Предложенная методика соответствует требованиям ГФУ, которые предъявляют к методикам количественного анализа лекарственных веществ.

Выводы. Разработана и валидирована спектрофотометрическая методика количественного определения ксилометазолина, которая успешно применена для анализа лекарственной формы. Результаты исследования свидетельствуют, что методика является точной, простой в выполнении и подходящей для использования в лабораториях контроля качества лекарственных веществ.

Ключевые слова: ксилометазолин, ализариновый красный, спектрофотометрия, количественное определение, валидация.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 148–152

Spectrophotometric determination of xylometazoline in nasal drops

A. O. Donchenko, N. O. Nagorna, S. O. Vasyuk

Objective. Spectrophotometry is one of the most widely used methods in the pharmaceutical analysis, both for the identification and for the assay of drugs. The main advantages of the method are the relative simplicity of the experiment, high sensitivity, specificity and efficiency. Therefore, the objective of the present work was the development of spectrophotometric method for the assay of xylometazoline.

Materials and methods. Xylometazoline working standard, alizarin red, ethanol and the sample of finished dosage form were used. Absorption of the reaction products was measured using spectrophotometer Specord 200.

Results. The optimal conditions for the quantitative determination of xylometazoline in the content of pharmaceutical drugs were established. It was experimentally established that xylometazoline reacts with alizarin red with formation of colored reaction product with absorption maximum at 526 nm. The proposed method was subjected to validation tests according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The method was validated for the parameters like linearity, precision, accuracy, robustness and scope of application. Beer's law was obeyed over the concentration range of 2.40–4.00 mg/100 ml with correlation coefficient 0.9978. Parameters of linear dependence were calculated with the help of regression analysis by means of least squares. The border of determination at optimum conditions was 1.89 µg/ml, that showed the high sensitivity of the reaction. Coefficients of stoichiometric relationship were also determined by means of molar ratios and continuous changes. The proposed method meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, which are advanced to the methods for the assay of pharmaceutical formulations.

Conclusion. A highly sensitive, economical, reproducible spectrophotometric method for the assay of xylometazoline has been developed and validated. This procedure is successfully applied for dosage form analysis. Investigation results show that the procedure is highly sensitive, precise, simple in performance and relevant to be applied at the quality control laboratories for dosage forms.

Key words: xylometazoline, alizarin red, spectrophotometry, assay, validation studies.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 148–152

Риніт (нежить) є одним із найбільш частих проявів ГРВІ, що характеризується запаленням слизової оболонки порожнини носа та приносних пазух. Такі симптоми, як закладеність носа, ринорея, чхання, біль у ділянці обличчя призводять до зниження якості життя, порушення сну, при затяжному перебігу – до когнітивних розладів. Оскільки утруднення носового дихання є однією з основних ознак різних форм риніту, лікування спрямоване на усунення набряку слизової оболонки та нормалізацію дренажу носової порожнини. Для цього застосовують назальні деконгестанти. Серед цих препаратів перевайгу надають похідним імідазолу, до яких належить ксилометазоліну гідрохлорид [1].

Ксилометазоліну гідрохлорид – симпатоміметик з альфа-адренергічною дією. Звужує кровоносні судини, усуваючи набряк слизової оболонки в носі та ділянці носоглотки. Дія препарату відчувається через кілька хвилин і продовжується протягом 10 годин [2].

Згідно з Американською та Європейською Фармакопеєю, кількісний вміст ксилометазоліну гідрохлориду в субстанції визначають методом ацидиметрії з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування. Для аналізу лікарських форм застосовують екстрактивні спектрофотометричні методики [3,4].

У науковій літературі є незначна кількість робіт,

присвячених кількісному визначенню ксилометазоліну гідрохлориду. Серед описаних переважають хроматографічні методики [5,6]. Актуальним залишається аналіз комбінованих лікарських форм [7].

Незважаючи на високу чутливість і селективність, запропоновані методики тривалі у виконанні та потребують використання дорогого апаратурного оснащення.

Мета роботи

Розробка швидкої та доступної спектрофотометричної методики кількісного визначення ксилометазоліну.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – назальні краплі «Фармазолін» (0,1 % ксилометазоліну гідрохлориду), серія 130218, виробник ПАТ «Фармак», Україна.

У роботі використали такі реагенти та розчинники: робочий стандартний зразок (РСЗ) ксилометазоліну (ПАТ «Фармак», серія 10413), ализариновий червоний кваліфікації «хч», спирт етиловий і воду дистильовану.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200 (Analytic Jena, ФРН), ваги електронні АВТ-120-5DM (Kern & Sohn, ФРН), кварцові кювети з товщиною шару 1 см, мірний посуд класу А.

Одержані спектри обробили, застосовуючи програмний пакет WinASPECT 2.2.1.0.

Результати

Загальна методика кількісного визначення ксилометазоліну. Точну наважку ксилометазоліну (0,0200 г) вміщували в мірну колбу місткістю 25,00 мл, розчиняли у 2,50 мл спирту етилового та доводили до позначки водою дистильованою, ретельно перемішували. 1,00 мл готового розчину обробляли 1,00 мл 0,5 % розчину алізаринового червоного та доводили водою дистильованою до позначки. Оптичну густану вимірювали на фоні компенсаційного розчину, що не містив досліджуваної речовини, при 526 нм.

Методика кількісного визначення ксилометазоліну в назальних краплях. Точний об'єм препарату, еквівалентний 0,8 мг ксилометазоліну, аналізували за загальною методикою. Кількісний вміст ксилометазоліну в г розраховували за типовою формулою, враховуючи коефіцієнт перерахунку з ксилометазоліну гідрохлориду на ксилометазолін.

Обговорення

Протягом дослідження встановили оптимальні умови проведення реакції між ксилометазоліном та алізариновим червоним. Під час вибору розчинника враховували розчинність субстанції та реагенту, а також максимальне значення оптичної густини отриманого розчину. Воду дистильовану обрали як найбільш придатний розчинник для аналізу. Однак для розчинення наважки ксилометазоліну додавали 10 % за об'ємом етилового спирту. У такій кількості етиловий спирт забезпечує розчинність аналіту й не впливає на перебіг реакції з реагентом.

Експериментально встановили, що алізариновий червоний взаємодіє з ксилометазоліном з утворенням забарвленої сполуки з максимумом абсорбції при 526 нм (рис. 1). Межа виявлення за таких умов становить 1,89 мкг/мл.

Дослідили вплив концентрації реагенту на перебіг реакції. Необхідну кількість реагенту визначали експериментально за максимальним виходом продукту реакції. Максимум світлопоглинання спостерігали при концентрації алізаринового червоного 0,5 %. Температурний і часовий режими не потребували корекції, оскільки реакція перебігає швидко та за кімнатної температури.

Для визначення співвідношення стехіометричних коефіцієнтів використали метод молярних співвідношень (метод «насичення») та метод ізомолярних серій. Згідно

з рис. 2 та 3, ксилометазолін реагує з алізариновим червоним у співвідношенні 1:2.

Виконали процедуру валідації для розробленої методики відповідно до вимог ДФУ. Основні валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність, робастність і діапазон застосування – встановили за стандартизованою процедурою методом стандарту [8].

Лінійність визначали в межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування закону Бера, – 2,40–4,00 мг/100 мл. За отриманими даними побудовано графік залежності оптичної густини від концентрації ксилометазоліну (рис. 4).

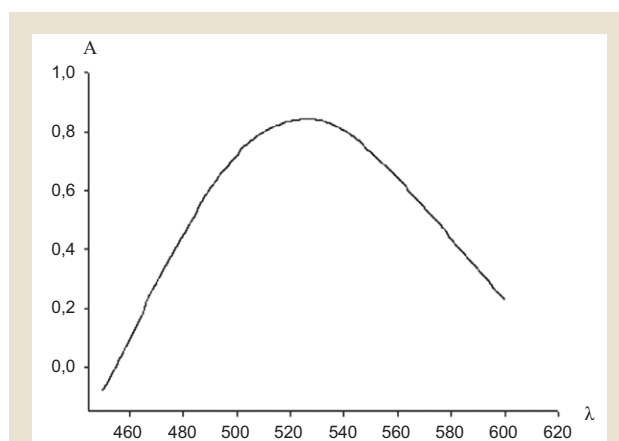


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції ксилометазоліну з алізариновим червоним.

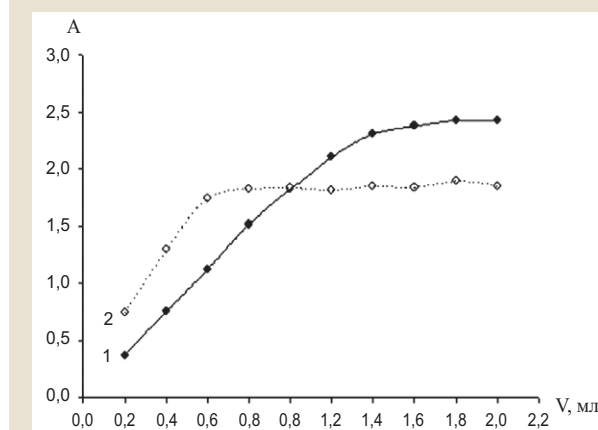


Рис. 2. Крива насичення алізаринового червоного при постійній концентрації ксилометазоліну (1) та ксилометазоліну при постійній концентрації алізаринового червоного (2).

Таблиця 1. Числові показники лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
$b \pm (s_b)$	$0,0263 \pm (0,0007)$	–	–
$a \pm (s_a)$	$-0,0050 \pm (0,0214)$	$ a \leq \Delta a = t(95\%; 3) \cdot s_a = 0,0405$	відповідає
$s_{x_0}(\%)$	0,311	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%; 3) = 1,055$	відповідає
r	0,9978	$\geq 0,9970$	відповідає

Таблиця 2. Визначення збіжності результатів кількісного визначення ксилометазоліну в назальних краплях (n = 9, p = 0,95)

Знайдено у % до введеного	Метрологічні характеристики	
100,04	Середнє, $\bar{Z}\%$	100,09
99,85	Відносне стандартне відхилення, $s_z\%$	0,26
100,18	Відносний довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%,8) \times s_z = 1.860 \times s_z =$	0,48
100,06		
100,72	Критичне значення для збіжності результатів, $\Delta_{AS}\%$	3,20
100,02	Систематична похибка $\delta = \bar{Z} - 100 $	0,09
100,02	Критерій незначущості систематичної похибки $\delta \leq \Delta/3 = 0,48/3 = 0,16$	Виконується
99,84		
100,10		

Параметри лінійної залежності розрахували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів. Величини наведені в таблиці 1.

Числові показники свідчать, що виконуються усі вимоги ДФУ щодо параметрів лінійної залежності. Діапазон застосування методики становить 80–120 %.

Прецизійність методики визначали на рівні збіжності. Виконали дев'ять паралельних визначень (три наважки досліджуваної лікарської форми, три повтори). Абсорбцію розчину порівняння вимірювали паралельно. Результати наведені в таблиці 2.

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

Робасність оцінювали на стадії розробки методики. Встановили, що аналізований розчин є стабільним протягом щонайменше 30 хв, а коливання кількості доданого реагенту в межах $\pm 10\%$ не суттєво впливають на величину абсорбції.

Висновки

1. Протягом дослідження експериментально встановили оптимальні умови проведення реакції між ксилометазоліном та алізариним червоним.

2. Згідно з отриманими даними розробили спектрофотометричну методику кількісного визначення ксилометазоліну на основі реакції з алізариним червоним, яку успішно застосували для аналізу готової лікарської форми.

3. Провели валідацію методики відповідно до вимог ДФУ.

4. Встановили, що методика відповідає вимогам ДФУ за специфічністю, лінійністю, точністю, робасністю, діапазоном застосування та може бути рекомендована для використання в лабораторіях контролю якості лікарських речовин і відділах технічного контролю хіміко-фармацевтичних підприємств.

Таблиця 3. Результати визначення правильності методом добавок

Добавка, мг/100 мл	Знайдено (середнє), мг/100 мл	ΔZ	RSD	$\Delta \bar{Z}$	$ \bar{Z} - 100 $
0,400	0,390	99,44	1,02	5,69	0,56
0,800	0,813				
1,200	1,190				

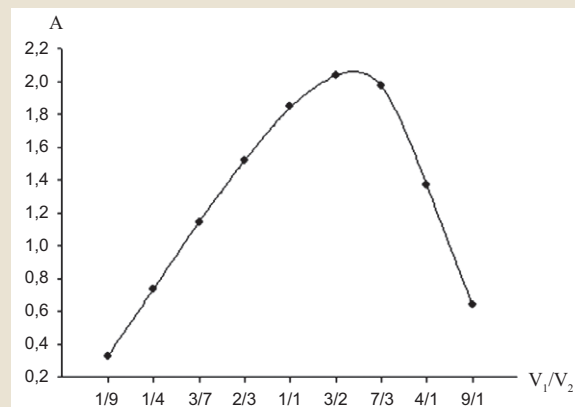
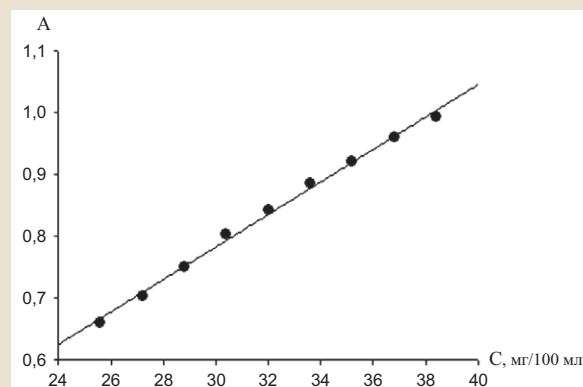
Рис. 3. Залежність величини оптичної густини від складу ізомольярного розчину ($V_1 - 0,014$ М розчин алізариного червоного, $V_2 - 0,014$ М розчин ксилометазоліну).

Рис. 4. Графік залежності абсорбції випробовуваного розчину від концентрації ксилометазоліну в умовах кількісного визначення.

Перспективи подальших досліджень полягають у застосуванні алізаринового червоного для розробки спектрофотометричних методик аналізу лікарських речовин, що містять у структурі аміногрупу, фенольний гідроксил тощо.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи кафедри аналітичної хімії Запорізького державного медичного університету «Застосування фізико-хімічних методів в аналізі лікарських речовин, що містять в своїй структурі аміногрупу, фенольний гідроксил та ін.» (Ін. 15.00.02.16, № державної реєстрації 0116U005350).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Донченко А. О., очний аспірант каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Нагорна Н. О., старший викладач каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Донченко А. А., очный аспирант каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Нагорная Н. А., старший преподаватель каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Васюк С. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Donchenko A. O., Aspirant, the Analytical Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nagorna N. O., Senior Lecturer, the Analytical Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

Список літератури

[1] Фармацевтична опіка: навчальний посібник / О.С. Хухліна, Є.П. Ткач, О.А. Подплетня та ін. – вид. 2, допов. та випр. – Вінниця: Нова книга, 2014. – 520 с.

[2] Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2012. – 1216 с.

[3] United States Pharmacopeia 36. – USP Convention Inc. – Rockville, 2013. – 5640 p.

[4] European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857 p.

[5] Nilesh P. Stability Indicating Liquid Chromatographic Method for Estimation of Xylometazoline Hydrochloride in Pharmaceutical Dosage Form / P. Nilesh, D. Mayank, A.R. Hasumati // International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis. – 2012. – Vol. 3. – №3. – P. 124–132.

[6] Kostik V. Application of High Performance Thin Layer Chromatography with Densitometry for Determination of Active Ingredients and Preservatives in Various Pharmaceutical Marketed Formulations / V. Kostik, B. Gjorgeska, S. Petkovska // IOSR Journal Of Pharmacy. – 2015. – Vol. 5. – №4. – P. 7–15.

[7] Development and validation of first derivative spectroscopy method for estimation of xylometazoline hydrochloride and ipratropium bromide in combined dosage form [Electronic resource] / R. Vandana, T. Jhanvi, P. Kruti, P. Nisha // Pharm Analysis & Quality Assurance. – 2013. – Vol. 2013. – №3. Retrieved from <http://inventi.in/journal/article/rapid/4/10520/pharm-analysis-quality-assurance/pi>.

[8] Державна Фармакопея України. – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

References

[1] Khukhlina, O. S., Tkach, Ye. P., & Podpletia, O. A. (2014) *Farmatsevtichna opika [Pharmaceutical care]*. Vinnytsia: Nova knyha. [in Ukrainian].

[2] Mashkovskij, M. D. (2012) *Lekarstvennye sredstva [Drugs]*. Moscow: Novaya Volna. [in Russian].

[3] (2013) United States Pharmacopeia. Rockville: USP Convention Inc.

[4] (2007) European Pharmacopoeia. Council of Europe: Strasbourg.

[5] Nilesh, P., Mayank, D., & Hasumati, A. R. (2012) Stability Indicating Liquid Chromatographic Method for Estimation of Xylometazoline Hydrochloride in Pharmaceutical Dosage Form. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 3(3), 124–132.

[6] Kostik, V., Gjorgeska, B., & Petkovska, S. (2015) Application of High Performance Thin Layer Chromatography with Densitometry for Determination of Active Ingredients and Preservatives in Various Pharmaceutical Marketed Formulations. *IOSR Journal Of Pharmacy*, 5(4), 7–15.

[7] Vandana, R., Jhanvi, T., Kruti, P., & Nisha, P. (2013) Development and validation of first derivative spectroscopy method for estimation of xylometazoline hydrochloride and ipratropium bromide in combined dosage form. *Pharm Analysis & Quality Assurance*, 2013(3). Retrieved from: <http://inventi.in/journal/article/rapid/4/10520/pharm-analysis-quality-assurance/pi>.

[8] (2015) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Vol. 1. Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].



Кількісне визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках та екстрактах методом парофазної газової хроматографії порівняно з методом випаровування рідини в інжекторі

Т. В. Панасенко¹, Л. О. Омелянчик¹, Н. В. Кандибей², А. І. Ярошенко^{1,3}

¹Запорізький національний університет, Україна, ²ПрАТ Фармацевтична фабрика «ВІОЛА», м. Запоріжжя, Україна,

³Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – порівняння чутливості методик визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках та екстрактах.

Матеріали та методи. Застосували два запропонованих ДФУ методи визначення цих речовин у рідких лікарських засобах: парофазну газову хроматографію (метод А) і звичайну газову хроматографію (метод Б) із класичним способом введення проби. Дослідження виконали на одних із найбільш популярних лікарських препаратах на основі етанольних екстрактів лікарської рослини сировини: настойки ехінацеї (Tinctura Echinaceae), глоду (Tinctura Crataegi) і пустирника (Tinctura Leonuri). Усі препарати виготовлені на фармацевтичній фабриці «ВІОЛА» (м. Запоріжжя, Україна). Аналізи субстанцій здійснені на газовому хроматографі Agilent 7890B (США) разом з парофазним пробовідбірником DANI HSS 86.50 Plus (Італія). Речовини розділені на колонці J&W Agilent DB-624 (США). Протягом дослідження здійснили кількісне визначення метанолу і пропанолу-2 в настойках та екстрактах методами парофазної газової хроматографії та випаровуванням рідини в блоці введення проб (звичайна інжекція), порівняли чутливість обох методик за показниками сигнал-шум. Встановили статистичні параметри результатів (середнє значення, похибка, дисперсія).

Результати. Встановили, що вміст метанолу та пропанолу-2 в настойках не перевищує допустимий рівень, який становить 0,05 %. Однак визначили, що метод звичайної газової хроматографії не може дати інформацію про вміст пропанолу-2 у препаратах через його дуже низьку кількість, а парофазна газова хроматографія дала змогу визначити концентрацію цього компонента. Порівняли значення сигнал-шум для обох методів. Встановили, що парофазна газова хроматографія має вищі значення сигнал-шум.

Висновки. Метод парофазної газової хроматографії є чутливішим для визначення летких домішок у рідких лікарських засобах, ніж звичайна газова хроматографія з класичним способом введення проби.

Количественное определение метанола и пропанола-2 в настойках и экстрактах с помощью метода парофазной газовой хроматографии в сравнении с методом испарения жидкости в инжекторе

Т. В. Панасенко, Л. О. Омелянчик, Н. В. Кандибей, А. И. Ярошенко

Цель работы – сравнение чувствительности методик определения метанола и пропанола-2 в настойках и экстрактах.

Материалы и методы. Использованы два предложенных ГФУ метода определения данных веществ в жидких лекарственных средствах: парофазная газовая хроматография (метод А) и обычная газовая хроматография (метод Б) с классическим способом введения пробы. Исследования выполнены на одних из самых популярных лекарственных препаратах на основе этанольных экстрактов лекарственного растительного сырья: настойки эхинацеи (Tinctura Echinaceae), боярышника (Tinctura Crataegi) и пустырника (Tinctura Leonuri). Все использованные препараты изготовлены на фармацевтической фабрике «ВІОЛА» (г. Запорожье, Украина). Аналиты субстанций проведены на газовом хроматографе Agilent 7890B (США) вместе с парофазным пробоотборником DANI HSS 86.50 Plus (Италия). Вещества разделены на колонке J&W Agilent DB-624 (США). В ходе исследования провели количественное определение метанола и пропанола-2 в настойках и экстрактах с помощью методов парофазной газовой хроматографии и испарения жидкости в блоке введения проб (обычная инъекция), сравнили чувствительность обеих методик по показателям сигнал-шум. Определены статистические параметры результатов (среднее, погрешность, дисперсия).

Результаты. Содержание метанола и пропанола-2 в настойках не превышает допустимый уровень, который составляет 0,05 %. Отмечено, что метод обычной газовой хроматографии не способен дать информацию о содержании пропанола-2 в препаратах из-за его низкого содержания, а парофазная газовая хроматография позволила определить концентрацию данного компонента. Показано, что парофазная газовая хроматография имеет более высокие значения сигнал-шум.

Выводы. Метод парофазной газовой хроматографии является более чувствительным для определения летучих примесей в жидких лекарственных средствах, чем обычная газовая хроматография с классическим способом введения пробы.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133522>

УДК: 547.261:547.263:542.61:549.091.5
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133522

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 153–157

Ключові слова: метанол, пропанол-2, ізопропанол, леткі домішки, парофазна газова хроматографія, газорідинна хроматографія, чутливість.

E-mail: brokencdd13@yahoo.com

Надійшла до редакції: 19.04.2018 // Після доопрацювання: 07.05.2018 // Прийнято до друку: 11.05.2018

Ключевые слова: метанол, пропанол-2, изопропанол, летучие примеси, парофазная газовая хроматография, газожидкостная хроматография, чувствительность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 153–157

Quantitative determination of methanol and propanol-2 in tinctures and extracts using head-space gas chromatography in comparison with method of vaporization of liquid in GC inlet

T. V. Panasenko, L. O. Omelyanchuk, N. V. Kandybei, A. I. Yaroshenko

The aim of this work was to compare sensitivity of methods for determination of methanol and propanol-2 contents in tinctures and extracts.

Materials and methods. Two methods suggested in the State Pharmacopoeia of Ukraine for determination of the above mentioned compounds in liquid medicines were used, specifically: head-space gas-chromatography (method A) and classic gas chromatography (method B) with common injection technique. The research was conducted on one of the most popular medicinal products based on ethanol extracts of herbal drugs: echinacea (Tinctura Echinaceae), hawthorn (Tinctura Crataegi), and motherwort tinctures (Tinctura Leonuri). All medicines used were manufactured at pharmaceutical factory "VIOLA" (Zaporizhzhia, Ukraine). Substance analysis was held on gas chromatograph Agilent 7890B (USA) coupled to head – space sampler DANI HSS 86.50 Plus (Italy). Compounds were separated on J&W Agilent DB-624 (USA) column. In the study quantitative contents of methanol and propanol-2 were evaluated in tinctures and extracts using methods of head – space gas chromatography and liquid evaporation in the GC inlet (common injection technique), sensitivities of both methods were compared due to signal-to-noise levels. Statistical parameters of the obtained results were assessed (average, error, variance).

Results. The results demonstrated that methanol and propanol-2 contents in tinctures did not exceed the limit value, which is set to 0.05 %. However, it was showed that classic gas chromatography is not able to give information about amounts of propanol-2 in substances, while head-space chromatography has determined concentration of this compound in all examined tinctures. It was determined that head-space GC has higher signal-to-noise levels.

Conclusions. Considering all shown results and their discussion, it was concluded that method of head – space GC is more sensitive for determination of volatile impurities in liquid medicinal products than classic gas chromatography with common injection technique.

Key words: methanol, propanol-2, volatile impurities, gas chromatography, gas-liquid chromatography, sensitivity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 153–157

Препарати на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) можуть мати широкий спектр дії, оскільки багато рослин містять різноманітні біологічно активні речовини. Одними з найбільш популярних лікарських засобів на основі ЛРС є настойки та екстракти, що виготовляються за допомогою процесів етанольної екстракції біологічно активних речовин (БАР).

Етиловий спирт може містити залишкові кількості летких домішок (ацетальдегід, пропальдегід, метанол, пропанол, изопропанол, бутанол, бензол тощо), які в кількостях, що перебільшують допустиму межу, можуть шкодити здоров'ю.

Одними з найбільш токсичних сполук, що можуть залишатися в настоянках після екстракції, є метанол і пропанол-2. Метанол може викликати підвищення рівня кислотності в організмі, пошкодження сітківки ока аж до сліпоті, пошкодження кори головного мозку та смерть [1]. Пропанол-2 здатний викликати гіпотонію та кому. Вміст цих речовин у лікарських препаратах не має перевищувати 0,05 % [2].

Щоб впевнитися, що шкідливі домішки відсутні у препаратах, застосовують метод газової хроматографії, який дає змогу знаходити слідові кількості цих небезпечних речовин.

Досконалішим методом є парофазна газова хроматографія, принцип якої полягає в попередній екстракції летких компонентів із рідкої або твердої проби (утворення парової фази) і наступним їхнім введенням у систему газового хроматографа. Це дає змогу підвищити

чутливість визначення летких компонентів у пробі та значно розширює можливості газохроматографічної системи.

Так, одним із найпоширеніших варіантів використання HSS є визначення залишкових кількостей органічних розчинників, зокрема таких небезпечних, як бензол, діоксан, етиленгліколь, ксилени тощо [2,3]. Увесь час ці методи модифікуються та оновлюються для спрощення проведення аналізу комплексних сумішей. Популярності набуває детектування сполук за допомогою мас-спектрометричного детектора [4].

Широко застосовують метод для кількісного визначення вмісту етанолу на інших спиртів у зразках плазми крові. Наприклад, в одному з досліджень наведено відомості щодо кількісного визначення етанолу у крові, використовуючи як внутрішній стандарт пропанол, який дає змогу досягти більшої точності [5].

Дослідники також рекомендують використовувати метод для пошуку отруйних речовин у твердих відходах. Наприклад, можна визначати акрилонітрил та інші сполуки в синтетичній гумі та пластику [6].

Стрімко розвивається напрям застосування HSS у біологічному аналізі. Наприклад, розроблено спосіб детекції ознак раку легенів, використовуючи парофазну газову хроматографію [7]. За леткими сполуками вмісту видиху з легенів людини вчені можуть заздалегідь визначати початок захворювання. Інший варіант – ідентифікація паразитичних мікроорганізмів у легенях на основі виділення ними летких сполук (кетони, альдегіди спирти

тощо) [8]. Тому кількісне визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках, екстрактах методом парофазної газової хроматографії є актуальним.

Мета роботи

Порівняння чутливості методик визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках та екстрактах.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання

Об'єкти дослідження – настойки ехінацеї (*Tinctura Echinaceae*), глоду (*Tinctura Crataegi*) і пустирника (*Tinctura Leonuri*). Всі використані препарати виготовлені на фармацевтичній фабриці «Віола» (м. Запоріжжя, Україна). Як розчинник використовували воду, як внутрішній стандарт – пропанол-1.

Аналітичне обладнання: газовий хроматограф Agilent 7890B (США) разом із парофазним пробовідбірником DANI HSS 86.50 Plus (Італія). Речовини розділені на колонці J&W Agilent DB-624 (США).

Методики визначення метанолу і пропанолу-2 в субстанціях (згідно з ДФУ).

Метод А – парофазна газова хроматографія.

Приготування розчину внутрішнього стандарту, випробовуваного розчину і розчинів порівняння [2]:

1) Розчин внутрішнього стандарту: 1,0 мл пропанолу Р1 доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

2) Випробовуваний розчин: змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту і 4,0 мл випробовуваного препарату, доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

3) Розчин порівняння (а): змішують 1,0 мл метанолу Р2 і 1,0 мл пропанолу-2 Р2, доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

4) Розчин порівняння (б): 5,0 мл етанолу б/в Р доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 25,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

5) Розчин порівняння (с): змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту, 2,0 мл розчину порівняння (а) і 2,0 мл розчину порівняння (б) і доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

У віали для парофазного інжектора поміщають майже 5 мл приготованих розчинів, закривають септою та кришкою, герметизують.

Умови парофазної екстракції: проводять термостатування (врівноваження) проби при 85 °С протягом 20 хв.

Метод Б – газова хроматографія.

Приготування розчину внутрішнього стандарту, випробовуваного розчину та розчинів порівняння [2]:

1) Розчин внутрішнього стандарту: 1,0 мл пропанолу Р1 доводять водою Р до об'єму 100,0 мл.

2) Випробовуваний розчин: змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту та 4,0 мл випробовуваного препарату й доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

3) Розчин порівняння (а): змішують 1,0 мл метанолу Р2 і 1,0 мл пропанолу-2 Р2 і доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

4) Розчин порівняння (б): 1,0 мл етанолу б/в Р доводять водою Р до об'єму 50,0 мл.

5) Розчин порівняння (с): змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту, 2,0 мл розчину порівняння (а) і 1,0 мл розчину порівняння (б) і доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

Приготовані розчини поміщають у хроматографічні віали на 1,5 мл.

Зауважимо, що склад випробовуваного розчину та способ його приготування не відрізняється для обох методів. Завдяки цьому зручно порівнювати дані, які отримали під час аналізу за обома методами.

Результати

Вихідними даними для результатів дослідження є хроматограми, що отримали під час аналізу. Для демонстрації використані хроматограми, які одержали для ехінацеї настойки (рис. 1, 2).

Під час статистичного опрацювання даних одержали середнє значення, дисперсію та похибку значення. Коефіцієнт Стьюдента $t(0,95; 4)$ для здійснених вимірювань дорівнює 3,18. Результати наведені в таблиці 1 для методу А, в таблиці 2 – для методу Б.

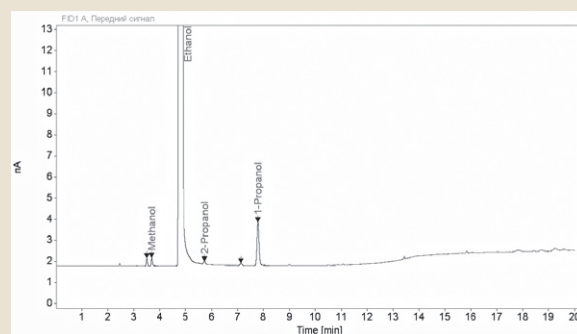


Рис. 1. Хроматограма випробовуваного розчину ехінацеї настойки, що отримана за методом А.

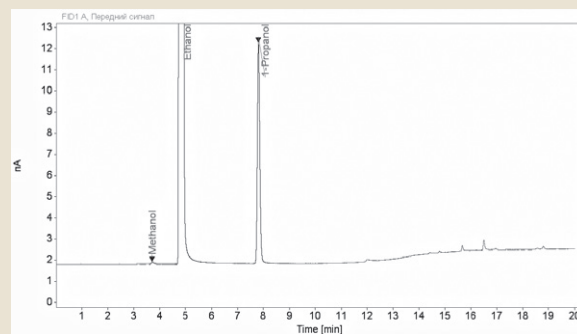


Рис. 2. Хроматограма випробовуваного розчину ехінацеї настойки, що отримана за методом Б.

Таблиця 1. Середні значення, дисперсія та похибка вмісту метанолу і пропанолу-2 в настоянках за методом А

Препарат	Параметр	Вміст метанолу	Вміст пропанолу-2
Ехінацеї настойка	Середнє значення	0,00509	0,00093
	Дисперсія	$7,48 \cdot 10^{-8}$	$0,12 \cdot 10^{-8}$
	Похибка	$11,9 \cdot 10^{-8}$	$0,19 \cdot 10^{-8}$
Глоду настойка	Середнє значення	0,00470	0,00190
	Дисперсія	$4,16 \cdot 10^{-8}$	$0,57 \cdot 10^{-8}$
	Похибка	$6,61 \cdot 10^{-8}$	$0,92 \cdot 10^{-8}$
Пустирника настойка	Середнє значення	0,00542	0,00318
	Дисперсія	$8,16 \cdot 10^{-8}$	$0,04 \cdot 10^{-8}$
	Похибка	$13,0 \cdot 10^{-8}$	$0,06 \cdot 10^{-8}$

Таблиця 2. Середні значення, дисперсія та похибка вмісту метанолу і пропанолу-2 в настоянках за методом Б

Препарат	Параметр	Вміст метанолу	Вміст пропанолу-2
Ехінацеї настойка	Середнє значення	0,00475	0
	Дисперсія	$2,56 \cdot 10^{-8}$	–
	Похибка	$4,06 \cdot 10^{-8}$	–
Глоду настойка	Середнє значення	0,00449	0
	Дисперсія	$11,2 \cdot 10^{-8}$	–
	Похибка	$17,9 \cdot 10^{-8}$	–
Пустирника настойка	Середнє значення	0,00511	0
	Дисперсія	$2,62 \cdot 10^{-8}$	–
	Похибка	$4,17 \cdot 10^{-8}$	–

Таблиця 3. Середні значення сигнал–шум для піка метанолу на хроматограмах, що отримані за методом А та за методом Б

Препарат	Метод А	Метод Б
Ехінацеї настойка	51	11
Глоду настойка	27	10
Пустирника настойка	40	12

Для підтвердження більшої чутливості методу А щодо методу Б перевірили показники сигнал–шум для піків метанолу на хроматограмах, що отримані за обома методами. Через те, що пропанол-2 відсутній на хроматограмах, які одержали за методом Б, значення сигнал–шум для піків цієї домішки не порівнювали.

Середні значення сигнал–шум, які отримали з хроматограм, наведені в таблиці 3.

Обговорення

Дані, що наведені в таблицях 1 і 2, демонструють: метанол і пропанол-2 містяться у пробах у концентраціях, які не перевищують допустиме значення, – 0,05 %. Вміст

метанолу в усіх об'єктах дослідження становив майже 0,005 %, що підтверджують дані, отримані як за методом А, так і за методом Б. За методом А вміст пропанолу-2 у пробах коливався від 0,001 % до 0,003 %. За методом Б пропанол-2 не виявили в жодній із проб. Це вказує на обмежену чутливість методу Б, в якому використовується звичайне введення проби в газовий хроматограф, порівняно з методом А – введення парової фази.

Дані, що наведені в таблиці 3, показують: значення сигнал–шум, отримані з хроматограм методу А, перевищують значення, одержані з хроматограм за методом Б. Сигнал–шум є одним з основних критеріїв чутливості хроматографічної системи. Відсутність піка пропанолу-2 на хроматограмах, які отримали за методом Б, підтверджує більшу чутливість методу А – парофазної газової хроматографії.

Висновки

1. Здійснили кількісне визначення вмісту метанолу й пропанолу-2 в настоянках та екстрактах із використанням парофазного інжектора (ДФУ, метод А) та за допомогою випаровування рідкої фази в інжекторі (газорідинна хроматографія; ДФУ, метод Б).

2. Отримали значення сигнал–шум для піка метанолу на хроматограмах досліджуваних розчинів за методами А та Б.

3. Виявили, що на хроматограмах випробовуваних розчинів, отриманих за методом Б, пік пропанолу-2 відсутній, а на хроматограмах, отриманих за методом А, цей пік є. Це дає змогу розрахувати його кількісний вміст у субстанції.

4. Встановили, що метод А має вищі значення відношення сигнал–шум на хроматограмах випробовуваних розчинів, ніж метод Б. Це визначає більшу чутливість методу А.

Перспективи подальших досліджень. Результати можуть бути використані під час аналізу лікарських засобів, а також впроваджені в роботу підприємств суд-медекспертизи, «Віола» тощо.

Фінансування

Робота виконана в рамках держбюджетної теми кафедри хімії Запорізького національного університету: «Створення біологічно активних речовин на основі S-заміщених ендогенних сульфуровмісних сполук» (номер державної реєстрації 0115U000763), д. фарм. н., професор Л. О. Омелянчик.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.
Омелянчик Л. О., д-р фарм. наук, професор, декан біологічного факультету, Запорізький національний університет, Україна.
Кандибей Н. В., канд. фарм. наук, директор з якості, ПрАТ Фармацевтична фабрика «ВІОЛА», м. Запоріжжя, Україна.
Ярошенко А. І., магістр каф. хімії, Запорізький національний університет, старший лаборант газової хромато-мас-спектрометрії, каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії, Запорозький національний університет, Україна.
Омельянчик Л. А., д-р фарм. наук, професор, декан біологічного факультета, Запорозький національний університет, Україна.
Кандыбей Н. В., канд. фарм. наук, директор по качеству, ЧАО Фармацевтическая фабрика «ВИОЛА», г. Запорожье, Украина.
Ярошенко А. И., магистр каф. хімії, Запорозький національний університет, старший лаборант газової хромато-масс-спектрометрии, каф. токсикологической и неорганической химии, Запорозький государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Panasenko T. V., PhD, Associate Professor, Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.
Omeliianchuk L. O., Dr.hab., Professor, Dean of Biology Faculty, Zaporizhzhia National University, Ukraine.
Kandybei N. V., PhD, Quality Director, Joint-Stock Company Pharmaceutical factory "VIOLA", Zaporizhzhia, Ukraine.
Yaroshenko A. I., Master of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Head GC/MS Laboratory Assistant, Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Kraut J.A. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management / J.A. Kraut, I. Kurtz // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2008. – №3. – P. 208–225.
- [2] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – [2-е вид.] – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.1. – 1126 с.
- [3] HSS 86.50 Head Space Sampler: [brochure / developed by DANIGC specialists and engineers] – Milan : DANI Instruments, 2007. – 20 с.
- [4] Mochalski P. Quantification of Selected Volatile Organic Compounds in Human Urine by Gas Chromatography Selective Reagent Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (GC-SRI-TOF-MS) Coupled With Head-Space Solid-Phase Microextraction (HS-SPME) / P. Mochalski, K. Unterkofler // *Analyst*. – 2016. – №141. – P. 4796–4803.
- [5] Sudhaker S. Effect of using Propanol as internal standard on quantitative determination of ethanol in different biological matrices by head space-Gas Chromatography-Flame Ionization Detector / S. Sudhaker, R. Jain // *Madrige J Anal sci instrum*. – 2016. – Vol. 1. – №1. – P. 1–3.
- [6] Wan Q. Determination of Acrylonitrile in Solid Waste by Automatic Headspace Gas Chromatography / Q. Wan, G. Gao, L. Zhang // *Procedia Environmental Sciences*. – 2016. – №31. – P. 241–246.
- [7] VOC Analysis in Headspace Air of Mesothelioma and Lung Cancer Cell Lines: a Comparative Literature Study / S. Lagniau, K. Lamote, K. Vermaelen, J.P. Van Meerbeeck // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 48. – Issue 60.
- [8] Identification of microorganisms based on headspace analysis of volatile organic compounds by gas chromatography-mass spectrometry / A.W. Boots, A. Smolinska, J.B. Van Berkel et al. // *Journal of Breath Research*. – 2014. – Vol. 8. – Issue 2. – P. 027106.

References

- [1] Kraut, J. A., & Kurtz, I. (2008) Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 208–225. doi: 10.2215/CJN.03220807.
- [2] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) *Derzhavna farmacopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Vol. 1. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] (2007) *HSS 86.50 Head Space Sampler: brochure*. Milan, DANI Instruments.
- [4] Mochalski, P., & Unterkofler, K. (2016) Quantification of Selected Volatile Organic Compounds in Human Urine by Gas Chromatography Selective Reagent Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (GC-SRI-TOF-MS) Coupled With Head-Space Solid-Phase Microextraction (HS-SPME). *Analyst*, 141, 4796–4803. doi: 10.1039/c6an00825a.
- [5] Sudhaker, S., & Jain, R. (2016) Effect of using Propanol as internal standard on quantitative determination of ethanol in different biological matrices by head space-Gas Chromatography-Flame Ionization Detector. *Madrige J Anal sci instrum*, 1(1), 1–3. doi: 10.18689/mjai.2016-101.
- [6] Wan, Q., Gao, G., & Zhang, L. (2016) Determination of acrylonitrile in solid waste by automatic headspace gas chromatography. *Procedia Environmental Sciences*, 31, 241–246. doi: 10.1016/j.proenv.2016.02.032.
- [7] Lagniau, S., Lamote, K., Vermaelen, K., & Van Meerbeeck, J. P. (2016) VOC analysis in headspace air of mesothelioma and lung cancer cell lines: A comparative literature study. *European Respiratory Journal*, 48(60).
- [8] Boots, A. W., Smolinska, A., van Berkel, J. J., Fijten, R. R., Stobberingh, E. E., Boumans, M. L., et al. (2014) Identification of microorganisms based on headspace analysis of volatile organic compounds by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of breath research*, 8(2), 027106. doi: 10.1088/1752-7155/8/2/027106.



Хромато-мас-спектроскопія настоянки личинок великої воскової молі

Ю. І. Корнієвський¹, О. І. Панасенко¹, В. Г. Корнієвська¹, Н. Ю. Богуславська²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна

Настоянка личинок великої воскової молі – народний засіб, відомий із середини XVII століття. Її застосовували для лікування туберкульозу, атеросклерозу, кардіосклерозу, стенокардії та вікових змін, хронічних бронхолегеневих захворювань (зокрема в педіатрії), коли використання антибіотиків або інших хіміотерапевтичних методів не дає позитивного результату. В акушерстві та гінекології застосовують для лікування клімактеричних розладів, безпліддя, невиношування вагітності та багатьох інших захворювань. Відоме використання як засобу, що затримує старіння.

Мета роботи – за допомогою газорідної хроматографії визначити компонентний склад настоянки, виготовленої з личинок великої воскової молі.

Матеріали та методи. Сировина (личинки воскової молі) заготовлена у вересні 2017 р. (сmt Томаківка Дніпропетровської області). Настоянку готували з личинок воскової молі згідно з методикою виготовлення настоянок. Досліджували на газовому хроматографі Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Результати. За допомогою хромато-мас-спектрометричної ідентифікації в настоянці личинок воскової молі визначили 48 компонентів. Основні: гліцерин – 100 %; 1-бутанол,3-метил – 77,79 %; етилолеат – 49,01 %; етиловий етер гексадеканої кислоти – 47,07 %; 1,3-бензотіазол-6-аміно,2-метил-7-нітро – 18,69 %; фенілетиловий спирт – 11,41 %; N,N-диметиламіноетанол – 10,54 %; силан, триметил (1-фенілетил) – 10,50 %; етиловий естер ліноленої кислоти – 9,26 %; бензенацетальдегід – 8,99 %.

Висновки. За допомогою газорідної хроматографії встановили в настоянці воскової молі 48 компонентів, 10 із них – основні. Необхідні поглиблені доклінічні дослідження для впровадження настоянки воскової молі в медичну практику.

Хромато-мас-спектроскопія настойки личинок большой восковой моли

Ю. И. Корниевский, А. И. Панасенко, В. Г. Корниевская, Н. Ю. Богуславская

Настойка личинок большой восковой моли – народное средство, известное с середины XVII века. Ее применяли для лечения туберкулеза, атеросклероза, кардиосклероза, стенокардии, хронических бронхолегочных заболеваний (в том числе в педиатрии), когда применение антибиотиков или других химиотерапевтических методов не дает положительного результата. В акушерстве и гинекологии используют при лечении климактерических расстройств, бесплодия, недоношенной беременности и многих других заболеваний. Известно использование в качестве средства, задерживающего старение.

Цель работы – с помощью газожидкостной хроматографии определить компонентный состав настойки, изготовленной из личинок большой восковой моли.

Материалы и методы. Сырье (личинки восковой моли) заготовлено в сентябре 2017 г. (пгт Томаковка Днепропетровской области). Настоянку готовили из личинок восковой моли согласно методике изготовления настоек. Настоянку исследовали на газовом хроматографе Agilent 7890B с масс-спектрометрическим детектором 5977B. Для идентификации компонентов использована библиотека масс-спектров NIST14.

Результаты. С помощью хромато-мас-спектрометрической идентификации в настойке личинок восковой моли определены 48 компонентов. Основные: глицерин – 100 %; 1-бутанол,3-метил – 77,79 %; этилолеат – 49,01 %; этиловый эфир гексадеканої кислоти – 47,07 %; 1,3-бензотіазол-6-аміно,2-метил-7-нітро – 18,69 %; фенілетиловий спирт – 11,41 %; N,N-диметиламіноетанол – 10,54 %; силан, триметил (1-фенілетил) – 10,50 %; етиловий ефір ліноленої кислоти – 9,26 %; бензенацетальдегід – 8,99 %.

Выводы. С помощью газожидкостной хроматографии в настойке восковой моли определены 48 компонентов, 10 из которых основные. Необходимы углубленные доклинические исследования для использования настойки восковой моли в медицинской практике.

Ключевые слова: хромато-мас-спектроскопія, настойка личинок восковой моли, площадь пиков.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 158–162

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133230>

УДК: 615.451.1:615.324:595-783].074:543.51
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133230

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 158–162

Ключові слова: хромато-мас-спектроскопія, настоянка личинок воскової молі, площа піків.

E-mail: kornievsk@gmail.com

Надійшла до редакції: 12.04.2018 // Після доопрацювання: 16.04.2018 // Прийнято до друку: 23.04.2018

Chromatography-mass spectroscopy of larvae of large wax moths

Yu. I. Kornievskiy, O. I. Panasenko, V. G. Kornievskaya, N. Yu. Boguslavskaya

Tincture of larvae of large wax moth, as a folk remedy, is known since the middle of the 17th century and was used to treat tuberculosis, chronic bronchopulmonary diseases (including pediatrics), when conventional treatment (antibiotics or other chemotherapeutic methods) does not give a positive result, in obstetrics and gynecology in the treatment of climacteric disorders, infertility, miscarriage and many other diseases, as well as means of delaying aging.

The purpose of the work is to determine the component composition of the tincture made of larvae of large wax moth harvested raw materials using gas chromatography (Tomakivka, Dnipro region).

Materials and methods. Raw materials (wax moth larvae) were harvested in September 2017 (Tomakivka, Dnipro region). The tincture was prepared from wax moth larvae according to the method of making tinctures. The tincture was tested on an Agilent 7890B gas chromatograph with a mass spectrometer detector 5977B. To identify the components, the NIST14 mass spectrometer library was used.

Results. Using chromatography-mass-spectrometric identification in the tincture of moth wax larvae identified 48 components of the main components are: glycerin – 100 %; 1-butanol, 3-methyl – 77.79 %; ethyl oleate – 49.01 %; ethyl ester of hexadecanoic acid – 47.07 %; 1,3-benzothiazole-6-amino, 2-methyl-7-nitro-18.69 %; fenylethyl alcohol – 11.41 %; N, N-dimethylaminoethanol – 10.54 %; silane, trimethyl (1-phenylethyl) – 10.50 %; ethyl ester of linolenic acid – 9.26 %; benzeneacetaldehyde – 8.99 %.

Conclusions. Using GLC (gas-liquid chromatography), 48 components were established in the wax moth tincture, of which the main 10 components, further in-depth preclinical research is needed to use wax moth tincture in medical practice.

Key words: chromatography-mass spectroscopy, tincture of wax moth larvae, peak area.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 158–162

Воскова міль *Galleria melonella* – єдина комаха у світі, яка живиться продуктами бджільництва.

Наукова гіпотеза про властивості личинок воскової моли виникла в українського вченого, лауреата Нобелівської премії І. І. Мечникова понад 100 років тому. Багато вірусів, найпростіших, бактерій мають захисну оболонку, що за своїми властивостями нагадує віск, тобто є стійкою до хімічних впливів. Травні ферменти личинок воскової моли здатні розщеплювати віск на прості складові. Мікроорганізми втрачають свій захист і стають нешкідливими. Серед таких пошкоджених вірусів виявився і найлютіший ворог людини – паличка Коха, збудник туберкульозу. Ця теорія була підтверджена І. І. Мечниковим та С. А. Мухініним на практиці [4–6].

Біологічну активність мають кон'юговані сполуки, що надходять до екстракту з продуктами життєдіяльності бджіл. Є припущення: ендогенні стероїдні гормони комах, які регулюють процеси розвитку та метаморфозу, мають анаболічну, адаптогенну та гіпохолестеринемічну дію у ссавців. Подібні біологічно активні речовини виявили в личинках воскової моли (екдистерон, екдизон, 3-епіекдизон, 3-епігідроксоекдизон) [2–3].

До хімічного складу екстракту личинок воскової моли входить велика кількість вільних амінокислот, моно- та дисахариди, нуклеотиди, жирні кислоти, біологічно важливі мікро- та макроелементи, лужна протеаза.

Доведено, що екстракт воскової моли підвищує вміст глікогену в міокарді та чинить вплив на метаболізм міокарда. Введення екстракту воскової моли лабораторним тваринам підвищує стійкість серцевого м'яза до строфантину, що дає можливість рекомендувати його для поєданого застосування з серцевими глікозидами для зниження їхньої кардіотоксичності [1–2].

Мета роботи

За допомогою газорідної хроматографії визначити компонентний склад настоянки, що виготовлена з личинок воскової моли.

Матеріали і методи дослідження

Сировина (личинки воскової моли) заготовлена у вересні 2017 року (смт Томаківка Дніпропетровської області). Настоянку готували з личинок воскової моли згідно з методикою виготовлення настоянок, досліджували на газовому хроматографі Agilent 7890B із мас-спектрометричним детектором 5977B. Для ідентифікації компонентів використали бібліотеку мас-спектрів NIST14.

Результати

Аналізуючи хроматограми (рис. 1) та характеристики площі піків (табл. 1), у кількісному відношенні виділили 48 компонентів у настоянці моли.



Рис. 1. Хроматограма настоянки личинок воскової моли (смт Томаківка Дніпропетровської обл.).

Обговорення

Аналізуючи дані таблиці 1, визначили компоненти настоянки воскової моли. За хімічною класифікацією вони

Таблиця 1. Хромато-мас-спектрометрична ідентифікація настоянки молі воскової (снт Томаківка Дніпропетровської обл.).

№ з/п	Висота піка	Найменування компонентів настоянки молі	Формула
1.	1.838	Silane, trimethyl(1-phenylethyl)-	C ₁₁ H ₁₈ Si 10,5%
2.	1.913	1-Butanol, 3-methyl-	C ₅ H ₁₂ O 77,79%
3.	2.102	2-Propanone, 1-hydroxy-	C ₃ H ₆ O ₂
4.	2.237	Butanal, 3-hydroxy-	C ₄ H ₈ O ₂
5.	2.297	N,N-Dimethylaminoethanol	C ₄ H ₁₁ NO 10,54%
6.	2.488	3-Nitropropanoic acid	C ₃ H ₅ NO ₄
7.	2.59	Morpholine	C ₄ H ₉ NO
8.	2.816	DimethylSulfoxide	C ₂ H ₆ OS
9.	3.04	2-Methyl-3-propylpyrazine	C ₈ H ₁₂ N ₂
10.	3.186	Azetidin-2-one 3,3-dimethyl-4-(1-aminoethyl)-	C ₇ H ₁₄ N ₂ O
11.	3.273	l-Gala-l-ido-octose	C ₈ H ₁₆ O ₈
12.	3.637	Glycerin	C ₃ H ₈ O ₃ 100%
13.	4.08	Benzeneacetaldehyde	C ₈ H ₈ O 8,99%
14.	4.324	Benzenemethanol, 2-(2-aminopropoxy)-3-methyl-	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂
15.	4.535	4-Amino-1,5-pentandioic acid	C ₇ H ₁₃ NO ₄
16.	4.651	PhenylethylAlcohol	C ₈ H ₁₀ O 11,41%
17.	4.911	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	C ₆ H ₈ O ₄
18.	5.195	Imidazole, 2-amino-5-[(2-carboxy)vinyl]-	C ₆ H ₇ N ₃ O ₂
19.	5.436	Pterin-6-carboxylic acid	C ₇ H ₅ N ₅ O ₃
20.	5.649	3-[N-[2-Diethylaminoethyl]-1-cyclopentylamino]propionitrile	C ₁₄ H ₂₅ N ₃
21.	5.868	3-[N-[2-Diethylaminoethyl]-1-cyclopentylamino]propionitrile	C ₁₄ H ₂₅ N ₃
22.	6.364	4-(2,5-Dihydro-3-methoxyphenyl)butylamine	C ₁₁ H ₁₉ NO
23.	7.331	Pyrrolidine, 1-(1-cyclohexen-1-yl)-	C ₁₀ H ₁₇ N
24.	7.43	Pterin-6-carboxylic acid	C ₇ H ₅ N ₅ O ₃
25.	8.39	Acetamide, N-methyl-N-[4-(3-hydroxypyrrolidinyl)-2-butynyl]-	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂
26.	8.606	1-Amino-2-methylnaphthalene	C ₁₁ H ₁₁ N
27.	8.864	Pterin-6-carboxylic acid	C ₇ H ₅ N ₅ O ₃
28.	9.019	Pyrrolizin-1,7-dione-6-carboxylic acid,methyl(ester)	C ₉ H ₁₁ NO ₄
29.	9.115	2-Propenal, 3-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-	C ₁₂ H ₁₈ O
30.	9.196	Pterin-6-carboxylic acid	C ₇ H ₅ N ₅ O ₃
31.	9.805	Acetamide, N-methyl-N-[4-(3-hydroxypyrrolidinyl)-2-butynyl]-	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂
32.	9.944	11,13-Dihydroxy-tetradec-5-ynoic acid, methylester	C ₁₅ H ₂₆ O ₄
33.	10.367	1,2-Benzenedicarboxylic acid, butyl octyl ester	C ₂₀ H ₃₀ O ₄
34.	10.452	Dihydroxanthin	C ₁₇ H ₂₄ O ₅
35.	10.77	1,9-Dioxacyclohexadeca-4,13-diene-2-10-dione,7,8,15,16-tetramethyl-	C ₁₈ H ₂₈ O ₄
36.	10.87	Estra-1,3,5(10)-trien-17.beta.-ol	C ₁₈ H ₂₄ O
37.	10.929	1,3-Benzothiazol-6-amine, 2-methyl-7-nitro-	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S 18,69%
38.	11.052	Hexadecanoic acid, ethyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂ 47,07%
39.	11.182	1H-2,8a Methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5a.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆

Продовження таблиці 1.

№ з/п	Висота піка	Найменування компонентів настоянки моли	Формула
40.	11.445	1H-Цyclopropa[3,4]benz[1,2-e]azulene-5,7b,9,9atetrol, 1a,1b,4,4a,5,7a,8,9-octahydro-3-(hydroxymethyl)-1,1,6,8-tetramethyl-, 5,9,9atriacetate,[1aR-(1a.alpha.,1b.beta.,4a.beta.,5.beta.,7a.alpha.,7b.alpha.,8.alpha.,9.beta.,9a.alpha.)]-	C ₂₆ H ₃₆ O ₈
41.	11.542	1H-2,8a Methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S-(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆
42.	11.775	1H-2,8a-Methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S-(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆
43.	11.885	Linoleic acid ethyl ester	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ 9,26%
44.	11.915	EthylOleate	C ₂₀ H ₃₈ O ₂ 49,01%
45.	12.025	Octadecanoic acid, ethyl ester	C ₂₀ H ₄₀ O ₂
46.	12.203	Benzaldehyde, 2-fluoro-4,5-dimethoxy-6-vinyl-	C ₁₁ H ₁₁ FO ₃
47.	12.402	1H-2,8a-Methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S-(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆
48.	13.985	1H-2,8a-Methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl-, [1S-(1.alpha.,1a.alpha.,2.alpha.,5.beta.,5a.beta.,6.beta.,8a.alpha.,9.alpha.,10a.alpha.)]-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆

належать до кислот (6, 15, 19, 24, 27, 30), спиртів (2, 5, 12, 14, 16), амідів, амінокислот і гетероциклічних амінів (7, 9, 10, 20, 21, 22, 25, 26, 31, 37), диметилсульфоксиду (8), триметил-1-феніл сілану (1), гетероциклічних сполук (17, 18, 23, 34), естерів карбонової, фталевої, лінолевої та олеїнової кислот (28, 32, 33, 38, 43, 44, 45), спірокетонів (39, 41, 42, 47, 48), цукрів (11), альдегідів і кетонів (3, 4, 13, 29, 35, 46), естратріолу (36), сесквітерпеноїдів похідних азулену (40).

Екдизони (естрадіол) вивчені недостатньо, мають психостимулювальну та адаптогенну, анаболітичну дію, оскільки посилюють процеси білкового синтезу в організмі [1–3]. Фармакологічна активність настоянки воскової моли зумовлена наявністю амінокислот, гетероциклічних сполук, естерів карбонової, лінолевої та олеїнової кислот, естратріолу, сесквітерпеноїдів похідних азулену.

Висновки

1. За допомогою хромато-мас-спектрометричної ідентифікації в настоянці личинок воскової моли визначили 48 компонентів. Основні: гліцерин – 100 %; 1-бутанол,-3-метил – 77,79 %; етилолеат – 49,01 %; етиловий етер гексадеканової кислоти – 47,07 %; 1,3-бензотіазол-6-аміно, 2-метил-7-нітро – 18,69 %; фенілетиловий спирт – 11,41 %; N,N-диметиламіноетанол – 10,54 %; сілан, триметил (1-фенілетил) – 10,50 %; етиловий етер ліноленової кислоти – 9,26 %; бензенацетальдегід – 8,99 %.

2. Необхідні поглиблені доклінічні дослідження для впровадження настоянки воскової моли в медичну практику.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Корнієвський Ю. І., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Корнієвська В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Богуславська Н. Ю., заступник головного лікаря з медичної частини КЗ «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.

Сведения об авторах:

Корниевский Ю. И., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Корниевская В. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Богуславская Н. Ю., зам. главного врача по медицинской части КУ «Областной перинатальный центр» ЗОС, г. Запорожье, Украина.

Information about authors:

Kornievskiy Yu. I., PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, 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.
Kornievskaya V. G., Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Boguslavskaya N. Yu., Deputy Chief Physician for the Medical Unit of Zaporizhzhia Regional Perinatal Center, Ukraine.

Список літератури

- [1] Возрождение противотуберкулезного, сердечного и общеукрепляющего лечебного средства из личинок восковой моли / М.Н. Кондрашова и др. // От современной фундаментальной биологии к новым наукоемким технологиям : труды конференции. – Пущино, 2001. – С. 65–66.
- [2] Исследование антиоксидантных свойств препарата народной медицины из личинок восковой моли *Galleria Mellonella* / Т.В. Сирота и др. // Биоантиоксидант : тезисы 6-й международной конференции. – М., 2002. – С. 528–530.
- [3] Выделение антибактериальных компонентов из гемолимфы личинок *Galleria Mellonella* / П.П. Пурыгин, О.С. Срибная, Н.А. Кленова и др. // Вестник Самарского государственного университета. Естественнаучная серия. – 2007. – №9/1(59). – С. 270.
- [4] Карнеев Ф.Д. Дары восковой моли / Ф.Д. Карнеев // Пчеловодство – 1999. – №4. – С. 55–56.
- [5] Кондрашова М.Н. Исследование механизма действия препаратов, разработанных / С.А. Мухиным // Материалы I научно-практической конференции по проблемам гомеопатии. – Ростов н/Д : Гомеопатия и электропунктура, 1991. – С. 123–125.
- [6] Малиновский А.А. С.А. Мухин и его дело / А.А. Малиновский, Г.Е. Угрецкий // Материалы I научно-практической конференции по проблемам гомеопатии. – Ростов н/Д : Гомеопатия и электропунктура, 1991. – С. 119–122.

References

- [1] Kondrashova, M. N., et al. (2001) Vozrozhdenie protivotuberkuleznogo, serdechnogo i obshheukrepyayushhego lechebnogo sredstva iz lichinok voskovoj moli [Revival of anti-tuberculosis,

cardiac and general restorative remedies from wax moth larvae]. *Ot sovremennoj fundamental'noj biologii k novym naukoemkim tehnologiyam*. Proceedings of the Conference, (P. 65–66). Puschino. [in Russian].

- [2] Sirota, T. V., et al. (2002) Issledovanie antioksidantnykh svoystv preparata narodnoj mediciny iz lichinok voskovoj moli *Galleria Mellonella* [Study of the antioxidant properties of the folk medicine from wax moth larvae *Galleria Mellonella*]. *Bioantioksidant*. Abstracts of Papers of the 6rd International Conference, (P. 528–530). Moscow. [in Russian].
- [3] Purygin, P. P., Sribnaja, O. S., Klenova, N. A., Khudyakova, D. N., Litvinova, E. G., Kondrashova, M. N., & Ovsepjan, A. A. (2007) Vydelenie antibakterial'nykh komponentov iz gemolimfy lichinok *Galleria Mellonella* [Excreting antibacterial components from hemolymph of larvae of *Galleria mellonella*]. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennonauchnaya seriya* 9/1(59), 270. [in Russian].
- [4] Karneev, F. D. (1999) Dary voskovoj moli [Gifts of wax moth]. *Pchelovodstvo*, 4, 55–56. [in Russian].
- [5] Kondrashova, M. N. (1991) Issledovanie mekhanizma dejstviya preparatov, razrabotannykh S.A. Mukhinym [Investigation of the mechanism of action of drugs developed by S.A. Mukhin]. Proceedings of the 1st Scientific and Practical Conference on the problems of homeopathy, (P. 123–125). Rostov-na-Donu. [in Russian].
- [6] Malinovskij, A. A., & Ugreckij, G. E. (1991) S.A. Mukhin i ego delo [S.A. Mukhin and his case]. Proceedings of the 1st Scientific and Practical Conference on the problems of homeopathy, (P. 119–122). Rostov-na-Donu. [in Russian].



Хромато-мас-спектрометричне визначення компонентів у густих екстрактах із незрілих плодів горіха волоського

Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня, К. В. Соколова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Третину лікарських засобів отримують із лікарської рослинної сировини, і з кожним роком лікарські рослини викликають більший інтерес у лікарів. Фітопрепарати привертають увагу тим, що їх застосування супроводжується мінімальною кількістю побічних ефектів, вони не взаємодіють з іншими лікарськими засобами, сприяють відновленню й нормалізації життєво важливих процесів, забезпечують організм необхідними мінералами й вітамінами, на певному рівні підтримують обмін речовин та успішно застосовуються в лікуванні багатьох хронічних захворювань.

Мета роботи – дослідження складу біологічно активних речовин у густих екстрактах із незрілих плодів горіха волоського та з'ясування їхньої ролі у відновленні й нормалізації життєво важливих процесів організму людини.

Матеріали та методи. Екстракт густий водний та екстракти густі водно-спиртові з концентрацією екстрагента – спирту етилового 30 %, 70 % та 96 % – одержали на базі НФаУ під керівництвом професора В. А. Георгіянца шляхом комплексного перероблення незрілих плодів молочно-воскової стиглості горіха волоського. Вміст біологічно активних речовин у досліджуваних густих екстрактах визначили методом хромато-мас-спектрометрії.

Результати. Під час дослідження екстрактів методом хромато-мас-спектрометрії в водному екстракті виявили 23 речовини; у водно-спиртовому з концентрацією екстрагента – спирту етилового 30 %, 70 % та 96 % – 16, 34 та 39 сполук відповідно.

Висновки. Методом хромато-мас-спектрометрії у водному екстракті з незрілих плодів горіха волоського виявили 23 речовини, у водно-спиртових (30 %, 70 % та 96 %) – 16, 34 та 39 відповідно. Серед цих сполук звернули увагу на 1,4-нафтохінон, 1-окси-антрахінон, бузкову та лауринову кислоти, дітилоксалат, евгенол, сквален, юглон – речовини з різноманітною фармакологічною дією.

Хромато-масс-спектрометрическое определение компонентов в густых экстрактах из незрелых плодов ореха грецкого

Е. В. Залыгина, Е. А. Подплетня, К. В. Соколова

На сегодня треть лекарственных средств получают из лекарственного растительного сырья, и с каждым годом лекарственные растения вызывают все больший интерес у врачей. Фитопрепараты привлекают внимание тем, что их применение сопровождается минимальным количеством побочных эффектов, они не взаимодействуют с другими лекарственными средствами, способствуют восстановлению и нормализации жизненно важных процессов, обеспечивают организм необходимыми минералами и витаминами, на определенном уровне поддерживают обмен веществ и успешно применяются при многих хронических заболеваниях.

Цель работы – исследование состава биологически активных веществ в густых экстрактах из незрелых плодов ореха грецкого и выяснение их роли в восстановлении и нормализации жизненно важных процессов в организме человека.

Материалы и методы. Экстракт густой водный и экстракты густые водно-спиртовые с концентрацией экстрагента – спирта этилового 30 %, 70 % и 96 % – получены на базе НФаУ под руководством профессора В. А. Георгиянца путем комплексной переработки незрелых плодов молочно-восковой спелости ореха грецкого. Определение содержания биологически активных веществ в исследуемых густых экстрактах проводили методом хромато-масс-спектрометрии.

Результаты. При исследовании экстрактов методом хромато-масс-спектрометрии в водном экстракте обнаружили 23 вещества; в водно-спиртовых с концентрацией экстрагента – спирта этилового 30 %, 70 % и 96 % – 16, 34 и 39 соединений соответственно.

Выводы. Методом хромато-масс-спектрометрии в водном экстракте из незрелых плодов ореха грецкого обнаружили 23 вещества, в водно-спиртовых (30 %, 70 % и 96 %) – 16, 34 и 39 соответственно. Среди этих соединений обратили внимание на 1,4-нафтохинон, 1-окси-антрахинон, сиреневую и лауриновую кислоты, диэтилоксалат, эвгенол, сквален, юглон – вещества с различными фармакологическими свойствами.

Ключевые слова: экстракты растений, грецкий орех, хромато-масс-спектрометрия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 163–171

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133497>

УДК: 615.451.1:634.51-027.13:543.51/.544
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133497

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 163–171

Ключові слова: екстракти рослин, волоський горіх, хромато-мас-спектрометрія.

E-mail: avis.rara@hotmail.com

Надійшла до редакції: 26.04.2018 // Після доопрацювання: 04.05.2018 // Прийнято до друку: 10.05.2018

Chromato-mass-spectrometric determination of components of thick extracts from immature walnut fruit

Ye. V. Zalygina, O. A. Podpletnya, K. V. Sokolova

Topicality. To date, one third of medicines are derived from medicinal plant raw materials and every year the medicinal plants continue to cause increasing interest among doctors. Phytopreparations are attracted by the fact that their use is accompanied by minimum side effects, they do not interact with other medicines, they help restore and normalize vital processes, provide the body with the necessary minerals and vitamins, maintain a certain level of metabolism and are successfully used in many chronic diseases.

Aim. The purpose of the study was to study the composition of BAS in thick extracts from immature walnut fruit and clarify their role in the restoration and normalization of vital processes in the human body.

Materials and methods. Dense aqueous extract and thick water-alcohol extracts with an extractant concentration of 30 % ethyl alcohol, 70 % and 96 % were obtained on the basis of the NPAU under the guidance of Professor V. A. Georgiyants, by means of complex processing of immature fruits of walnut milk-wax ripeness. Determination of the content of BAS in the thick extracts was carried out by chromatography-mass spectrometry.

Results. In the study of extracts by chromatography-mass spectrometry, 23 substances were found in the aqueous extract; in water-alcoholic with concentration of extractant – ethyl alcohol 30 %, 70 % and 96 % – 16 34 and 39 compounds, respectively.

Conclusions. By the method of chromatography-mass spectrometry in an aqueous extract of immature walnut fruit 23 substances were detected, in water-alcoholic (30, 70 and 96 %) – 16.34 and 39, respectively. Among these compounds we paid attention to 1.4-naphthoquinone, 1-hydroxy-antraquinone, lilac and lauric acids, diethyl oxalate, eugenol, squalene, juglone – substances with various pharmacological properties.

Key words: plant extracts, walnut, mass-spectrometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 163–171

Незважаючи на широке використання хіміотерапевтичних препаратів, лікарські рослини викликають інтерес у лікарів різних спеціальностей. Нині третину лікарських засобів отримують саме з лікарської рослинної сировини (ЛРС) (І. С. Чекман, 1999). Фітопрепарати привертають увагу багатьох клініцистів тим, що їхнє застосування супроводжується мінімальною кількістю побічних ефектів, вони не взаємодіють з іншими лікарськими засобами, сприяють відновленню та нормалізації життєво важливих процесів, забезпечують організм необхідними мінералами й вітамінами, на певному рівні підтримують обмін речовин, успішно застосовуються при багатьох хронічних захворюваннях.

Кількість лікарських рослин у природі – майже 20 000, офіційна медицина використовує тільки 300. Цим пояснюються величезні перспективи вивчення та застосування безкінечного світу рослин [1,2]. З 6086 видів рослин України використовуються або можуть бути використані для медичних цілей тільки 2219 (нині майже 200 видів флори України вже широко застосовуються офіційною медициною як фітопрепарати, майже вдвічі більше є сировинною базою для гомеопатичних лікарських засобів) [3].

За даними ВООЗ, фітопрепарати становлять собою ринок в \$60 млрд. Доволі широко їх використовують у Німеччині, Франції, США, Італії, Індії (25–50 %). На сучасному українському фармацевтичному ринку фітопрепарати широкого спектра лікувально-профілактичної дії становлять понад 45 %. Але серед засобів для лікування серцево-судинної системи, захворювань дихальних шляхів, печінки та шлунково-кишкового тракту цей показник вищий (відповідно 90 %, 79 % та 70 %) [4].

Вітчизняні підприємства-виробники таких препаратів: «Фармацевтична фірма «Дарниця», «Фармак»,

«Біофарма», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Київський вітамінний завод, «Лубнифарм», фармфабрика «Здоров'я» (Харків), «Галичфарм» (Львів), «Біостимулятор» (Одеса) тощо. Ці підприємства випускають олії, екстракти, настоянки, таблетки, соки, збори, аерозолі, краплі, гранули, фіточаї тощо. Спостерігається збільшення кількості фармацевтичних фірм, що випускають рослинні препарати, а також обсягів такої продукції.

Нашу увагу привернули густі екстракти з незрілих плодів горіха волоського (ГВ) (*Juglans regia* L.). Аналізуючи попередні дослідження безпечності та лікувально-профілактичної дії цих екстрактів, виділили їхню протимікробну, гастропротекторну та протизапальну активності [5–12].

Актуальність роботи зумовили широкий спектр фармакологічної дії екстрактів із незрілих плодів ГВ і можливі перспективи отримання з них нових лікарських форм.

Мета роботи

Дослідження складу біологічно активних речовин у густих екстрактах із незрілих плодів ГВ, з'ясування їхньої ролі у відновленні й нормалізації життєво важливих процесів в організмі людини.

Матеріали і методи дослідження

Екстракт густий водний (ЕГВ) та екстракти густі водно-спиртові з концентрацією екстрагенту – спирту етилового 30 %, 70 % та 96 % (ЕГВС 30, ЕГВС 70, ЕГВС 96 відповідно) – одержали на базі НФаУ під керівництвом професора В. А. Георгіянци шляхом комплексного перероблення незрілих плодів молочно-воскової стиглості ГВ (*Juglans regia* L.).

Вміст біологічно активних речовин (БАР) у досліджуваних екстрактах визначили методом хромато-мас-спектрометрії. Дослідження виконали на хроматографі Agilent Technology 1290 з мас-спектрометричним детектором (Свідоцтво про перевірку робочого засобу виміральної техніки № 82348/1 від 12.12.2017 р., чинне до 12.12.2018 р.). Використовували віали «Agilent» на 22 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками та силіконовим ущільненням. Використовували кварцову, капілярну хроматографічну колонку HP-5MS довжиною 30 метрів. Внутрішній діаметр – 0,25 мм. Введення проби

з поділом потоку 1/50. Температура термостату – 50 °С з програмуванням 4 °С/хв до 220 °С. Температура детектора та випарника – 250 °С.

Як внутрішній стандарт використовували аліловий спирт. Для екстракції БАР із досліджуваних екстрактів використали безводний метанол і хлористий метилен.

Витяжки, що одержали, упарювали до залишкового об'єму струмом сухого чистого азоту та аналізували на хроматографі з мас-селективним детектором.

Компоненти екстрактів ідентифікували за результатами порівняння отриманих у процесі хроматографування

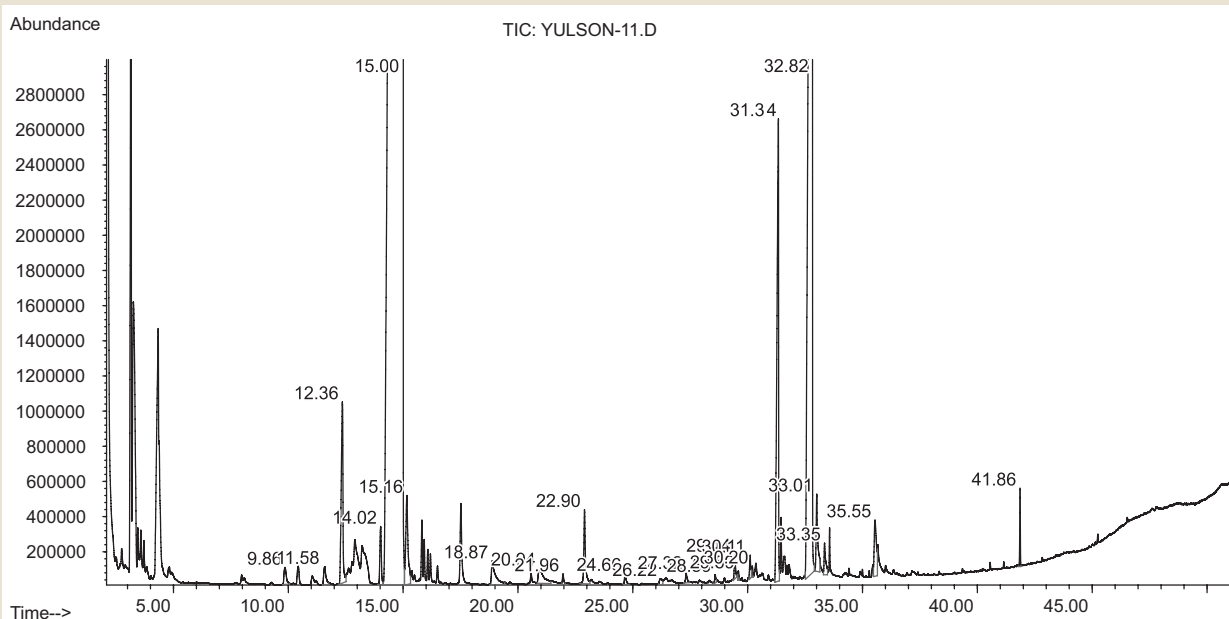


Рис. 1. Хроматограма сполук густого водного екстракту з незрілих плодів горіха волоського.

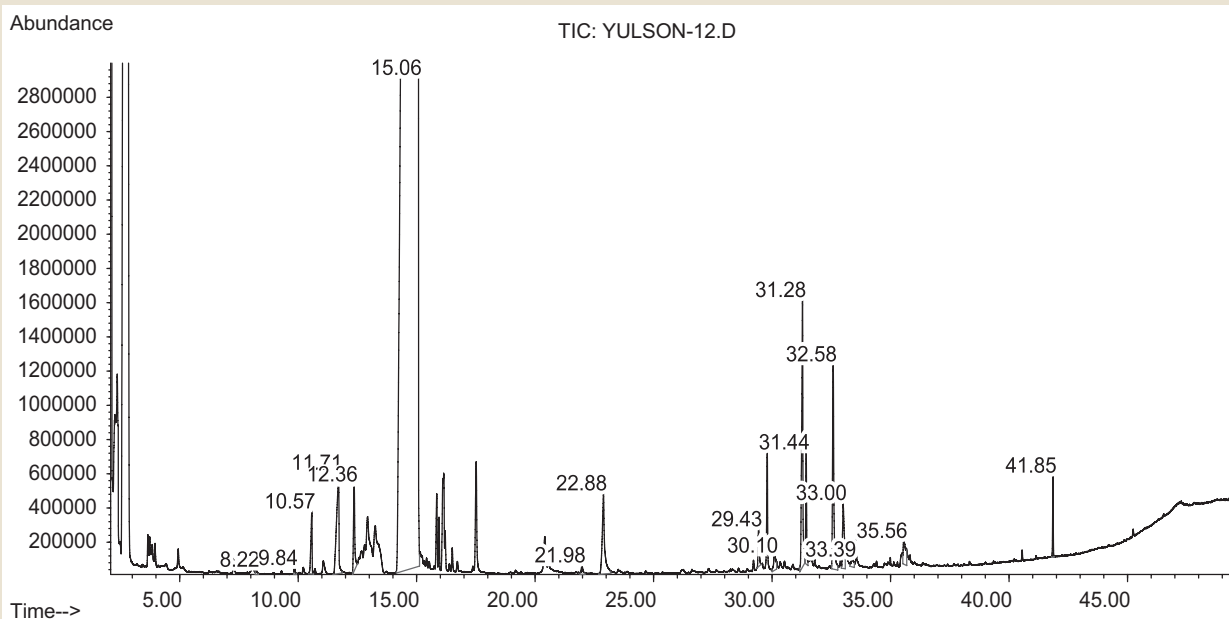


Рис. 2. Хроматограма сполук густого водно-спиртового екстракту (спирт етиловий 30 %) із незрілих плодів горіха волоського.

мас-спектрів хімічних речовин, що входять у досліджувані суміші, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02 (понад 174 000 речовин). Індеси утримування (ІУ) компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів суміші стандартних речовин з додаванням суміші нормальних алканів (C10-C18).

Для орієнтовного підрахунку вмісту кожного компоненту в зразку виконали калібрування, що встановило, що 0,5 мг речовини відповідає 2 500 000 000 одиниць площі. Для кожного зразка сума всіх площ піків, вхідних компонентів зазначена після списку речовин і вмісту кожної речовини у % (під назвою Sum of corrected areas).

Результати

У результаті визначення вмісту БАР у досліджуваних густих екстрактах методом хромато-мас-спектрометрії в ЕГВ виявили 23 речовини, з них ідентифіковано 22.

В ЕГВС 30 виявили 16 речовин, з них ідентифікували 15; в ЕГВС 70 виявили та ідентифікували 34 сполуки; в ЕГВС 96 виявили 39 сполук, ідентифікували 37 (рис. 1–4).

Вміст сполук досліджуваних екстрактів наведений у таблицях 1–4.

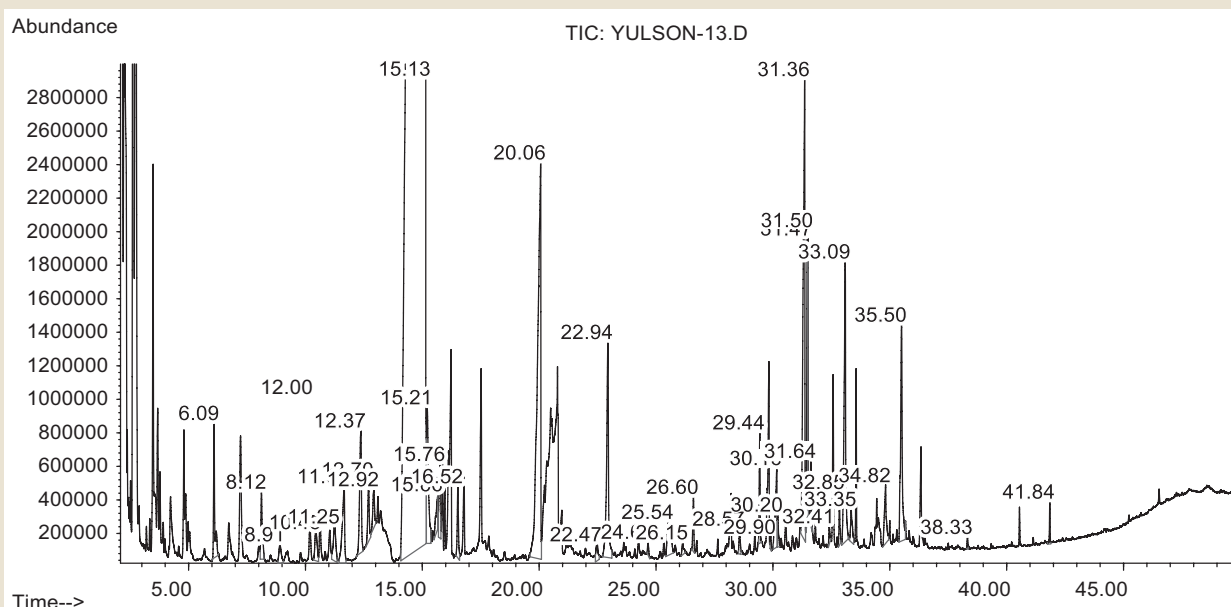


Рис. 3. Хроматограма сполук густого водно-спиртового екстракту (спирт етиловий 70 %) із незрілих плодів горіха волоського.

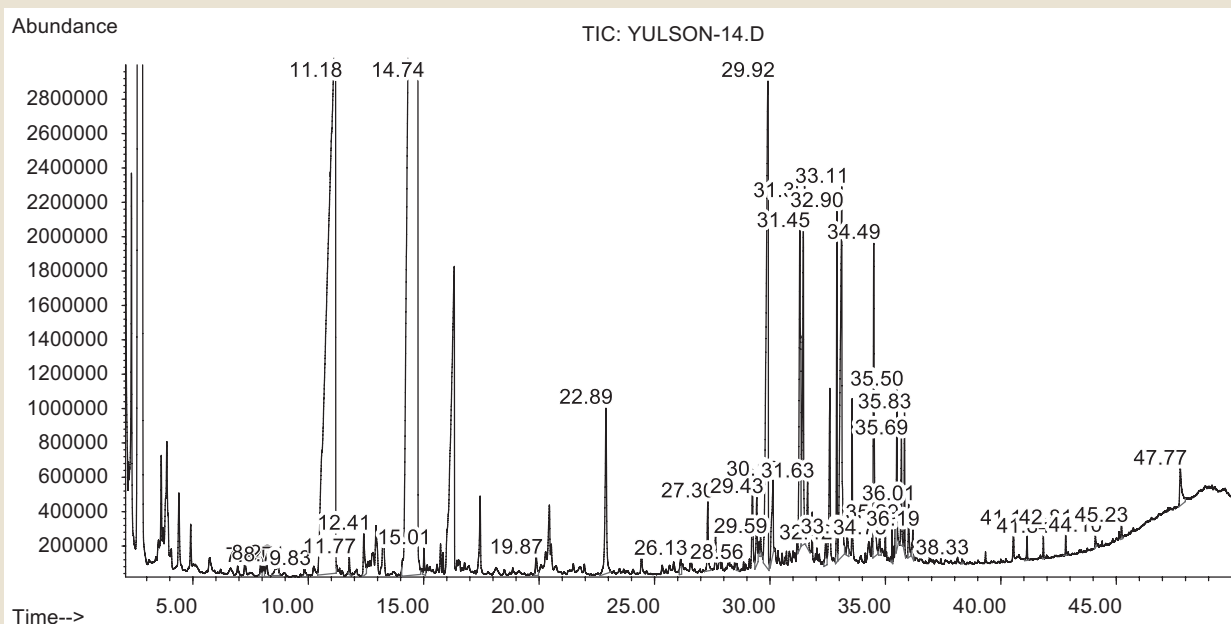


Рис. 4. Хроматограма сполук густого спиртового екстракту (спирт етиловий 96 %) із незрілих плодів горіха волоського.

Таблиця 1. Вміст ліпофільних сполук густого водного екстракту з незрілих плодів горіха волоського

№ з/п	Індекс утримання, хв	Сполука	Кількісний вміст, мг/кг
1	9,86	фенол	0,081
2	11,57	глутаконовий ангідрид	0,091
3	12,35	бензиловий спирт	0,663
4	14,01	2-метоксифенол	0,185
5	15,16	β -фенілетиловий спирт	0,424
6	18,87	4-вінілфенол	0,202
7	20,93	3-метокси-пірокатехол	0,165
8	21,96	2-метокси-4-вінілфенол	0,030
9	22,89	евгенол	0,259
10	24,66	2,6-диметоксифенол	0,042
11	26,22	лауринова кислота	0,034
12	27,32	1,4-нафтохінон	0,034
13	28,58	ацетованіллон	0,022
14	29,43	юглон	0,064
15	29,59	1,4-діоксинафталін	0,017
16	30,11	міристинова кислота	0,056
17	30,20	пропіованіллон	0,020
18	31,33	7-окси-3,4-дигідро-1(2H)-нафталенон	1,542
19	32,81	не ідент.	8,924
20	33,00	пальмітинова кислота	0,260
21	33,35	коніферилловий спирт	0,108
22	35,54	1,5-діоксинафталін	0,256
23	41,86	сквален	0,106

Таблиця 2. Вміст ліпофільних сполук густого водно-спиртового екстракту (спирт етиловий 30 %) із незрілих плодів горіха волоського

№ з/п	Індекс утримання, хв	Сполука	Кількісний вміст, мг/кг
1	8,21	лімонен	0,015
2	9,84	бензальдегід	0,015
3	10,57	дітилоксалат	0,140
4	11,71	глутаконовий ангідрид	0,429
5	12,36	бензиловий спирт	0,198
6	21,98	2-метокси-4-вінілфенол	0,030
7	22,88	евгенол	0,347
8	29,43	юглон	0,080
9	30,10	міристинова кислота	0,063
10	31,28	7-окси-3,4-дигідро-1(2H)-нафталенон	0,602
11	31,43	не ідент.	0,185
12	32,57	3,4-дигідро-6,7-діокси-1(2H)-нафталенон	0,479
13	32,99	пальмітинова кислота	0,201
14	33,39	коніферилловий спирт[4-(3-окси-1-пропеніл)-2-метоксифенол]	0,037
15	35,56	1,5-діоксинафталін	0,108
16	41,85	сквален	0,092

Таблиця 3. Вміст ліпофільних сполук густого водно-спиртового екстракту (спирт етиловий 70 %) із незрілих плодів горіха волоського

№ з/п	Індекс утримання, хв	Сполука	Кількісний вміст, мг/кг
1	6,09	фурфурол	0,258
2	8,11	2-ацетилфуран	0,159
3	8,9	1,8-цинеол	0,072
4	10,44	транс-ліналооксид	0,106
5	11,24	цис-ліналооксид	0,139
6	11,65	глутаконовий ангідрид	0,287
7	12,36	бензиловий спирт	0,353
8	12,70	етилфураноат	0,142
9	12,92	фенілацетальдегід	0,105
10	15,20	β -фенілетиловий спирт	0,406
11	15,66	сотолон	0,100
12	15,76	α -терпінеол	0,181
13	16,52	етиловий ефір бурштинової кислоти	0,138
14	20,06	діетилмалат	1,994
15	22,94	евгенол	0,645
16	24,65	2,4-диметоксифенол	0,023
17	25,53	4-оксибензальдегід	0,188
18	26,14	лауринова кислота	0,032
19	26,59	ванілін	0,090
20	28,56	ацетованіллон	0,047
21	29,44	юглон	0,155
22	29,90	етилваніллат	0,018
23	30,16	міристинова кислота	0,210
24	30,20	ванільна кислота	0,053
25	31,35	7-окси-3,4-дигідро-1(2H)-нафталенон	1,206
26	31,63	пентадеканова кислота	0,092
27	32,40	бузковий альдегід	0,027
28	32,84	етиловий ефір пара-оксикоричної кислоти	0,073
29	33,09	пальмітинова кислота	0,721
30	33,34	коніферилловий спирт	0,089
31	34,82	бузкова кислота	0,175
32	35,50	1,5-діоксинафталін	0,581
33	38,32	1-окси-антрахінон	0,016
34	41,84	сквален	0,047

Таблиця 4. Вміст ліпофільних сполук густого спиртового екстракту (спирт етиловий 96 %) із незрілих плодів горіха волоського

№ з/п	Індекс утримання, хв	Сполука	Кількісний вміст, мг/кг
1	7,93	транс-2-гептеналь	0,073
2	8,20	лимонен	0,105
3	8,71	капронова кислота	0,153
4	9,83	бензальдегід	0,064

Продовження таблиці 4.

№ з/п	Індекс утримання, хв	Сполука	Кількісний вміст, мг/кг
5	11,18	діетилноксалат	17,568
6	11,77	нонаналь	0,068
7	12,40	бензиловий спирт	0,264
8	15,01	деканаль	0,120
9	19,87	діетилмалат	0,133
10	22,89	евгенол	1,132
11	26,13	лауринова кислота	0,102
12	27,30	1,4-нафтохінон	0,349
13	28,56	ацетованіллон	0,039
14	29,42	юглон	0,343
15	29,59	1,4-діоксинафталін	0,077
16	29,91	не ідент.	4,289
17	30,13	міристинова кислота	0,501
18	31,29	7-окси-3,4-дигідро-1(2H)-нафталенон	2,082
19	31,44	не ідент.	1,577
20	31,63	пентадеканова кислота	0,342
21	32,41	бузковий альдегід	0,156
22	32,89	етилпальмітат	0,943
23	33,11	пальмітинова кислота	2,836
24	33,35	коніферилловий спирт	0,116
25	34,49	фітол	1,382
26	34,75	бузкова кислота	0,097
27	35,29	етилстеарат	0,105
28	35,49	етиллінолеат	0,521
29	35,69	лінолева кислота	0,379
30	35,82	етилліноленат	0,347
31	36,00	ліноленова кислота	0,215
32	36,18	6-етил-2,5-діокси-1,4-нафтохінон	0,120
33	38,32	1-окси-антрахінон	0,020
34	41,13	нонакозан	0,097
35	41,84	сквален	0,060
36	42,81	унтріаконтан	0,070
37	44,09	γ-токоферол	0,041
38	45,23	стигмаста-3,5-диєн	0,055
39	47,77	β-ситостерол	0,318

Обговорення

Проаналізувавши результати, виділили БАР, найцікавіші з погляду фармакологічної активності (табл. 5). Привертає увагу факт, що 1,4-нафтохінон виявили в ЕГВ та ЕГВС 96 майже в однаковій кількості, тобто характер екстрагента (вода чи спирт стиловий великої концентрації) не вплинув на кількість екстрагрованої речовини. Для таких сполук,

як 1-окси-антрахінон і бузкова кислота визначили тенденцію до зменшення кількості екстрагрованої речовини в декілька разів при збільшенні міцності спирту етилового з 70 % до 96 %. Щодо сквалену встановили зворотну, а для евгенолу та юглону – пряму, майже лінійну залежність між кількістю екстрагованих БАР і міцністю етанолу.

Таблиця 5. Кількісний вміст біологічно активних сполук, що виявили в густих екстрактах незрілих плодів горіха волоського, та характеристика їхньої фармакологічної активності

Сполука	Досліджувані екстракти			
	ЕГВ	ЕГВС 30	ЕГВС 70	ЕГВС 96
	Кількісний вміст, мг/кг			
1,4-нафтохінон	0,034			0,349
Виявляє властивості, аналогічні вітаміну К (проявляє антигеморагічну дію, запобігає кровотечам і крововиливам)				
1-окси-антрахінон			0,016	0,02
Виявляє послаблювальну дію				
бузкова кислота			0,175	0,097
Має слабку антибактеріальну й протигрибкову дії, антиоксидантні властивості, є інгібітором альфа-глюкозидази, а отже здатна регулювати рівень цукру в крові				
дітилоксалат		0,14		17,568
Оксалоацетат є проміжним з'єднанням в циклі Кребса і глюконеогенезі. Оксалоацетат взаємодіє з ацетил-КоА, утворюючи цитрат за участю ферменту цитратсинтази. З щавелевооцтової кислоти й ацетил коферменту А за типом альдольної конденсації відбувається біосинтез лимонної кислоти. Лимонна кислота є головним проміжним продуктом метаболічного циклу трикарбонних кислот, відіграє важливу роль у системі біохімічних реакцій клітинного дихання				
евгенол	0,259	0,347	0,645	1,132
Виявляє антисептичні властивості				
лауринова кислота	0,034		0,032	0,102
Виявляє виражені антимікробні властивості, особливо щодо грамположитивних бактерій (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>) і дріжджоподібних грибків (<i>Candida albicans</i>)				
сквален	0,106	0,092	0,047	0,06
Сквален є проміжним з'єднанням у біологічному синтезі стероїдів, зокрема холестерину (через ланостерол), бере участь в обміні речовин				
юглон	0,064	0,08	0,155	0,343
Юглон виявляє бактерицидну, фунгіцидну, протизапальну, антипротозойну, загальнозміцнювальну, імунокоригувальну, протиалергічну, гіпотензивну, антидіабетичну, антиоксидантну, адаптогенну дії				

Висновки

1. Методом хромато-мас-спектрометрії у водному екстракті з незрілих плодів ГВ виявили 23 речовини, у водно-спиртових (30 %, 70 % та 96%) – 16, 34 та 39 відповідно.

2. Серед цих сполук звернули увагу на 1,4-нафтохінон, 1-окси-антрахінон, бузкову та лауринову кислоти, дітилоксалат, евгенол, сквален, юглон – речовини з різними фармакологічними діями (антигеморагічна, послаблювальна, антибактеріальна, антипротозойна, протигрибкова, протизапальна, гіпоглікемічна, гіполіпідемічна, загальнозміцнювальна, імунокоригувальна, протиалергічна, гіпотензивна, антиоксидантна, адаптогенна), що має цінність для наступних досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Залигіна Є. В., здобувач, викладач каф. загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Подплетня О. А., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Соколова К. В., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Сведения об авторах:

Залигіна Е. В., соискатель, преподаватель каф. общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, Украина.

Подплетня Е. А., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, Украина.

Соколова Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. общей и клинической фармации, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро, Украина.

Information about authors:

Zalygina Ye. V., Aspirant, Theaching Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacy, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Podpletnya O. A., Dr.hab., Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacy, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Sokolova K. V., PhD, Assistant Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] Ковальов В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М. Ковальов, О.І. Павлій, Т.І. Ісакова. – Х. : Прапор, 2000. – 703 с.
- [2] Солодовниченко Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати / Н.М. Солодовниченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов. – Х. : Золоті сторінки, 2001. – 408 с.
- [3] Мінареченко В.М. Ресурсознавство. Лікарські рослини : навчально-методичний посібник / В.М. Мінареченко, П.І. Середя. – К. : Фітосоціоцентр, 2004. – 71 с.
- [4] Семак Б.Б. Вітчизняний ринок лікарської рослинної сировини: проблеми і рішення / Б.Б. Семак, М.Ю. Барна, Л.І. Демкевич // Науковий вісник НЛТУ України. – 2011. – Вип. 21.1. – С. 264–268.
- [5] Муравьева Д.А. Фармакогнозія / Д.А. Муравьева, И.С. Самылина, Г.П. Яковлев. – 4-е изд. – М. : Медицина, 2002. – 654 с.
- [6] Сафонов М.М. Полный атлас лекарственных растений / М.М. Сафонов. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2010. – 384 с.
- [7] Залигіна Є.В. Експериментальне дослідження впливу густого екстракту з незрілих плодів горіха волоського на функціональні показники роботи шлунково-кишкового тракту / Є.В. Залигіна, О.А. Подплетня // 36. матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України (13–16 вересня 2016 р.). – Х., 2016. – С. 45.
- [8] Zalygina E. V. Antimicrobial activity of thick aqueous-alcoholic extract of unripe walnut fruits / E. V. Zalygina, I. P. Koshova, E. A. Podpletnyaya // East European Scientific. – 2017. – №1.
- [9] Залигіна Є.В. Дослідження гострої токсичності та протизапальної дії екстракту густого водно-спиртового з незрілих плодів горіха волоського / Є.В. Залигіна, О.А. Подплетня, В.Ю. Слесарчук // Український біофармацевтичний журнал. – 2017. – №2(49). – С. 44–48.
- [10] Залигіна Є.В. Скринінгове дослідження противиразкової активності густих екстрактів незрілих плодів горіха волоського / Є.В. Залигіна, О.А. Подплетня // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – №6. – С. 47–52.
- [11] Залигіна Є.В. Порівняльне вивчення токсичності густого водно-спиртового екстракту з незрілих плодів горіха волоського та препарату Альтан за повторного ведення шурам / Є.В. Залигіна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. – №6(56). – С. 72–82.
- [12] Перспективи створення нових противиразкових лікарських засобів на основі біологічно активних речовин горіха волоського / Є.В. Залигіна, В.Ю. Слесарчук, О.А. Подплетня, Н.Ю. Бабаніна // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (28–29 березня 2018 р.) : у 2-х т. – Х., 2018. – 268 с. – (Серія «Наука»).
- [2] Solodovnychenko, N. M., Zhuravlov, M. S., & Kovalov, V. M. (2001) *Likarska roslynnna syrovyna ta fitopreparaty [Medicinal herbs and herbal]*. Kharkiv: Zoloti storinky. [in Ukrainian].
- [3] Minarechenko, V. M., & Sereda, P. I. (2004) *Resursoznnavstvo. Likarski roslyny [Resource-learning. Medicinal plants. educational and methodical manual]*. Kyiv : Fitosoitsotsentr. [in Ukrainian].
- [4] Semak, B. B., Barna, M. Yu., & Demkevych, L. I. (2011) Vitchyzniannyi rynek likarskoi roslynnoi syrovyny: problemy i rishennia [The domestic market of herbal resources: problems and solutions]. *Naukovyi visnyk NLTU Ukrainy*, 21.1, 264–268. [in Ukrainian].
- [5] Murav'eva, D. A., Samylyna, I. S., & Yakovlev, G. P. (2002) *Farmakognoziya [Pharmacognosy]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
- [6] Safonov, M. M. (2010) *Povnyi atlas likarskykh roslyn [Full atlas of medicinal plants]*. Ternopil: Navchalna knyha – Bohdan. [in Ukrainian].
- [7] Zalygina, E. V., & Podpletnyaya, E. A. (2016) Eksperymentalne doslidzhennia vplyvu hustoho ekstraktu z nezriykh plodiv horikha voloskoho na funktsionalni pokaznyky roboty shlunkovo-kyshkovoho traktu [Experimental study of the effect of dense extract from immature walnut fruit on functional parameters of the gastrointestinal tract]. *Proceedings of the National Congress of Pharmacists of Ukraine*, (P. 45). [in Ukrainian].
- [8] Zalygina, E. V., Koshova, I. P., & Podpletnyaya, E. A. (2017) Antimicrobial activity of thick aqueous-alcoholic extract of unripe walnut fruits. *East European Scientific*, 1.
- [9] Zalygina, E. V., Podpletnyaya, E. A., & Slesarchuk, V. U. (2017) Doslidzhennia hostroi toksychnosti ta protyzapalnoi dii ekstraktu hustoho vodno-spyrtovoho z nezriykh plodiv horikha voloskoho [Acute toxicity and anti-inflammatory effect study of unripe walnut fruit thick water-alcohol]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 2(49), 44–48. [in Ukrainian]. doi: 10.24959/ubphj.17.108.
- [10] Zalygina, E. V., & Podpletnyaya, E. A. (2016) Skryninhove doslidzhennia protyvyrazkovoї aktyvnosti hustykh ekstraktiv nezriykh plodiv horikha voloskoho [Screening study of antiulcer activity of thick extracts from unripe fruits of walnut]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6, 47–52. [in Ukrainian].
- [11] Zalygina, E. V. (2017) Porivnialne vyvchennia toksychnosti hustoho vodno-spyrtovoho ekstraktu z nezriykh plodiv horikha voloskoho ta preparatu Altan za povtornoho vedennia shuram [A comparative study of the toxicity of a thick water-alcohol extract from immature fruits of walnut and Altan for repeated nursing]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6(56), 72–82. [in Ukrainian].
- [12] Zalygina, E. V., Slesarchuk, V. U., Podpletnyaya, E. A., & Babanina, N. U. (2018) Perspektyvy stvorennia novykh protyvyrazkovykh likarskykh zasobiv na osnovi biolohichno aktyvnykh rechovyn horikha voloskoho [Prospects for the creation of new anti-ulcer drugs based on biologically active substances of walnut nuts]. *Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv* Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference [in Ukrainian].

References

- [1] Kovalov, V. M., Pavlii, O. I., & Isakova, T. I. (2000) *Farmakohnoziia z osnovamy biokhimii roslyn [Pharmacognosy with the basics of biochemistry of plants]*. Kharkiv: Prapor. [in Ukrainian].



Изучение влияния основ-носителей на биофармацевтические свойства пасты для терапии онихомикозов

В. В. Луць¹, В. В. Гладышев¹, А. П. Лисянская¹, А. Д. Дюдюк²

¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина, ²ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, Украина

По данным европейских и американских авторов, распространенность онихомикозов в мире составляет от 8,0 до 26,9 %. Местное лечение онихомикоза в большинстве случаев – единственный приемлемый метод терапии, прежде всего из-за высокой безопасности. Этиотропную топическую фармакотерапию данной патологии проводят дерматомикотическими лекарственными средствами: кремами, мазями, гелями, растворами. К специфическим лекарственным формам для терапии онихомикоза следует отнести лаки для ногтей. Однако терапия антимикотическими лаками достаточно эффективна только в случае лечения поверхностной белой и дистально-латеральной форм онихомикоза, когда поражено менее 1/3 ногтевой пластинки. Также их широкое применение ограничивает длительность применения (от 6 месяцев до 1 года) и высокая затратность терапии. В связи с этим представляется рациональным создание специфической мягкой лекарственной формы для терапии онихомикозов без удаления ногтевой пластинки, позволяющей сочетать высокую эффективность лекарственных веществ даже при поражении ногтевого ложа, разумную длительность лечения и его экономическую доступность. Эти эффекты возможно достичь путем комбинирования в мягкой лекарственной форме для нанесения на ногтевые пластинки – пасте – веществ с кератолитическим и антимикотическим действием. При этом более рациональным представляется использованием в качестве кератолитиков композиций кислот, приводящих к снижению pH в ткани ногтевой пластинки и ингибированию роста грибов, а также обеспечивающих пенетрацию активно действующих компонентов пасты для терапии онихомикозов. Научный и практический интерес представляет создание мягкой лекарственной формы для топического лечения грибковых поражений ногтевых пластинок с биологически активными субстанциями из группы неспецифических противогрибковых веществ (2-меркаптобензотиазол, хинозол), обладающих широким спектром противогрибковой, антибактериальной активности и безвредностью.

Цель работы – биофармацевтическое обоснование оптимальной основы-носителя мягкой лекарственной формы – пасты для этиотропной терапии онихомикозов.

Материалы и методы. В качестве носителей для разрабатываемого фармакотерапевтического средства изучены гидрофобные и эмульсионные основы-носители, устойчивые к комбинированию с достаточно агрессивными кератолитическими веществами и описанные в научной литературе. В качестве активных фармацевтических ингредиентов для антимикотической пасты использовали 2-меркаптобензотиазол и хинозол в концентрациях 10 % и 10 % соответственно, обеспечивающие оптимальный уровень противогрибковой активности. В качестве кератолитических средств использовали вещества, традиционно применяющиеся для онихолизиса: мочевины, смеси салициловой и бензойной кислот в концентрациях, описанных в специализированной литературе. Хинозол оказывает также кератолитический эффект и используется для этого в рецептурах хинозолово-салицилового, хинозолово-димексидного, а также мочевинового пластыря для ногтей. Сухие вещества и пластификаторы в рецептуры онихолитических паст вводили с учетом требований ДФУ и нормативной документации на данную лекарственную форму.

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах для наружного применения и физико-химические свойства 2-меркаптобензотиазола, последний вводили в эмульсионные основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400 при нагревании. Кератолитические вещества вводили во все основы по типу суспензии. Исследования по научному обоснованию вида основы-носителя пасты для терапии онихомикозов проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость активных фармацевтических ингредиентов (2-меркаптобензотиазола и хинозола) из мазевых композиций методом равновесного диализа по Кривчиньскому при температуре $25,0 \pm 0,5$ °C (температура поверхности ногтей) через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель PermeGear, Inc., США). В качестве диализной среды с учетом растворимости 2-меркаптобензотиазола использовали раствор, содержащий метанол и воду в соотношении 1:1, а высвобождение хинозола проводили в воду очищенную. Концентрации высвободившихся через 2 часа активных фармацевтических ингредиентов из экспериментальных паст устанавливали спектрофотометрически.

Результаты. Проверка различия средних значений результатов высвобождения 2-меркаптобензотиазола и хинозола с помощью множественного рангового критерия Дункана позволила составить ряд предпочтительности влияния основ паст на интенсивность высвобождения активных фармацевтических ингредиентов. Полученные данные указывают на значительное преимущество эмульсионных мазевых основ, обеспечивающих оптимальный уровень высвобождения 2-меркаптобензотиазола и хинозола из экспериментальных композиционных мягких лекарственных форм для терапии онихомикозов.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133226>

УДК: 614.451'282.005.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133226

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 172–178

Ключевые слова: хинозол, введение лекарств местное, онихомикозы, основы-носители, высвобождаемость.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 06.03.2018 // Після доопрацювання: 22.03.2018 // Прийнято до друку: 30.03.2018

Выводы. Вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из антимикотических паст для терапии онихомикозов. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензтиазола и хинозола обеспечивает эмульсионный носитель, содержащий композицию кислотоустойчивых эмульгаторов.

Вивчення впливу основ-носіїв на біофармацевтичні властивості пасты для терапії оніхомікозів

В. В. Луць, В. В. Гладишев, А. П. Лисянська, А. Д. Дюдюк

За даними європейських та американських авторів, поширеність оніхомікозів у світі становить від 8,0 до 26,9 %. Місцеве лікування оніхомікозу здебільшого є єдиним прийнятним методом терапії, передусім через високу безпечність. Етіотропну топічну фармако-терапію цієї патології проводять дерматомікотичними лікарськими засобами: кремами, мазями, гелями, розчинами. До специфічних лікарських форм для терапії оніхомікозу належать лаки для нігтів. Але терапія антимікотичними лаками доволі ефективна тільки у разі лікування поверхневої білої та дистально-латеральної форм оніхомікозу, коли уражено менше ніж 1/3 нігтьової пластинки. Також їх широке використання обмежує тривалість застосування (від 6 місяців до 1 року) і висока вартість терапії. У зв'язку з цим вважаємо раціональним створення специфічної м'якої лікарської форми для терапії оніхомікозів без видалення нігтьової пластинки, що дає змогу поєднувати високу ефективність лікарських речовин навіть при ураженні нігтьового ложа, розумну тривалість лікування та його економічну доступність. Наявність цих ефектів можна досягти шляхом комбінування в м'якій лікарській формі для нанесення на нігтьові пластинки – пасті – речовин із кератолітичною та антимікотичною діями. Раціональнішим вважаємо використання як кератолітиків композицій кислот, що призводять до зниження рН у тканині нігтьової пластинки та інгібування росту грибів, а також забезпечують пенетрацію активно діючих компонентів пасты для терапії оніхомікозів. У зв'язку з цим науковий і практичний інтерес викликає створення м'якої лікарської форми для топічного лікування грибкових уражень нігтьових пластинок із біологічно активними субстанціями з групи неспецифічних протигрибкових речовин (2-меркаптобензтиазол, хінозол), що мають широкий спектр протигрибкової, антибактеріальної активності та є не шкідливими.

Мета роботи – біофармацевтичне обґрунтування оптимальної основи-носія м'якої лікарської форми – пасты для етіотропної терапії оніхомікозів.

Матеріали та методи. Як носії для фармакотерапевтичного засобу, що розробляється, вивчили гідрофобні й емульсійні основи-носії, стійкі до комбінування з доволі агресивними кератолітичними речовинами та описані у фаховій літературі. Як активні фармацевтичні інгредієнти для антимікотичної пасты використовували 2-меркаптобензтиазол і хінозол у концентраціях 10 % і 10 % відповідно, що забезпечують оптимальний рівень протигрибкової активності. Як кератолітичні засоби використовували речовини, що традиційно застосовують для оніхолілізу: сечовину, суміші саліцилової та бензойної кислот у концентраціях, котрі наведені у фаховій літературі. Хінозол чинить кератолітичний ефект і для цього використовується в рецептурах хінозолу-саліцилового, хінозолу-димексидного, а також сечовинного пластиру для нігтів. Вміст сухих речовин і пластифікаторів у рецептури оніхолітичних паст вводили з урахуванням вимог ДФУ та нормативної документації на цю лікарську форму. Враховуючи доцільність високого ступеня дисперсності лікарських речовин у м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування і фізико-хімічні властивості 2-меркаптобензтиазолу, останній вводили в емульсійні основи після попереднього розчинення в поліетиленоксиді 400 при нагріванні. Кератолітичні речовини вводили в усі основи за типом суспензії. Дослідження з наукового обґрунтування виду основи-носія пасты для терапії оніхомікозів виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Для усіх відібраних композицій встановлювали вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (2-меркаптобензтиазолу та хінозолу) з мазевих композицій методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $25,0 \pm 0,5$ °C (температура поверхні нігтів) через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність 2-меркаптобензтиазолу, використовували розчин, що містить метанол і воду у співвідношенні 1:1, а вивільнення хінозолу проводили у воду очищену. Концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, що вивільнилися через дві години з експериментальних паст, встановлювали спектрофотометрично.

Результати. Перевірка відмінностей середніх значень результатів вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хінозолу за допомогою множинного рангового критерію Дункана дала можливість скласти ряд переваги впливу основ паст на інтенсивність вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Результати вказують на чималу перевагу емульсійних мазевих основ, що забезпечують оптимальний рівень вивільнення 2-меркаптобензтиазолу і хінозолу з експериментальних композиційних м'яких лікарських форм для терапії оніхомікозів.

Висновки. Вид основи-носія чинить значущий вплив на вивільнення 2-меркаптобензтиазолу та хінозолу з антимікотичних паст для терапії оніхомікозів. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення 2-меркаптобензтиазолу і хінозолу забезпечує емульсійний носій, який містить композицію кислототривких емульгаторів.

Ключові слова: хінозол, введення ліків місцеве, оніхомікози, основи-носії, вивільнення.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 172–178

Study of bases influence on the biopharmaceutical characteristics of the pastes for onychomycosis therapy

V. V. Luc, V. V. Gladyshev, A. P. Lisyanska, A. D. Diudiuk

According to the European and American authors the onychomycosis prevalence in the world has amount from 8.0 to 26.9 %. Topical treatment of onychomycosis in most cases is the only acceptable method of therapy mainly due to high safety. Etiotropic topical pharmacotherapy of this pathology is carried out by the dermatomycotic medicines – creams, ointments, gels, solutions. Nail polishes are the specific dosage forms for onychomycosis therapy. However antimycotic polish therapy is sufficiently effective only in case of treatment the surface white and distal-lateral form of onychomycosis, but just in case when less than 1/3 of nail plate is affected. Also

wide application is limited to length of use (from 6 month to 1 year) and high therapy cost. According to above mentioned information, development of specific semisolid dosage form for onychomycosis therapy without removing the nail plate and allowing combination high efficacy of medical substances even in case of nail-bed affection, rational term of treatment and economical availability is rational. Presence of these effects may be reached by the way of combination in semisolid dosage form for application on the nail plate – the paste – substances with keratolytic and antimycotic action. At the same time use of acid combination as a keratolytic for pH decreasing in tissue of the nail plate and fungi growth inhibition and also providing with penetration of active components of paste for onychomycosis therapy. As a result of this development of semisolid dosage form for the topical treatment of onychomycosis with biologically active substances from the group of nonspecific antimycotics (2-mercaptobenzthiazol, chinzol) with broad spectrum of antimycotic, antibacterial activity and safety has a scientific and practical interest.

The aim of this work is biopharmaceutical substantiation of optimal base for semisolid dosage form – paste for etiotropic therapy of onychomycosis.

Materials and methods. As a device for developing pharmacotherapeutical preparation hydrofobic and emulsion bases resistant to combination with sufficiently aggressive keratolytics and described in literature were studied. As an active pharmaceutical ingredient for antimycotic paste 2-mercaptobenzthiazol and chinzol in concentration 10 % and 10 % accordingly for providing with the optimal level of antifungal activity were used. As keratolytic substances traditionally used for onycholysis: carbamide, mixture of salicylic and benzoic acids in concentration described in literature were used. At the same time chinzol shows keratolytic effect and in that capacity is used in formulations of chinzolo-salicylic, chinzolo-dimexidic and also carbamidic plasters for nails. The content of dry substances and plasticizers in formulations of onycholytic pastes was chosen taking into account the requirements of Ukrainian Pharmacopoea and normative document for this dosage form. Taking into account the advisability of high dispersion degree of medical substances in semisolid dosage forms for external use and physical-chemical properties of 2-mercaptobenzthiazol the latter was added in emulsion bases after preliminary dissolution in polyethylenoxyde 400 with heating. Keratolytics were added as a suspension in all bases. Investigations of scientifically substantiation of the base of paste for onychomycosis therapy were carried out according to plan of single-factor analysis of variance with repeated observations. For all selected compositions the releasing of active pharmaceutical ingredients (2-mercaptobenzthiazol and chinzol) from ointments were studied with equilibrium dialysis method by Kravchinsky at the temperature 25.0 ± 0.5 °C (temperature on the surface of nail) through the semipermeable film "Kuprofan" in the Franz diffusion cell apparatus (producer PermeGear, Inc., USA). As a dialysis medium taking into account 2-mercaptobenzthiazol solubility was used solution containing methanol and water 1:1 and chinzol releasing was carried out into water. Concentration of active pharmaceutical substances released from experimental pastes after 2 hours was determined spectrophotometrically.

Results. Carried out verification of average results of 2-mercaptobenzthiazol and chinzol releasing by the Duncan's multiple rank test allowed to build the preferred series of pastes base influence on the intensity of active pharmaceutical ingredients releasing. Obtained results showed the significant advantage of the emulsion ointment base providing with optimal level of 2-mercaptobenzthiazol and chinzol releasing from experimental compositions of semisolid dosage forms for onychomycosis therapy.

Conclusions. It was determined that sort of the base makes a significant influence on 2-mercaptobenzthiazol and chinzol releasing from the antimycotic pastes for onychomycosis therapy. Variance analysis of results revealed that emulsion vehicle containing acid-resisting emulsifier provides with optimal 2-mercaptobenzthiazol and chinzol releasing.

Key words: oxyquinolines, topical administration, onychomycosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 172–178

По данным европейских и американских авторов, распространенность онихомикозов в мире составляет от 8,0 % до 26,9 %. Некоторые отечественные дерматологи считают, что в настоящее время эта цифра доходит до 70 %. К сожалению, отношение как врачей, так и пациентов к этому заболеванию не всегда однозначное. Многие люди считают грибковые инвазии ногтей несущественным заболеванием, пациенты не обращаются к специалистам за медицинской помощью. Однако онихомикоз является очагом хронической грибковой инфекции, вследствие чего негативно влияет на иммунный статус организма, инфицируя кожу, ногтевые пластинки, волосы, слизистую пищеварительного канала, глаз, полости рта и центральную нервную систему [1].

Местное лечение онихомикоза в большинстве случаев является единственным приемлемым методом терапии, прежде всего из-за высокой безопасности. Этиотропная топическая фармакотерапия данной патологии проводится дерматомикотическими лекарственными средствами: кремами, мазями, гелями, растворами. К специфическим лекарственным формам для терапии онихомикоза следует

отнести лаки для ногтей. Однако терапия антимикотическими лаками достаточно эффективна только в случае лечения поверхностной белой и дистально-латеральной форм онихомикоза, когда поражено менее 1/3 ногтевой пластинки. Также их широкое применение ограничивает длительность применения (от 6 месяцев до 1 года) и высокая затратность терапии [2].

В связи с вышеизложенным представляется рациональным создание специфической мягкой лекарственной формы для терапии онихомикозов без удаления ногтевой пластинки, позволяющей сочетать высокую эффективность лекарственных веществ даже при поражении ногтевого ложа, разумную длительность лечения и его экономическую доступность.

Наличие этих эффектов возможно достичь путем комбинирования в мягкой лекарственной форме для нанесения на ногтевые пластинки – пасте – веществ с кератолитическим и антимикотическим действием. При этом более рациональным представляется использование в качестве кератолитиков композиций кислот, приводящих к снижению pH в ткани ногтевой пластинки и

ингибированию роста грибов, а также обеспечивающих пенетрацию активно действующих компонентов пасты для терапии онихомикозов [3].

В качестве биологически активных веществ для онихомикотической пасты представляет интерес поиск среди группы неспецифических противогрибковых препаратов, которым присущ широкий спектр противомикробной активности и неспецифичность механизма действия в отношении клетки патогенных грибов. Представителями таких соединений являются производные дитиокарбаминовой кислоты (мебетизол) и 8-оксихинолина (хинозол, нитроксилин). Особенно существенным является наличие у мекбетизола и хинозола выраженной специфической активности в отношении дерматомицетов *T. rubrum* и *T. mentagrophytes*, которые в 90 % случаев являются возбудителями онихомикозов, а также других патогенных грибов (*E. floccosum*, *M. canis*, *T. violareum*, *T. tonsurans*, *Candida*), которые могут принимать участие в данном патологическом процессе [4].

Анализ состояния современных возможностей фармакотерапии микозов стоп показал, что создание мягкой лекарственной формы для топического лечения грибковых поражений ногтевых пластинок 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 оптимальной основы-носителя мягкой лекарственной формы – пасты для этиотропной терапии онихомикозов.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для разрабатываемого фармакотерапевтического средства изучены гидрофобные и эмульсионные основы-носители, устойчивые к комбинированию с достаточно агрессивными кератолитическими веществами и описанные в специализированной литературе [2].

В качестве активных фармацевтических ингредиентов для антимикотической пасты использовали 2-меркаптобензтиазол и хинозол в концентрациях 10 % и 10 % соответственно, обеспечивающие оптимальный уровень противогрибковой активности [5].

Таблица 1. Состав экспериментальных композиционных паст для терапии онихомикозов

Компоненты	Основы-носители (№)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Мекбетизол	10	10	10	10	10	10	10	10
Хинозол	10	10	10	10	10	10	10	10
Кислота бензойная	10	10	5	5	5			5
Кислота салициловая	10	10	5	5	5			5
Мочевина						30	30	
Ланолин	30	40				30	35	
Парафин	30					20		
Воск пчелиный		20					15	
Полиэтиленоксид 400			30	30	30			30
Масло подсолнечное			10	10	10			10
Эмульгатор №1			13					13
Моноглицериды дистиллированные								7
Эмульгатор Ergawax CE V			7		7			
Эмульгатор Emulpharma 135			5	5				5
Эмульсионный воск Polawax				10				
Эмульгатор Ergawax CE V				7				
Эмульгатор Emulpharma 165					10			
Эмульгатор Olivem 1000					5			
Вода очищенная до			100	100	100			100

В качестве кератолитических средств использовали вещества, традиционно применяющиеся для онихолиза: мочевины, смеси салициловой и бензойной кислот в концентрациях, описанных в специализированной литературе. Используемый в качестве АФИ хинозол также оказывает кератолитический эффект и для этого используется в рецептурах хинозолово-салицилового, хинозолово-димексидного, а также мочевиного пластыря для ногтей [6].

Содержание сухих веществ и пластификаторов в рецептуры онихолитических паст вводили с учетом требований ДФУ и нормативной документации на данную лекарственную форму [7].

Состав композиций представлен в *таблице 1*.

Учитывая целесообразность высокой степени дисперсности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах для наружного применения и физико-химические свойства 2-меркаптобензтиазола, последний вводили в эмульсионные основы после предварительного растворения в полиэтиленоксиде 400 при нагревании. Кератолитические вещества вводили во все основы по типу суспензии.

Органолептический контроль паст по прописям № 6 и 7 показал отсутствие однородности и приемлемой намазываемости.

Для полученных в одинаковых условиях мазевых композиций на эмульсионных носителях устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности. Отмечено, что композиции № 3 и 8 не выдерживают испытание и расслаиваются.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя пасты для терапии онихомикозов проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [8]. Для всех отобранных композиций устанавливали высвобождаемость АФИ – первый этап определения биологической доступности.

Высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из мазевых композиций изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому [9] при температуре $25,0 \pm 0,5$ °C (температура поверхности ногтей) 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 2 часа 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 составам композиций, приведенных в *таблице 1*).

Таблица 2. Матрица планирования и результаты определения высвобождения 2-меркаптобензтиазола (%) из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

№	Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	12,3	12,3	11,5	36,1	12,03
2	2	4,6	5,4	6,9	16,9	5,63
3	4	43,0	47,6	45,3	135,9	45,3
4	5	50,7	53,7	52,2	156,6	52,2

Таблица 3. Матрица планирования и результаты определения высвобождения хинозола (%) из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

№	Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
		1	2	3		
1	1	32,9	31,2	32,9	97,0	32,33
2	2	20,8	22,5	20,8	64,1	21,37
3	4	65,9	62,4	62,4	190,7	63,6
4	5	79,7	83,2	86,7	249,6	83,2

Таблица 4. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения 2-меркаптобензтиазола из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы	3	4912,88	1637,63	718,26	4,1
Ошибка	8	18,23	2,28		

Таблица 5. Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения хинозола из паст для терапии онихомикозов (интервал 2 часа)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Вид основы	3	7267,51	2422,5	818,41	4,1
Ошибка	8	23,67	2,96		

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 антимикотических паст. Проведена проверка различия средних значений результатов высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола с помощью множественного рангового критерия Дункана [8]. Установлено, что по вли-

янию мазевых основ на интенсивность высвобождения АФИ их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенным в таблице 1): $5 > 4 > 1 > 2$.

Полученные данные указывают на значительное преимущество эмульсионных мазевых основ, обеспечивающих оптимальный уровень высвобождения 2-меркаптобензтиазола и хинозола из экспериментальных композиционных мягких лекарственных форм для терапии онихомикозов.

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобрана мазевая композиция с меркаптобензтиазолом и хинозолом на эмульсионной основе № 5.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение 2-меркаптобензтиазола и хинозола из антимикотических паст для терапии онихомикозов.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензтиазола и хинозола обеспечивает эмульсионный носитель, содержащий композицию кислотоустойчивых эмульгаторов.

Перспективы дальнейших исследований. Результаты полученных исследований указывают на необходимость проведения оценки структурно-механических характеристик композиционной пасты для терапии онихомикозов на эмульсионной основе № 5.

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.
Гладишев 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.
Дюдюн А. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кожных и венерических болезней, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро, Украина.

Відомості про авторів:

Луць В. В., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладишев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Лисянська А. П., канд. фарм. наук, старший викладач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Дюдюн А. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. шкірних і венеричних хвороб, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Information about authors:

Luc V. V., Aspirant of 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.

Lisyanska A. P., PhD, Senior Lecturer of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Diudun A. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Skin and Venereal Illnesses, Public Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Список литературы

- [1] Файзуллина Е.В. Современные тенденции эпидемиологии онихомикоза / Е.В. Файзуллина // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – №3. – С. 59–61.
- [2] Местная и комбинированная терапия онихомикозов. Пособие для врачей / Ю.В. Сергеев, Е.В. Мокина, А.Ю. Сергеев и др. – М., 2013. – 40 с.
- [3] Веселов А.В. Новый подход к топической терапии онихомикозов / А.В. Веселов, К. Хонрает // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. – №1. – С. 23–34.
- [4] Ефективність комплексного, комбінованого лікування хворих на оніхомікоз / О.А. Салей, А.Д. Дюдюн, В.В. Гладишев, В.В. Луць // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2014. – №1–4. – С. 186–191.
- [5] Обґрунтування оптимальних концентрацій активних фармацевтичних інгредієнтів у комбінованих м'яких лікарських формах для зовнішнього застосування антимікотичної дії / В.В. Луць, Н.Л. Количева, В.В. Гладишев, А.П. Лисянська // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №3–4. – С. 53–59.
- [6] Новоселов В.С. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных микозами стоп и кистей / В.С. Новоселов. – М.: Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2013. – 17 с.
- [7] Разработка рецептуры зубных паст космецевтического направления / М.А. Габелая, Т.Г. Цинцадзе, Л.И. Чурадзе и др. // Современные научные исследования и инновации. – 2017. – №3(71). – С. 667–674.
- [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 прازیквантелу для зовнішнього застосування / Д.М. Романіна, І.І. Бердей, В.В. Гладишев, Г.П. Лисянська // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №5. – С. 37–42.
- [10] Разработка и валидация УФ-спектрофотометрической методики определения сульфата 8-оксихинолина и 2-меркаптобензотиазола в лекарственной форме / Л.Н. Антипенко, В.В. Луць, А.С. Коржова, С.А. Васюк // Рецепт. – 2016. – №6. – С. 655–657.

References

- [1] Faizullina, E. V. (2013) Sovremennye tendencii e'pidemiologii onikhomikoz [The modern tendencies in epidemiology of onychomycosis]. *Zdorov'e, demografiya, e'kologiya finno-ugorskikh narodov*, 3, 59–61. [in Russian].
- [2] Sergeev, Yu. V., Mokina, E. V., Sergeev, A. Yu., Burceva, G. N., Baranova, M. O., Savchenko, N. V., & Sergeev, V. Yu. (2013) *Mestnaya i kombinirovannaya terapiya onikhomikozov. Posobie dlya vrachej [Local and combined therapy of onychomycosis. Manual for doctors]*. Moscow. [in Russian].
- [3] Veselov, A. V., & Honraet, K. (2013) Novyj podkhod k topicheskoy terapii onikhomikozov [The New Approach to the Topical Therapy of Onychomycoses]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 1(15), 23–34. [in Russian].
- [4] Salei, O. A., Dyudyun, A. D., Gladyshev, V. V., & Luts, V. V. (2014) Efyektivnist kompleksnoho, kombinovanooho likuvannia khvorykh na onikhomikoz [Efficiency of complex, combined treatment of patients with an onychomycosis]. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*, 1–4, 186–191. [in Ukrainian].
- [5] Luc, V. V., Kolycheva, Y. L., Gladyshev, V. V., & Lisyanska, A. P. (2017) Obgruntuвання optymalnykh kontsentratsii aktyvnykh farmatsevtichnykh inhredientiv u kombinovanykh m'iakykh likarskykh formakh dlia zovnishnoho zastosuвання antymykotychnoi dii [Basis of optimal concentration of active pharmaceutical ingredients in comb-drugs for external use with antimycotic activity]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3–4, 53–59. [in Ukrainian].
- [6] Новоселов, В. С. (2013) *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nykh mikozyami stop i kistej [Federal clinical recom-*

- mendations on the conduct of patients mycosis feet and brushes*. Moscow [in Russian].
- [7] Gabelaia, M. A., Tsintsadze, T. G., Churadze, L. I., Khositashvili, L. V., & Yavich, P. A. (2017) Razrabotka receptury zubnykh past kosmecevticheskogo napravleniya [Development recipes of toothpastes of cosmeceutical purpose]. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovacii*, 3(71), 667–674. [in Russian].
- [8] Hroshovi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008) *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidshen 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., Gladishev, V. V., & Lisyanska, A. P. (2016) Vyvchennia vplyvu osnov-nosiiv na biofarmatsevtichni vlastyvoli m'iakoi likarskoi formy prazikvantelu dlia zovnishnoho zasto-suvannia [Study of ointment base influence over biopharmaceutical characteristics of praziquantel semisolid dosage form for external use]. *Farmatsevtichniy zhurnal*, 5, 37–42. [in Ukrainian].
- [10] Antipenko, L. N., Luc', V. V., Korzhova, A. S., & Vasiuk, S. A. (2016) Razrabotka i validaciya UF-spektrofotometricheskoi metodiki opre-deleniya sul'fata 8-oksikhinolina i 2-merkaptobenzotiazola v lekarst-vennoj forme [Development and validation of UV spectrophotometric method of detection of quinolin-8-ol sulfate and 2-mercaptobenzo-thiazole determination in pharmaceutical dosage form]. *Recept*, 6, 655–657. [in Russian].



Разработка опытно-промышленной технологии получения липосом с иринотеканом

А. В. Стадниченко¹, Ю. М. Краснопольский², Т. Г. Ярних¹

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, ²Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Украина

Цель работы – на основе проведенного эксперимента предложить технологию получения липосомальной формы иринотекана; проанализировать получаемые полупродукты, предложить контрольные точки.

Материалы и методы. Для изготовления липосом использовали липиды производства Lipoid, ФРГ. Холестерин, лимонную кислоту моногидрат, растворители использовали производства фирмы Sigma-Aldrich, США. Липидную пленку получали на роторном испарителе Buchi 210 с вакуумным контроллером при остаточном давлении 0,02 атм. pH контролировали на pH-метре Seven Compact (Mettler Toledo, США). Для гомогенизации использовали метод экструзии при высоком давлении, которую проводили на установке Microfluidiser M-110P (Microfluidics, США). Размер липосом определяли при 20 °C на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Технологию «химического градиента» проводили методом ультрафильтрации на опытно-промышленной установке АСФ-018 (Владисарт, РФ). Уровень инкапсуляции иринотекана в липосомы, концентрацию иринотекана, содержание посторонних примесей контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографах Shimadzu LC-20 (Япония). Процесс лиофилизации производили на оборудовании Quarco (КНР).

Результаты. Технологии получения наноструктурированных препаратов требуют комплексного подхода к разработке. Показан порядок производства липосомальной формы иринотекана, структурирован опыт, полученный при фармацевтической разработке и при внедрении препарата в опытно-промышленное производство. Проанализированы ключевые этапы производства, необходимые точки межоперационного контроля и контроля качества готового лекарственного средства. Рассмотрены отличия лабораторной технологии от технологии, реализуемой в опытно-промышленном масштабе. Реализация представленной технологии заложена на этапе фармацевтической разработки и научно-практически подтверждена рядом проведенных экспериментов. В результате получены серии продукта со стабильными показателями качества при воспроизводимых и контролируемых параметрах технологического процесса.

Выводы. Предложена оригинальная опытно-промышленная технология получения липосомальной формы иринотекана. Стадии технологии проанализированы с точки зрения промышленной реализации, предложены контрольные точки.

Розробка дослідно-промислової технології отримання ліпосом з іринотеканом

О. В. Стадниченко, Ю. М. Краснопольський, Т. Г. Ярних

Мета роботи – на основі експерименту запропонувати технологію одержання ліпосомальної форми іринотекану; проаналізувати напівпродукти, запропонувати контрольні точки.

Матеріали та методи. Для виготовлення ліпосом використовували ліпіди виробництва Lipoid, ФРН. Холестерин, лимонну кислоту моногідрат, розчинники використовували виробництва фірми Sigma-Aldrich, США. Ліпідну плівку отримували на роторному випарнику Buchi 210 з вакуумним контролером при залишковому тиску 0,02 атм. pH контролювали на pH-метрі Seven Compact (Mettler Toledo, США). Для гомогенізації використовували метод екструзії при високому тиску, яку проводили на установці Microfluidiser M-110P (Microfluidics, США). Розмір ліпосом визначали при 20 °C на приладі Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобританія). Технологию «хімічного градієнта» проводили методом ультрафільтрації на дослідно-промисловій установці АСФ-018 (Владисарт, РФ). Рівень інкапсуляції іринотекану в ліпосоми, концентрацію іринотекану, вміст сторонніх домішок контролювали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на хроматографах Shimadzu LC-20 (Японія). Процес ліофілізації здійснювали на обладнанні Quarco (КНР).

Результати. Технології отримання наноструктурованих препаратів потребують комплексного підходу до розробки. Наведено порядок виробництва ліпосомальної форми іринотекану, структуровано досвід, отриманий при фармацевтичній розробці та впровадженні препарату в дослідно-промислове виробництво. Проаналізовано ключові етапи виробництва, необхідні точки міжопераційного контролю і контролю якості готового лікарського засобу. Розглянуто відмінності лабораторної технології від технології, що реалізована в дослідно-промисловому масштабі. Реалізація наведеної технології закладена на етапі фармацевтичної розробки та науково-практично підтверджена низкою експериментів. У результаті отримали серії продукту зі стабільними показниками якості при відтворюваних і контрольованих параметрах технологічного процесу.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133184>

УДК: 615.071: 615.465.1
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133184

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 179–184

Ключевые слова: иринотекан, липосомы, липидный бислой, опытно-промышленная технология, фармацевтический процесс.

E-mail: alstn31124@gmail.com

Надійшла до редакції: 20.02.2018 // Після доопрацювання: 23.02.2018 // Прийнято до друку: 26.02.2018

Висновки. Запропонували оригінальну дослідно-промислову технологію отримання ліпосомальної форми іринотекану. Стадії технології проаналізували в аспекті промислової реалізації, запропонували контрольні точки.

Ключові слова: іринотекан, ліпосоми, ліпідний бішар, дослідно-промислова технологія, фармацевтичний процес.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 179–184

Development of pilot technology for liposomal irinotecan production

O. V. Stadnichenko, Yu. M. Krasnopolskiy, T. G. Yarnykh

Purpose of the study. Based on the experiment to propose technology for obtaining the liposomal form of irinotecan. To analyze the resulting intermediates, suggest control points.

Materials and methods. Lipids manufactured by Lipoid, Germany were used to make liposomes. Cholesterol, citric acid monohydrate, solvents were used by Sigma-Aldrich, USA. The lipid film was produced on a rotary evaporator Buchi 210 with a vacuum controller at a residual pressure of 0.02 atm. The pH was monitored on a pH meter of Seven Compact (Mettler Toledo, USA). For homogenization, a high-pressure extrusion method was used, which was carried out on a Microfluidiser M-110P (Microfluidics, USA). The size of the liposomes was determined at 20 °C on a Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK). The technology of the "chemical gradient" was carried out using the ultrafiltration method at the pilot plant ASF-018 (Vladiart, Russia). The level of encapsulation of irinotecan in liposomes, irinotecan concentration, and impurity content were monitored by high performance liquid chromatography (HPLC) using Shimadzu LC-20 chromatographs (Japan). The lyophilization process was performed on Quarco equipment (PRC).

Results. Technologies of nano-structured drugs obtaining require an integrated approach to development. The article discusses the order of the liposomal form of irinotecan production, the experience gained in the pharmaceutical development and the introduction of the drug into pilot production is structured. The key stages of production, the necessary points for «in process» control, and quality control of the finished medicinal product are analyzed. The differences between the laboratory scale technology and the technology implemented in pilot scale are considered. The implementation of the presented technology was laid down at the stage of pharmaceutical development and scientifically-practically confirmed by a number of conducted experiments. As a result, product series with stable quality indicators were obtained with reproducible and controlled process parameters.

Conclusions. The original experimental-industrial technology of obtaining liposomal form of irinotecan is proposed. The stages of the technology are analyzed from the point of view of industrial implementation, control points are proposed.

Key words: irinotecan, liposomes, lipid bilayer, pilot-industrial technology, pharmaceutic process.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 179–184

Надежная и сбалансированная технология получения лекарственного средства – один из неотъемлемых факторов не только терапевтической эффективности препарата, но и его успеха на фармацевтическом рынке [1].

Технология производства наноструктурированных препаратов, к которым относятся липосомы, является сложной для разработки и воспроизведения [2]. Для преодоления этой проблемы в ходе фармацевтической разработки липосомальных препаратов выполняется большой объем экспериментальных работ, ориентированных на исследование и оптимизацию технологических условий, валидацию процессов, подбор вспомогательных компонентов. Также большую часть исследований занимает разработка и валидация аналитических методик, позволяющих объективно и с заданной точностью контролировать и корректировать технологический процесс.

Липосомы широко применяются как носители препаратов-цитостатиков. Один из ярко выраженных недостатков цитостатических препаратов – высокая токсичность [3]. Липосомальные формы цитостатиков, получающие все большее распространение в клинической практике, обладают уникальными возможностями по снижению токсичности. Это делает разработку лекарственных форм на их основе перспективной с точки зрения терапевтического преимущества и улучшения качества жизни для пациентов [4,5].

Препараты активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) иринотекана и оксалиплатина – современные

терапевтические средства при реализации различных протоколов лечения онкозаболеваний в клинике [6], что делает их значимыми для использования в качестве активных веществ в липосомальной системе доставки.

Опытно-промышленные серии используют на этапе оптимизации технологического процесса, проведения валидации, при официальных исследованиях стабильности, а также для доклинических и клинических испытаний. Размер опытно-промышленной серии должен составлять по меньшей мере 10 % от размера промышленной серии, то есть коэффициент умножения при масштабировании не должен превышать 10 [7]. Опытно-промышленные серии должны использовать оборудование, работающее на тех же физических принципах, что и оборудование, которое планируется использовать для промышленного производства. Также в ходе опытно-промышленного освоения технологии оценивают трудности и критические точки производственного процесса, оборудование и способы, наиболее подходящие для полномасштабной технологии.

Успех изготовления опытно-промышленных серий продукции обеспечивает высокий уровень гарантий того, что в промышленном масштабе будет реализован технологический процесс и получен лекарственный препарат надлежащего качества. Стоит также подчеркнуть, что для начала проведения клинических испытаний необходимо провести изучения стабильности по утвержденной программе [8].

Для достижения надежности технологического процесса наиболее важным является наличие полного набора параметров, которые детально регламентируют все технологические этапы, необходимые для проведения, изготовления, контроля и управления процессом, а также контроль качества продукта на всех стадиях. Набор указанных параметров составляют во время разработки процесса и апробируют на первых, валидационных, сериях препарата [9]. С течением времени и развитием технологии изготовления препарата набор контрольных значений может претерпевать изменения в пространстве проектных параметров оборудования и процесса в целом. Эти изменения отслеживают при помощи фармацевтической системы качества [10]. Применение такого подхода предотвращает бесконтрольное изменение технологии, снижает риски для качества готового продукта и повышает эффективность производства.

Цель работы

На основе эксперимента предложить технологию получения липосомальной формы иринотекана. Проанализировать получаемые полупродукты, предложить контрольные точки.

Материалы и методы исследования

Для изготовления липосом использовали липиды производства Lipoid, ФРГ. Холестерин, лимонную кислоту моногидрат, растворители использовали производства фирмы Sigma-Aldrich, США. Липидную пленку получали на роторном испарителе Buchi 210 с вакуумным контроллером при остаточном давлении 0,02 атм. pH контролировали на pH-метре Seven Compact (Mettler Toledo, США). Для гомогенизации использовали метод экструзии при высоком давлении, которую проводили на установке Microfluidiser M-110P (Microfluidics, США). Размер липосом определяли при 20 °C на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Технологию «химического градиента» проводили методом ультрафильтрации на опытно-промышленной установке АСФ-018 (Владисарт, РФ). Уровень инкапсуляции иринотекана в липосомы, концентрацию иринотекана, содержание посторонних примесей контролировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографах Shimadzu LC-20 (Япония). Процесс лиофилизации производили на оборудовании Quarco (КНР).

Результаты и их обсуждение

В ходе разработки опытно-промышленной технологии получения липосомальной формы иринотекана возникает большой перечень научно-технических неопределенностей, которые требуют изучения и оптимизации. К ним можно отнести исследование состава мембраны, концентрации липидов и их окисляемости в процессе реализации технологии, определение внутреннего объема липосом, оптимизацию системы «химического

градиента» и режима ультрафильтрации, исследование регидратационных характеристик коллоидной системы и ее дзета-потенциала, отработку режимов стерилизующей фильтрации, экструзии и лиофилизации.

На *рис. 1* представлено схематическое изображение технологического процесса получения липосомальной формы иринотекана. В ходе разработки опытно-промышленной технологии проведены исследования основных этапов получения готового продукта. Так, исследование состава липидной мембраны показало, что оптимальным является состав: фосфатидилхолин / холестерин в соотношении 80/20 % массовых и общей концентрацией 20 мг/мл [11,12]. На стадии растворения липидов производится контроль концентрации липидов и полноты их растворения.

Метод экструзии под высоким давлением наиболее приемлемый для промышленного получения липосом с жесткой мембраной, модифицированной холестерином. При использовании установки Microfluidics Microfluidiser M-110P из грубой липидной эмульсии, сформированной при гидратации липидной пленки внутренним буферным раствором (с контролем pH), 7 циклов экструзии при 1500 атм достаточно для получения липосом со средним диаметром 107 нм, поддающихся стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр с диаметром пор 220 нм. Технологический этап проводится под постоянным контролем размеров частиц эмульсии, температуры эмульсии и параметров экструзии.

Получение липосом с высокими показателями инкапсуляции достигается применением технологии «химического градиента» в его модификации «градиент pH». Применение этой технологии обеспечивает более высокие показатели включения иринотекана в липосомы и более низкие значения посторонних примесей в сравнении с технологией, основанной на «градиенте аммония». Ультрафильтрация обеспечивает создание «химического градиента»; при этом, в отличие от лабораторной апробации, используется более производительная ультрафильтрационная установка АСФ-018, позволяющая работать с объемами эмульсий до 5 литров. Отслеживается количество отфильтрованной лимонной кислоты как показатель эффективности ультрафильтрации, pH эмульсии, ее температура и размер частиц. После стадии экструзии необходимо провести фильтрацию эмульсии через фильтр с размерами пор 0,22 мкм.

Загрузка АФИ – стадия, которую возможно перенести на ночную смену, поскольку требуется ориентировочно 12 часов времени инкубации. В конце стадии необходимо контролировать общую концентрацию иринотекана, степень инкапсуляции его в липосомы и размер частиц эмульсии. Дальнейшее добавление раствора криопротектора, профильтрованного через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм, требует проведения контроля концентрации иринотекана, степени инкапсуляции и размера частиц эмульсии.

Этап стерилизующей фильтрации происходит в асептических условиях одновременно с разливом препарата в

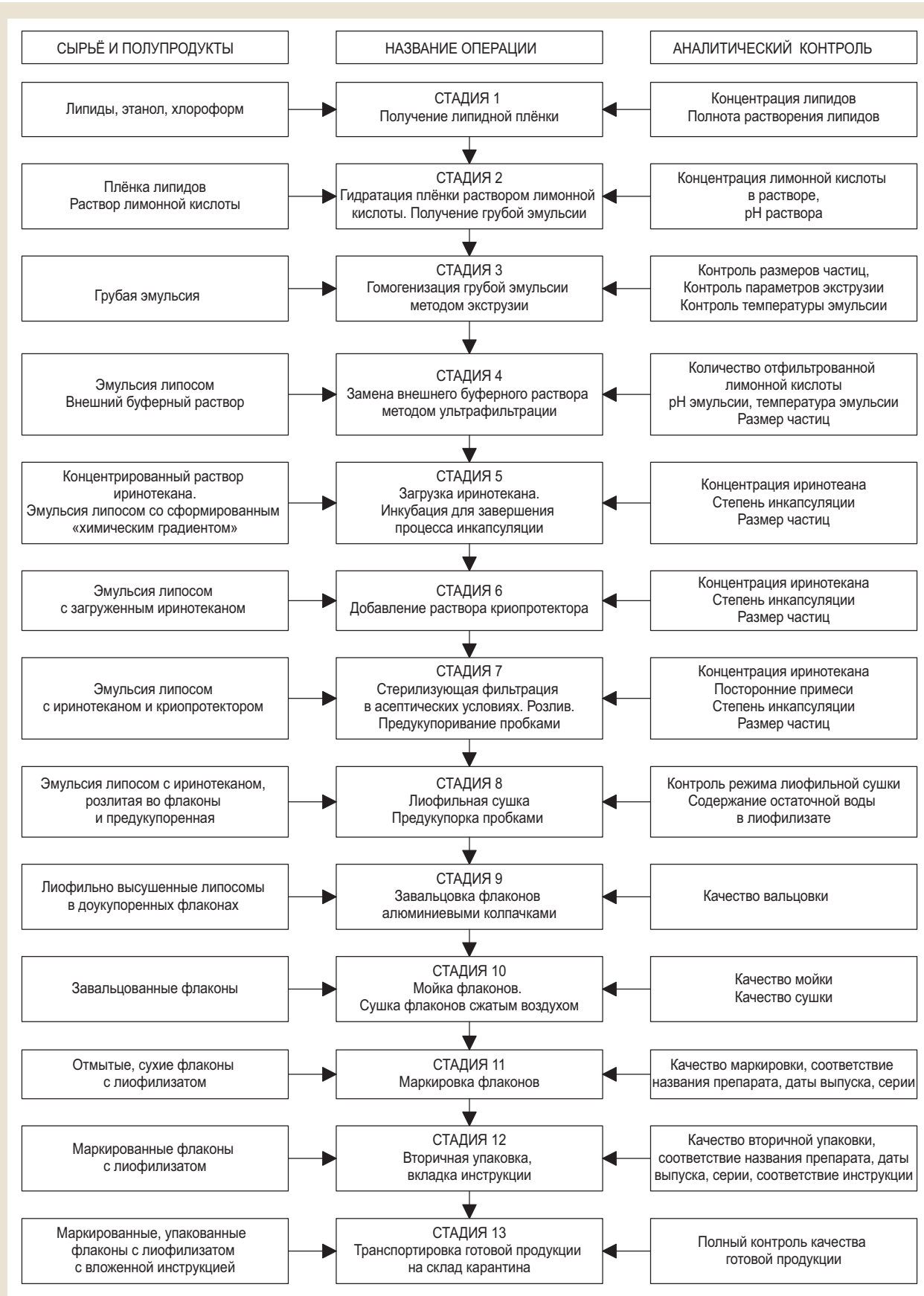


Рис. 1. Схематическое изображение технологического процесса получения липосомальной формы иринотекана.

стерильные флаконы, прошедшие обработку температурой для стерилизации и депирогенизации. На стадии происходит контроль общей концентрации иринотекана, степени инкапсуляции, посторонних примесей и размера частиц. Стоит отметить, что названные стадии требуют большого объема «in process» контроля и использования двух приборов ВЭЖХ, один из которых настроен на анализ в обращенно-фазовом режиме, а второй – в режиме гель-фильтрации.

При получении достаточного объема статистической информации о протекании технологического процесса и значении контрольных точек возможно уменьшение контролей без риска получения продукта, выходящего за рамки спецификаций.

Стадия предукупорки пробками, дальнейшей заморозки и лиофильной сушки требует проведения контроля параметров процесса лиофилизации и финишного определения остаточной воды в лиофилизированной массе.

Дальнейшие этапы стандартные для парентеральных препаратов-цитостатиков: мойка и сушка флаконов, первичная и вторичная упаковки, обеспечение упаковок инструкциями, транспортировка на склад карантина для хранения в надлежащих условиях – требуют контроля мойки-сушки, контроля соответствия маркировки и проведения полного контроля качества согласно спецификации на готовый продукт.

Реализация представленной технологии заложена на этапе фармацевтической разработки и научно-практически подтверждена рядом проведенных экспериментов. В результате получены серии продукта со стабильными показателями качества при воспроизводимых и контролируемых параметрах технологического процесса.

Выводы

1. Предложена оригинальная опытно-промышленная технология получения липосомальной формы иринотекана.

2. Стадии технологии проанализированы с точки зрения промышленной реализации, предложены контрольные точки.

Перспективы дальнейших исследований. Разработанная технология применима для получения липосомальной формы иринотекана для клинических испытаний и может служить базисом в процессе трансфера – масштабирования в промышленные условия. Технология позволяет получать стабильно высококачественный препарат, имеющий терапевтические преимущества перед существующими на рынке.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Стадниченко А. В., канд. фарм. наук, докторант каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Краснопольский Ю. М., д-р фарм. наук, профессор, Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Украина.

Ярных Т. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Відомості про авторів:

Стадніченко О. В., канд. фарм. наук, докторант каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Краснопольський Ю. М., д-р фарм. наук, професор, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Україна.

Ярных Т. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Information about authors:

Stadnichenko O. V., PhD, Doctoral Student of the Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Krasnopolsky Yu. M., Dr.hab, Professor, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine.

Yarnyk T. G., Dr.hab, Professor, Head of the Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Florence A.T. Physicochemical Principles of Pharmacy / A.T. Florence, D. Attwood // *Manufacture, Formulation and Clinical Use*. – London: Pharmaceutical Press, 2015. – С. 664.
- [2] Rai M. Nanotechnology Applied To Pharmaceutical Technology / M. Rai, C.A. Santos // Springer. – 2017. – P. 386.
- [3] Life-Threatening Irinotecan-Induced Toxicity in an Adult Patient with Alveolar Rhabdomyosarcoma: The Role of a UGT1A1 Polymorphism / A. Jannin, B. Hennart, A. Adenis, et. al. // *Case Reports in Oncological Medicine*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 3.
- [4] Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review / U. Bulbake, S. Doppalapudi, N. Kommineni, et. al. // *Pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 9. – Issue 2. – P. 12.
- [5] Alavi M. Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems / M. Alavi, N. Karimi, M. Safaei // *Adv Pharm Bull*. – 2017. – Vol. 7. – Issue 1. – P. 3–9.
- [6] Capecitabine, oxaliplatin and irinotecan in combination, with bevacizumab (COI-B regimen) as first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. An Italian Trials of Medical Oncology phase II study / M.D. Bartolomeo, A. Ciarlo, A. Bertolini et al. // *European Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 51. – P. 473–481.
- [7] Guideline on process validation for finished products -information and data to be provided in regulatory submissions. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012–Rev1. Corr.1. 2016. 15 p.
- [8] Formulation, stability testing, and analytical characterization of melatonin-based preparation for clinical trial / S. Filali, C. Bergamelli, M.L. Tall, et al. // *Journal of Pharmaceutical Analysis*. – 2017. – Vol. 7. – Issue 4. – P. 237–243.
- [9] Береговых В.В. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства / В.В. Береговых, О.Р. Спицкий // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2013. – №2. – С. 49–57.
- [10] Hiob M. Pharma Change Control. Strategies for Successful Company-Wide Implementation / M. Hiob, T.L. Peither // *Washington Business Information Inc*. – 2013. – 55 p.
- [11] Стадніченко О.В. Дослідження складу ліпідної мембрани при створенні ліпосом з іринотеканом / О.В. Стадніченко, Ю.М. Краснопольський, Т.Г. Ярных // *Фармацевтичний часопис*. – 2017. – №1. – С. 22–27.
- [12] Стадниченко А.В. Вплив концентрації ліпідів на ступінь інкапсуляції та розмір часток при розробці ліпосомальної форми іринотекану / А.В. Стадниченко, Ю.М. Краснопольський, Т.Г. Ярных // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2017. – Т. 10. – №1(23). – С. 37–41.

References

- [1] Florence, A. T., & Attwood, D. (2015) *Physicochemical Principles of Pharmacy. Manufacture, Formulation and Clinical Use*. London, Pharmaceutical Press.
- [2] Rai, M., & Santos, C. A. (2017) *Nanotechnology Applied To Pharmaceutical Technology*. Springer. doi: 10.1007/978-3-319-70299-5.

- [3] Jannin, A., Hennart, B., Adenis, A., Chauffert, B., & Penel, N. (2017) Life-Threatening Irinotecan-Induced Toxicity in an Adult Patient with Alveolar Rhabdomyosarcoma: The Role of a UGT1A1 Polymorphism. *Case Reports in Oncological Medicine*, 2017, 3. doi: 10.1155/2017/2683478.
- [4] Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017) Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12. doi: 10.3390/pharmaceutics9020012.
- [5] Alavi, M., Karimi, N., & Safaei, M. (2017) Application of Various Types of Liposomes in Drug Delivery Systems. *Adv Pharm Bull*, 7(1), 3–9. doi: 10.15171/apb.2017.002.
- [6] Bartolomeo, M. D., Ciarlo, A., Bertolini, A., Barni, S., Verusio, C., Aitini, E., et al. (2015) Capecitabine, oxaliplatin and irinotecan in combination, with bevacizumab (COI-B regimen) as first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. An Italian Trials of Medical Oncology phase II study. *European Journal of Cancer*, 51, 473–481. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.020.
- [7] (2016) Guideline on process validation for finished products -information and data to be provided in regulatory submissions. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012–Rev1. Corr.1. 15 p.
- [8] Filali, S., Bergamelli, C., Tall, M. L., Salmona, D., Laleyea, D., Dhelensa, C., et al. (2017) Formulation, stability testing, and analytical characterization of melatonin-based preparation for clinical trial. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(4), 237–243. doi: 10.1016/j.jpha.2017.04.001.
- [9] Beregovykh, V. V., & Spitskiy, O. R. (2013) Perenos tekhnologij pri sozdanii proizvodstva lekarstvennogo sredstva [Technology Transfer to the Facility for Production of Medicines]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskikh nauk*, 12, 49–57. [in Russian].
- [10] Hiob, M., & Peither, T. L. (2013) *Pharma Change Control. Strategies for Successful Company-Wide Implementation*. Washington Business Information Inc.
- [11] Stadnichenko, O. V., Krasnopolsky, Y. M., & Yarnih, T. G. (2017) Doslidzhennia skladu lipidnoi membrany pry stvorenni liposom z irynotekanom [Research of the lipid membrane composition during liposomal irinotecan creation]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 22–27. [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2017.1.7557.
- [12] Stadnichenko, A. V., Krasnopolsky, Yu. M., & Yarnykh, T. G. (2017) Vplyv kontsentratsii lipidiv na stupin inkapsulatsii ta rozmir chastok pry rozrobttsi liposomalnoi formy irynotekanu [Influence of lipid concentration on encapsulation and particle size in the development of liposomal irinotecan]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10, 1(23), 37–41. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93448.



Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв

Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака, І. Л. Кечин

Запорізький державний медичний університет, Україна

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної антиагрегації належить клопідогрелю, який разом із потужним полівалентним антиагрегантним ефектом на тромбоцити знижує рівень тригліцеридів та оптимізує інші показники ліпідограми.

На фармацевтичному ринку України клопідогрель наявний у формі пігулок, що покриті оболонкою, вітчизняного та імпортованого походження.

Альтернативою пероральному використанню клопідогрелю є ректальний шлях його введення, що дає змогу шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта.

На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету здійснюють дослідження з розроблення складу, технології ректальної лікарської форми клопідогрелю для запобігання атеротромботичних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда, гострим коронарним синдромом, ішемічним інсультом, оклюзійною хворобою периферичних артерій. У результаті біофармацевтичних досліджень встановили, що оптимальне вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин основа-носії (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) + ПАВ (твін-80)

Мета роботи – наукове обґрунтування концентрації ПАВ (твіну-80) у ректальній лікарській формі клопідогрелю.

Матеріали та методи. Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАВ (твіну-80) – 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 % і 5,0 % від маси лікарського засобу, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії. Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАВ у супозиторіях виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

Як параметр оптимізації використали вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв – перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $37,0 \pm 0,5$ °С через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комітками Франца (виробник «Permegear, Inc.», США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, обрали спирт метиловий. Концентрацію клопідогрелю, що вивільнився через 30 хвилин, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі UV-2600 (виробник «Shimadzu Corp.», Японія).

Результати. Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації ПАВ (твіну-80) на вивільнення клопідогрелю із супозиторієвих композицій. Перевірка розходження середніх значень результатів вивільнення клопідогрелю за допомогою множинного рангового критерію Дункана показала, що збільшення концентрації твіну-80 у супозиторіях ректальних із клопідогрелем понад 2 % не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

Висновки. У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв із клопідогрелем встановили, що концентрація ПАВ (твіну-80) статистично значущо впливає на його вивільнення з цієї ректальної лікарської форми. Виявили, що 2 % концентрація твіну-80 забезпечує оптимальний рівень вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

Изучение влияния концентрации поверхностно-активных веществ на высвобождение клопидогреля из ректальных супозиторий

Е. А. Редькина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель, который наряду с мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты снижает уровень триглицеридов и оптимизирует другие показатели липидограммы. На фармацевтическом рынке Украины 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 веще-

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133214>

УДК: 543.615.273:615.454.2
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133214

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 185–189

Ключові слова: клопідогрель, супозиторії, поверхнево-активні речовини, вивільнення.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 06.03.2018 // Після доопрацювання: 16.04.2018 // Прийнято до друку: 23.04.2018

ства снизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента.

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета проводят исследования по разработке состава и технологии ректальной лекарственной формы клопидогреля для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, окклюзионной болезнью периферических артерий. В результате биофармацевтических исследований установлено, что оптимальное высвобождение клопидогреля из ректальных суппозиториях обеспечивает комбинация вспомогательных веществ основа-носитель (смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1) + ПАВ (твина-80).

Цель работы – научное обоснование концентрации ПАВ (твина-80) в ректальной лекарственной форме клопидогреля.

Материалы и методы. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко–Креспи. Концентрация ПАВ (твина-80) составляла 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 % и 5,0 % от массы лекарственного средства, содержание клопидогреля – 0,075 г в каждом суппозитории. Исследования по научному обоснованию концентрации ПАВ в суппозиториях проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. В качестве параметра оптимизации выбрали высвобождение клопидогреля из суппозиториях как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение клопидогреля из суппозиториях изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель «Permegear, Inc», США). Диализной средой с учетом растворимости клопидогреля выбран спирт метиловый. Концентрацию клопидогреля, высвободившегося через 30 минут, устанавливали спектрофотометрически на спектрофотометре UV-2600 (производитель «Shimadzu Corp», Япония).

Результаты. Дисперсионный анализ результатов показал значимое влияние концентрации ПАВ (твина-80) на высвобождение клопидогреля из суппозиторных композиций. Проверка различия средних значений результатов высвобождения клопидогреля с помощью множественного рангового критерия Дункана показала, что увеличение концентрации твина-80 в суппозиториях ректальных с клопидогрелем выше 2 % не приводит к увеличению степени его высвобождения из лекарственной формы.

Выводы. В результате биофармацевтического изучения суппозиториях с клопидогрелем установлено, что концентрация ПАВ (твина-80) статистически значимо влияет на его высвобождение из данной ректальной лекарственной формы. Отмечено, что 2 % концентрация твина-80 обеспечивает оптимальный уровень высвобождения клопидогреля из ректальных суппозиториях.

Ключевые слова: клопидогрель, суппозитории, поверхностно-активные вещества, высвобождение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 185–189

Study of influence of surface-active substances concentration on clopidogrel releasing from the rectal suppository

Ye. A. Redkina, V. V. Gladyshev, B. S. Burlaka, I. L. Kechin

During the last years clopidogrel which together with strong polyvalent antiaggregatory action on platelets decreases the level of triglycerides and optimizes other indexes of lipidogram has ranked the leading place from the medications with antiplatelet mechanism. In the Ukrainian pharmaceutical market clopidogrel is presented in form of domestic and imported film-coated tablets. Alternative to oral administration of clopidogrel is rectal route which thanks to increasing of medical substance bioavailability allows to decrease the active ingredient dose and minimize the risks of unwanted side effects in the organism.

At the Medicinal Preparations Technology Department of Zaporizhzhia State Medical University the research of composition development and technology of clopidogrel rectal dosage form for prevention of atherothromboses for the patients with myocardial infarction, acute coronary syndrome, ischemic stroke, occlusive arterial disease. As a result of biopharmaceutical investigations it was established that combination of excipients – the base (mixture of polyethyloxydes with molecular weight 1500 and 400 in ratio 9:1) and surface-active substance (twin-80) provides optimal releasing of clopidogrel from the rectal suppository.

The aim of this work is scientific substantiation of surface-active substance (twin-80) concentration in rectal dosage form with clopidogrel.

Materials and methods. Suppositories were made by the fusion method using the forms from the Franco–Krespi semi-automatic device. Concentration of surfactant (twin-80) was 0.5 %, 1 %, 2 %, 3 % and 5 % of drug mass, clopidogrel content was 0.075 g in each suppository. As a parameter of optimization a clopidogrel releasing from suppository compositions was chosen as a first stage of bioavailability study. Clopidogrel releasing from the suppository was studied using the equilibrium dialysis method by Krivchinsky at 37 ± 0.5 °C temperature through the semipermeable membrane – cellophane film “Kuprofan” in a station with Franz diffusion cells (producer is “Permegear, Inc”, USA). As a dialysis medium taking into account clopidogrel solubility methyl alcohol was chosen. Concentration of clopidogrel released after 30 min was determined by the spectrophotometric method using the spectrophotometer UV – 2600 (producer is “Shimadzu Corp”, Japan).

Results. Analysis of variance showed significant influence of surfactant (twin-80) concentration on the clopidogrel releasing from the suppository compositions. Verification of average results of clopidogrel releasing by the Duncan’s multiple rank test showed that increasing of twin-80 concentration in rectal suppository with clopidogrel more than 2 % doesn’t lead to increasing of its releasing from the dosage form.

Conclusions. As a result of carried out biopharmaceutical study of clopidogrel suppository it was determined that surfactant (twin-80) concentration has a statistically significant influence on its releasing from the dosage form. It was found out that 2 % concentration of twin-80 provides with the optimal level of clopidogrel releasing from the rectal suppository.

Key words: suppositories, surface-active agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 185–189

Упродовж останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної агрегації посідає клопідогрель. Він належить до фармакологічної групи антагоністів аденозинових рецепторів, що пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ зі специфічними рецепторами. Клопідогрель має потужний полівалентний антиагрегантний ефект на тромбоцити. Застосування клопідогрелю призводить також до вірогідного зниження рівня тригліцеридів та оптимізації інших показників ліпідограма [1].

На фармацевтичному ринку України нині клопідогрель представлений у формі пігулок, покритих оболонкою, вітчизняного та імпортного походження [2].

Альтернативою пероральному використанню клопідогрелю є ректальний шлях його введення, що дає змогу внаслідок підвищення біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта [3].

На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету здійснюють дослідження з розроблення складу та технології ректальної лікарської форми клопідогрелю для запобігання атеротромботичних подій у пацієнтів з інфарктом міокарда, гострим коронарним синдромом, ішемічним інсультом, оклюзійною хворобою периферичних артерій.

У результаті біофармацевтичних досліджень встановили, що оптимальне вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин основа-носії (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1) + ПАВ (твін-80) [4].

Мета роботи

Наукове обґрунтування концентрації ПАВ (твін-80) у ректальній лікарській формі клопідогрелю.

Матеріали і методи дослідження

Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАВ (твін-80) становила 0,5 %, 1,0 %, 2,0 %, 3,0 % і 5,0 % від маси лікарського засобу, вміст клопідогрелю – 0,075 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАВ у супозиторіях виконали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [5]. Як параметр оптимізації обрали вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв – перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським [6] при температурі $37,0 \pm 0,5$ °C через целюфанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комітками Франца (виробник «Permegear, Inc.», США) в умовах фармакотехнологічної лабораторії кафедри технології ліків ЗДМУ. Стабільність температури забезпечували за допомогою циркуляційного занурюваного термостата «Haake SC 100», США. Як діалізне середовище, враховуючи розчинність клопідогрелю, обрали спирт метиловий [7]. Концентрацію клопідогрелю, що вивільнився через 30 хвилин, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі UV-2600 (виробник «Shimadzu Corp.», Японія) [8].

Результати та їх обговорення

Матриця планування й результати визначення концентрації клопідогрелю, що вивільнився з супозиторіїв із різним вмістом ПАВ (твін-80) через 30 хвилин, наведені в таблиці 1.

У таблиці 2 наведений дисперсійний аналіз результатів.

Дисперсійний аналіз результатів показав значущий вплив концентрації ПАВ (твін-80) на вивільнення клопідогрелю.

Таблиця 1. Матриця планування та результати визначення вивільнення клопідогрелю (%) із супозиторіїв ректальних

№ з/п	Концентрація твін-80 в супозиторіях, % (фактор А)	Номери випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	39,1	40,6	39,1	118,8	39,6
2	1	40,6	42,2	40,6	123,4	41,1
3	2	48,4	50,0	50,0	148,4	49,5
4	3	46,9	45,3	45,3	137,5	45,8
5	5	45,3	43,8	43,8	132,9	44,3

Таблиця 2. Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення клопідогрелю із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації ПАВ (твін-80)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Вид основи-носія	4	182,67	45,67	56,38	3,5
Помилка	10	8,12	0,81	–	–
Загальна сума	14	190,79	–	–	–

лю з супозиторних композицій ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). Перевірили розходження середніх значень результатів вивільнення клопідогрелю за допомогою множинного рангового критерію Дункана [5]. Встановили, що за впливом концентрації твіну-80 на інтенсивність вивільнення клопідогрелю з супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в ряд переваги:

$2,0 \% > 3,0 \% > 5,0 \% (1,0 \% > 0,5 \% (1,0 \%))$

Результати досліджень показують, що збільшення концентрації твіну-80 у супозиторіях ректальних із клопідогрелем понад 2 % не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

Наведені дані вказують на доцільність введення у склад ректальних супозиторіїв клопідогрелю 2 % твіну-80, внаслідок чого цю концентрація ПАР обрали для наступного вивчення.

Висновки

1. У результаті біофармацевтичного вивчення супозиторіїв із клопідогрелем встановили, що концентрація ПАР (твіну-80) статистично значущо впливає на його вивільнення з цієї ректальної лікарської форми.

2. Виявили, що 2 % концентрація твіну-80 забезпечує оптимальний рівень вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв.

Перспективи подальших досліджень. Результати вказують на необхідність оцінювання структурно-механічних характеристик супозиторної маси з клопідогрелем на поліетиленоксидній основі з додаванням 2 % твіну-80.

Фінансування:

Дослідження виконали відповідно до ініціативної НДР «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних і реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм з речовинами різної фармакологічної дії» (№ держреєстрації 0112U005635), 2012 рік.

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.

Гладішев 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.

Кечин І. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Редькіна 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.

Кечин И. Л., д-р мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 1, 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.

Kechin I. L., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] 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.
- [2] Компендиум 2015 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. –К. : Морион, 2015. – 2573 с.
- [3] Орлова Т.В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы / Т.В. Орлова // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – №1. – С. 126–133.
- [4] Редькіна Е.А. О влиянии вида носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость клопидогреля из суппозитория / Е.А. Редькіна, С.А. Гладышева, Б.С. Бурлака // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали III Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 14–15 листопада 2017 р.). –Х. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 241–242.
- [5] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська. –Тернопіль : ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [6] 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.
- [7] Редькіна Є. Вивчення фармакотехнологічних характеристик клопідогрелю / Є. Редькіна, А. Цурпал // XXI Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених (м. Тернопіль, 25–27 квітня 2017 р.). – Тернопіль, 2017. – С. 235.
- [8] 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] 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]. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*, 7(123), 120–126. [in Russian]. doi.org/10.15829/1560-4071-2015-7-120-126.
- [2] Kovalenko, V. N. (Ed.) (2015) *Kompendum 2015 – lekarstvennyye preparaty* [Compendium 2015 are medicinal preparations]. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
- [3] Orlova, T. V. (2014) Sovremennyye rektal'nye, vaginal'nye i uretral'nye lekarstvennyye formy [Modern rectal, vaginal and urethral medicinal forms]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmaciya*, 1, 126–133. [in Russian].
- [4] Red'kina, Ye. A., Gladysheva, S. A., & Burlaka, B. S. (2017) O vliyaniy vida nosatelya i poverkhnostno-aktivnykh veshhestv na vysvobozhdaemost' klopidogrelya iz suppozitoriev [About influence of type of transmitter and surface-active substances on releasing clopidogrel from suppository]. *Tekhnologichni ta biofarmatsyevtychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii* Proceedings of the 3rd Scientific and Practical Internet Conference, (P. 241–242). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [5] Hroshovy, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008) *Matematychnye 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].*
- [6] Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., & Pukhal'skaya, I. A. (2014) Vliyanie vspomogatel'nykh veshchestv na vysvobozhdayemost' diltiazema iz rektal'nykh suppozitoriyev [Influence of excipients on releasing of diltiazem from rectal suppositories]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*, 27, 18(189), 234–237. [in Russian].
- [7] Redkina, Ye. A., & Tsurpal, A. (2017) Vyvchennia farmakotekhnologichnykh kharakterystyk klopidogreliu [Study of pharmacotechnological descriptions of clopidogrel]. *XXI Mizhnarodnyi medychnyi konhres studentiv ta molodykh vchenykh*. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [8] 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. doi: 10.14748/ssp.v3i2.170.



Варіабельність серцевого ритму в пацієнтів із регресією лімфопрولیферативних захворювань

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначення варіабельності серцевого ритму в пацієнтів із регресією лімфопрولیферативних захворювань, оцінювання залежності варіабельності серцевого ритму від виникнення кардіоваскулярних подій у хворих протягом 3 років після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.

Матеріали та методи. У дослідження залучені 376 пацієнтів: 156 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ), 82 хворих на неходжкінські лімфоми (НХЛ), 35 хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ), 89 хворих на множинну мієлому (ММ). Добовий моніторинг електрокардіограми виконали за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна). Під час аналізу варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри.

Результати. Середні значення SDNN у хворих на ХЛЛ, НХЛ, ММ як вдень ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0005$ відповідно), так і вночі ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ відповідно) були статистично нижчими порівняно з контрольною групою. Середні значення RMSDD у хворих на ХЛЛ і ММ вдень ($p = 0,016$, $p = 0,032$ відповідно) і вночі ($p = 0,002$, $p = 0,011$ відповідно) були нижчими порівняно з контрольною групою. В усіх групах хворих значення LF було суттєво вищим контрольної групи як удень, так і вночі. Порівняно з контрольною групою значення HF були нижчими у хворих на ХЛЛ і НХЛ. Хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію поділили на групи залежно від виникнення протягом 3 років кардіоваскулярних подій. У 81 (51,9 %) пацієнта зафіксували 397 подій: 11 смертей, що пов'язані з кардіоваскулярною патологією, 218 кардіальних аритмій, 33 кардіальні ішемічні події, 9 інсультів, 64 випадки хронічної серцевої недостатності, 62 госпіталізації, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. 29 хворих померли з причин, які не пов'язані з серцево-судинною патологією.

Через 3 роки спостереження у групах із кардіоваскулярними подіями виявили статистично значущі розбіжності з показниками як на момент залучення в дослідження (SDNN_d ($58,90 \pm 90,23$ мс та $22,01 \pm 15,15$ мс; $p < 0,001$), LF_d ($193,33 \pm 120,24$ мс² та $111,99 \pm 95,05$ мс²; $p = 0,003$), LF_n ($240,14 \pm 117,52$ мс² та $178,53 \pm 173,27$ мс²; $p = 0,035$), HF_d ($132,75 \pm 110,06$ мс² та $85,69 \pm 42,31$ мс²; $p = 0,031$), HF_n ($224,61 \pm 123,02$ мс² та $104,38 \pm 79,38$ мс²; $p < 0,001$)), так і з показниками групи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження (SDNN_d ($22,01 \pm 15,15$ мс та $40,19 \pm 69,11$ мс; $p = 0,038$), SDNN_n ($30,36 \pm 28,21$ мс та $55,71 \pm 79,64$ мс; $p = 0,02$), LF_d ($111,99 \pm 95,05$ мс² та $196,08 \pm 157,05$ мс²; $p = 0,002$), LF_n ($178,53 \pm 173,27$ мс² та $266,18 \pm 176,40$ мс²; $p = 0,036$), LF_d/HF_d ($1,57 \pm 1,48$ та $2,40 \pm 2,00$; $p = 0,024$)). Під час регресійного аналізу за методом Кокса визначили, що найбільш вагомими предикторами кардіоваскулярних подій були SDNNd (відношення шансів [ВШ] = 1,08; 95 % довірчий інтервал [ДІ] = 1,02–1,11; $p = 0,014$), LF_n (ВШ = 1,03; 95 % ДІ = 1,01–1,06; $p = 0,044$), HF_n (ВШ = 1,03; 95 % ДІ = 1,01–1,05; $p = 0,014$) та відношення LF_d/HF_n (ВШ = 1,04; 95 % ДІ = 1,02–1,08; $p = 0,012$).

Висновки. У пацієнтів після лікування лімфопрولیферативних захворювань суттєво змінюється варіабельність серцевого ритму, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції та збільшення еферентної вагусної активності. У пацієнтів через 3 роки після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії виявили порушення варіабельності серцевого ритму, що були пов'язані з виникненням кардіоваскулярних подій.

Варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з регресією лімфопрولیферативних захворювань

Б. Б. Самура

Цель работы – определение вариабельности сердечного ритма у пациентов с регрессией лимфопрولیферативных заболеваний, оценка зависимости вариабельности сердечного ритма от возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов на протяжении 3 лет после регрессии хронической лимфоцитарной лейкемии.

Материалы и методы. В исследование включены 376 больных: 156 пациентов хронической лимфоцитарной лейкемией, 82 пациента с неходжкинскими лимфомами, 35 пациентов с лимфомой Ходжкина, 89 пациентов с множественной миеломой. Суточный мониторинг электрокардиограммы проводили с помощью портативной системы «Кардиосенс» (Украина). При анализе вариабельности сердечного ритма использовали временные и спектральные параметры.

Результаты. Средние значения SDNN у пациентов с ХЛЛ, НХЛ, ММ как днем ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0005$ соответственно), так и ночью ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ соответственно) были статистически ниже в сравнении с контрольной группой. Средние

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133512>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133512

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 190–196

Ключові слова: серцевий ритм, лімфопрولیферативні захворювання, прогноз.

E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 02.04.2018 // Після доопрацювання: 17.04.2018 // Прийнято до друку: 24.04.2018

значення RMSDD у больних с ХЛЛ і ММ днем ($p = 0,016$, $p = 0,032$ відповідно) і ночью ($p = 0,002$, $p = 0,011$ відповідно) були статистично нижче в порівнянні з контрольною групою. Во всіх групах пацієнтів значення LF було значущо вище контрольної групи як днем, так і ночью. В порівнянні з контрольною групою значення HF були значущо нижче у больних ХЛЛ і НХЛ. Пацієнтів з хронічної лімфоцитарної лейкоїї поділили на групи в залежності від виниклих на протязі 3 років кардіоваскулярних подій. У 81 (51,9%) пацієнта зафіксували 397 подій: 11 смертей, пов'язаних з кардіоваскулярною патологією, 218 кардіальних аритмій, 33 кардіальні ішемічні події, 9 інсультів, 64 випадки хронічної серцевої недостатності, 62 госпіталізації, пов'язаних з кардіоваскулярними причинами. 29 пацієнтів умерли із-за причин, не пов'язаних з серцево-судинною патологією.

Через 3 роки спостереження в групах з кардіоваскулярними подіями виявили статистично значущі відмінності з показателями як на момент включення в дослідження (SDNNd ($58,90 \pm 90,23$ мс і $22,01 \pm 15,15$ мс; $p < 0,001$), LFd ($193,33 \pm 120,24$ мс² і $111,99 \pm 95,05$ мс²; $p = 0,003$), LFn ($240,14 \pm 117,52$ мс² і $178,53 \pm 173,27$ мс²; $p = 0,035$), HFd ($132,75 \pm 110,06$ мс² і $85,69 \pm 42,31$ мс²; $p = 0,031$), HFn ($224,61 \pm 123,02$ мс² і $104,38 \pm 79,38$ мс²; $p < 0,001$)), так і з показателями групи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження (SDNNd ($22,01 \pm 15,15$ мс і $40,19 \pm 69,11$ мс; $p = 0,038$), SDNNn ($30,36 \pm 28,21$ мс і $55,71 \pm 79,64$ мс; $p = 0,02$), LFd ($111,99 \pm 95,05$ мс² і $196,08 \pm 157,05$ мс²; $p = 0,002$), LFn ($178,53 \pm 173,27$ мс² і $266,18 \pm 176,40$ мс²; $p = 0,036$), LFd/HFd ($1,57 \pm 1,48$ і $2,40 \pm 2,00$; $p = 0,024$)). При проведенні регресійного аналізу методом Кокса встановили, що найбільш важливими предикторами кардіоваскулярних подій були SDNNd (відношення шансів [ОШ] = 1,08; 95% довірливий інтервал [ДИ] = 1,02–1,11; $p = 0,014$), LFn (ОШ = 1,03; 95% ДИ = 1,01–1,06; $p = 0,044$), HFn (ОШ = 1,03; 95% ДИ = 1,01–1,05; $p = 0,014$) і відношення LFd/HFn (ОШ = 1,04; 95% ДИ = 1,02–1,08; $p = 0,012$).

Висновки. У пацієнтів після лікування лімфопрولیферативних захворювань суттєво змінюється варіабельність серцевого ритму, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатического звена системи регуляції і збільшення еферентної вагусної активності. У пацієнтів через 3 роки після регресії хронічної лімфоцитарної лейкоїї при часовому і спектральному аналізі відзначено порушення варіабельності серцевого ритму, пов'язані з виникненням кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: серцевий ритм, лімфопрولیферативні захворювання, прогноз.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 190–196

Heart rate variability in patients with lymphoproliferative diseases in remission

B. B. Samura

Aim: to evaluate the heart rate variability in patients with regression of different lymphoproliferative diseases, to assess the heart rate variability depending on appearance of cardiovascular events during 3 years after reaching regression of chronic lymphocytic leukemia.

Methods. 376 patients with full or partial remission of lymphoproliferative diseases (156 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), 82 patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL), 35 patients with Hodgkin lymphoma (HL), 89 patients with multiple myeloma (MM)) were enrolled in the study. All patients and control subjects underwent 24-hour Holter monitoring ("Cardiosense", Ukraine), with continuous time-dependent and spectral analysis of heart rate variability.

Results. SDNN as at day ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P = 0.0005$) as at night ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$) was significantly lower in patients with CLL, NHL, MM than in controls, and RMSDD findings were similar for CLL and MM at day ($P = 0.016$, $p=0.032$) and at night ($P = 0.002$, $P = 0.011$). The LF values of all groups of patients were significantly lower than those of controls, and HF values of patients with CLL ($P = 0.043$) and HNL ($P = 0.04$) were lower. 397 cumulative clinical events occurred in 45 patients with CLL (51.9%) within the follow-up, with their distribution being as follows: 11 deaths, 218 cardiac arrhythmias, 33 cardiac ischemic events, 9 strokes, 64 chronic heart failures and 62 hospital admissions for cardiovascular reasons. There were 29 non-cardiovascular deaths.

There were some differences in the heart rate variability values in the group with cardiovascular events at follow-up visit as with values at baseline (SDNN_d (58.90 ± 90.23 ms та 22.01 ± 15.15 ms; $P < 0.001$), LF_d (193.33 ± 120.24 ms² та 111.99 ± 95.05 ms²; $P = 0.003$), LFn (240.14 ± 117.52 ms² та 178.53 ± 173.27 ms²; $P = 0.035$), HF_d (132.75 ± 110.06 ms² та 85.69 ± 42.31 ms²; $P = 0.031$), HFn (224.61 ± 123.02 ms² та 104.38 ± 79.38 ms²; $P < 0.001$)) from the values of the group without cardiovascular events at follow-up (SDNN_d (22.01 ± 15.15 ms та 40.19 ± 69.11 ms; $P = 0.038$), SDNN_n (30.36 ± 28.21 ms та 55.71 ± 79.64 ms; $P = 0.02$), LF_d (111.99 ± 95.05 ms² та 196.08 ± 157.05 ms²; $P = 0.002$), LFn (178.53 ± 173.27 ms² та 266.18 ± 176.40 ms²; $P = 0.036$), LFn/HFn (1.57 ± 1.48 та 2.40 ± 2.00 ; $P = 0.024$)). In Cox regression models, the most powerful predictors of cardiovascular events in patients with lymphoproliferative disorders were SDNNd, LFn, HFn, and LFd/HFn.

Conclusion. Heart rate variability changes in patients with regression of lymphoproliferative diseases, which may be due to depression of sympathetic activity and activation of parasympathetic activity. In patients with regression of chronic lymphocytic leukemia continuous time-dependent and spectral analysis of heart rate variability may provide additional value in the risk of cardiovascular events.

Key words: heart rate variability, lymphoproliferative diseases, prognosis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 190–196

Хронічні лімфопрولیферативні захворювання – найбільш поширена група серед усіх онкогематологічних патологій дорослого населення, частка їх у розвинутих країнах Європи сягає 30–35%. За сучасними класифікаціями, до цієї групи належать хронічна лімфоцитарна лейкоїї,

множинна мієлома, лімфома Ходжкіна й неходжкінські лімфоми [1].

В останні роки досягнуті певні успіхи в лікуванні захворювань цієї групи. Сучасні ліки дають змогу поліпшити загальну та безрецидивну виживаність пацієнтів,

але доволі часто цього досягають на тлі виникнення кардіоваскулярних подій, збільшення кардіоваскулярної смертності [4].

Перебіг лімфопроліферативних захворювань асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій. Традиційні фактори ризику: вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – роблять свій внесок у порушення функції серцево-судинної системи. Крім того, периваскулярна інфільтрація лейкоцитарними клітинами, пошкодження ендотелію внаслідок впливу специфічного лікування, похилий вік є складовими ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією.

Тому скринінг пацієнтів і моніторинг кардіоваскулярної функції після досягнення регресії, адекватне лікування кардіоваскулярних побічних ефектів є важливою проблемою надання медичної допомоги хворим на лімфопроліферативні захворювання.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є неінвазивним методом оцінювання автономної активності серця. Варіабельність серцевого ритму може змінюватися під час фізичних навантажень, стресу, а також при респіраторних і метаболічних розладах, при хіміотерапії. Продемонстрували міцний зв'язок між підвищенням активності симпатичної системи, пригніченням парасимпатичної системи та тенденцією до фатальних аритмій [3].

Аналіз варіабельності серцевого ритму дає змогу оцінити баланс між симпатичною та парасимпатичною активністю. Підвищення симпатичної активності може бути причиною тяжких аритмій і раптової смерті, тому варіабельність серцевого ритму має велике значення для оцінювання фатальних і небезпечних аритмій [6]. Визначення варіабельності серцевого ритму стало одним з інтегральних компонентів оцінювання автономної нервової системи при різних порушеннях серцево-судинної системи. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, навіть при збереженій фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), мають зниження спонтанної варіабельності серцевого ритму [5]. Зниження варіабельності серцевого ритму є незалежним маркером ризику загальної смерті, аритмічної смерті та смерті від серцевої недостатності, хоча відомості про предикторні властивості ВСР щодо кардіоваскулярних подій досить суперечливі. Спільним у більшості опублікованих досліджень є висока прогностична цінність зниження ВСР щодо смерті від серцевої недостатності та загальної смерті.

Показники ВСР дають змогу успішно прогнозувати погіршення перебігу ХСН і загальної смертності від серцевої недостатності, що вказує на автономну дисфункцію як частину загальної клінічної картини цих пацієнтів. У хворих на цукровий діабет, пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією, після інфаркту міокарда, при нирковій недостатності знижується ВСР. У доступній фаховій літературі немає даних про дослідження варіабельності серцевого ритму залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на лімфопроліферативні захворювання.

Мета роботи

Визначення варіабельності серцевого ритму в пацієнтів із регресією лімфопроліферативних захворювань, оцінювання динаміки варіабельності серцевого ритму від виникнення кардіоваскулярних подій у хворих протягом 3 років після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучені 376 пацієнтів: 156 хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію, 82 хворих на неходжкінські лімфоми, 35 хворих на лімфому Ходжкіна, 89 хворих на множинну мієлому.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадію лімфопроліферативного захворювання визначили згідно з клінічними протоколами. Для досягнення регресії захворювання згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії. В усіх хворих досягнуто часткову або повну ремісію лімфопроліферативного захворювання, що дало змогу припинити активне лікування.

Усім пацієнтам виконали загальноклінічні дослідження, холтерівський моніторинг електрокардіограми. Під час обстеження пацієнтів дотримувалися вимог щодо клінічних досліджень відповідно до Гельсінської декларації прав людини, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH). Загальний стан хворих оцінювали за шкалою ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Холтерівський моніторинг електрокардіограми виконали за допомогою портативної системи «Кардіосенс» (Україна). Під час аналізу варіабельності серцевого ритму застосовували часові та спектральні параметри, які рекомендовані Комітетом експертів Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології, Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів, як-от SDNNd і SDNNn (стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR удень і вночі), RMSSDd і RMSSDn (квадратний корінь від середніх квадратів різниці значень послідовних пар нормальних інтервалів удень і вночі), HFd і HFn (високочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,15–0,40 Гц удень і вночі), LFd і LFn (низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04–0,15 Гц удень і вночі), VLFd і VLFn (дуже низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,003–0,040 Гц удень і вночі), LF/HFd і LF/HFn (відношення низькочастотні коливання ЧСС у діапазоні 0,04–0,15 Гц до високочастотних коливань ЧСС в діапазоні 0,15–0,40 Гц удень і вночі) [2].

Протягом 3 років після залучення в дослідження фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, смерть внаслідок кардіоваскулярних причин, смерть внаслідок некардіоваскулярних причин, госпіталізації, що пов'язані з кардіоваскулярними подіями, вперше виявлену хронічну серцеву недостатність. Уперше виявлені інсульти підтверджені комп'ютерною томографією.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Для кожної з безперервних величин залежно від типу розподілу визначали або середнє (М) та стандартне відхилення (σ), або медіану (Me) та 95 % довірчий інтервал (ДІ). Під час порівняння груп пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників) застосовували метод апова та U-критерій Манна–Уїтні. Предиктори несприятливого перебігу визначили за методом регресійного аналізу Кокса з розрахунком відношення шансів (ВШ) наявності кардіоваскулярних подій проти їх відсутності. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Загальна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 1. Не виявили значущої різниці між когортами пацієнтів за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, індекс маси тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, глюкоза натще, загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)) і деякими гемодинамічними параметрами (систолический артеріальний тиск (САТ), частота серцевих скорочень (ЧСС)).

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, які взяли участь у дослідженні

Характеристики	Здорові (n = 14)	Хворі на лімфопрліферативні захворювання			
		Хворі на ХЛЛ (n = 157)	Хворі на НХЛ (n = 82)	Хворі на ЛХ (n = 35)	Хворі на ММ (n = 89)
Вік, роки	53,01 ± 9,12	60,17 ± 9,01	55,96 ± 13,90	33,54 ± 12,36	59,45 ± 8,55
Молодий вік (18–44 роки), n (%)	3 (21,4)	7 (4,5)	15 (18,3)	30 (85,7)	4 (4,5)
Середній вік (45–59 років), n (%)	6 (42,9)	40 (25,5)	31 (37,8)	3 (8,6)	38 (42,7)
Похилий вік (60–74 роки), n (%)	5 (35,7)	107 (68,2)	30 (36,6)	2 (5,7)	45 (50,6)
Старечий вік (75–90 років), n (%)	0	3 (1,9)	6 (7,3)	0	2 (2,2)
Чоловіча стать, n (%)	7 (50,0)	85 (54,1)	44 (53,9)	18 (51,4)	40 (44,9)
ЕСОГ 0	14 (100)	8 (5,1)	14 (17,1)	11 (31,4)	6 (6,7)
ЕСОГ 1	0	110 (70,1)	54 (65,9)	17 (48,6)	47 (52,8)
ЕСОГ 2	0	39 (24,8)	14 (17,1)	7 (20)	36 (40,4)
ЕСОГ 3	0	0	0	0	0
ЕСОГ 4	0	0	0	0	0
Артеріальна гіпертензія, n (%)	0	23 (14,7)	11 (13,4)	3 (8,6)	15 (16,9)
Гіперліпідемія (IIa, IIb, IV типу за Фридрексеном), n (%)	0	46 (29,3)	14 (17,1)	8 (22,9)	18 (20,2)
Цукровий діабет II типу, n (%)	0	6 (3,8)	5 (6,1)	0 (0,0)	4 (4,5)
ІМТ, кг/м ²		27,25 ± 3,49	25,92 ± 3,80	23,48 ± 4,31	26,96 ± 4,08
Ожиріння, n (%)	0	21 (13,4)	7 (8,5)	1 (2,9)	10 (11,2)
Надмірна маса тіла, n (%)	2 (14,3)	48 (30,6)	23 (19,5)	4 (11,4)	37 (41,6)
Тютюнопаління, n (%)	1 (7,1)	11 (7,0)	3 (3,7)	1 (2,9)	5 (5,6)
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	108,95 ± 12,00	103,61 ± 18,46	103,77 ± 17,15	106,92 ± 15,80	101,54 ± 20,61
Hba1c, %	5,02 ± 0,77	5,31 ± 0,72	5,11 ± 0,78	5,05 ± 0,87	5,09 ± 0,74
Глюкоза, ммоль/л	4,44 ± 0,51	4,69 ± 0,62	4,61 ± 0,63	4,42 ± 0,69	4,68 ± 0,63
Креатинін, ммоль/л	74,32 ± 12,97	68,59 ± 13,24	68,38 ± 13,00	78,14 ± 19,59	70,31 ± 14,19
Загальний холестерин, ммоль/л	4,52 ± 0,73	4,92 ± 0,81	4,88 ± 0,88	4,48 ± 0,40	5,03 ± 0,80
ЛПНЩ, ммоль/л	2,81 ± 0,45	3,16 ± 0,84	2,58 ± 0,63	3,18 ± 0,36	2,92 ± 0,82
ЛПВЩ, ммоль/л	1,72 ± 0,29	1,32 ± 0,38	1,74 ± 0,95	1,12 ± 0,15	1,50 ± 0,34
САТ, мм рт.ст.	123,74 ± 12,21	119,18 ± 16,62	112,41 ± 34,28	119,49 ± 21,24	125,85 ± 13,28
ЧСС, за 1 хв	77,82 ± 9,01	79,70 ± 10,00	79,74 ± 12,07	76,86 ± 9,95	80,18 ± 9,26
Гемоглобін г/л	141,21 ± 15,26	119,17 ± 22,64	131,8 ± 12,15	134,11 ± 13,91	126,39 ± 14,97

ІМТ: індекс маси тіла; ШКФ: швидкість клубочкової фільтрації; Hba1c: глікований гемоглобін.

Показники часового та спектрального аналізу, які реєстрували протягом 24 годин у пацієнтів усіх груп і в контрольній групі, наведені в таблиці 2. Середні значення SDNN у хворих на ХЛЛ, НХЛ, ММ як удень ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0005$ відповідно), так і вночі ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ відповідно) були статистично нижчими порівняно з контрольною групою. Середні значення RMSDD у хворих на ХЛЛ і ММ удень ($p = 0,016$, $p = 0,032$ відповідно) і вночі ($p = 0,002$, $p = 0,011$) були нижчими

порівняно з контрольною групою. Ці співвідношення вказують на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції.

Не виявили суттєвої різниці за рівнем VLF між групами як вдень, так і вночі. У всіх групах хворих значення LF було суттєво нижчим у контрольній групі як вдень ($p = 0,019$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0009$ відповідно), так і вночі ($p = 0,045$, $p = 0,002$, $p = 0,013$, $p = 0,042$ відповідно). У порівнянні з контрольною групою значення

Таблиця 2. Показники вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих після лікування лімфопроліферативних захворювань

Показники	Група контролю (n = 14)	Хворі на ХЛЛ (n = 157)	Хворі на ЛХ (n = 35)	Хворі на НХЛ (n = 82)	Хворі на ММ (n = 89)	p
SDNN _d , мс	65,07 ± 13,97	51,05 ± 54,97	63,93 ± 12,39	35,77 ± 9,90	47,68 ± 15,64	p ₁₋₂ = 0,018 p ₁₋₃ = 0,793 p ₁₋₄ < 0,0001 p ₁₋₅ = 0,0005
SDNN _n , мс	74,99 ± 9,11	52,81 ± 19,60	69,86 ± 13,76	55,99 ± 14,49	54,18 ± 21,78	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ = 0,139 p ₁₋₄ < 0,0001 p ₁₋₅ < 0,0001
RMSDD _d , мс	27,62 ± 12,06	18,47 ± 13,96	33,11 ± 11,70	26,24 ± 11,27	19,46 ± 13,24	p ₁₋₂ = 0,016 p ₁₋₃ = 0,161 p ₁₋₄ = 0,739 p ₁₋₅ = 0,032
RMSDD _n , мс	32,34 ± 10,92	20,90 ± 11,84	35,05 ± 11,66	32,85 ± 11,16	23,44 ± 10,12	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ = 0,452 p ₁₋₄ = 0,876 p ₁₋₅ = 0,011
VLF _d , мс ²	1442,00 ± 490,96	705,42 ± 327,33	1564,9 ± 446,1	1410,21 ± 354,69	986,39 ± 390,75	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ = 0,427 p ₁₋₄ = 0,820 p ₁₋₅ = 0,0045
VLF _n , мс ²	1527,50 ± 507,50	878,82 ± 324,63	1774,3 ± 648,89	1184,58 ± 316,49	892,21 ± 334,45	p ₁₋₂ = 0,0002 p ₁₋₃ = 0,170 p ₁₋₄ = 0,0004 p ₁₋₅ = 0,111
LF _d , мс ²	336,07 ± 92,56	192,49 ± 123,81	106,38 ± 153,19	171,93 ± 149,09	230,29 ± 90,51	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ < 0,0001 p ₁₋₄ < 0,0001 p ₁₋₅ = 0,0009
LF _n , мс ²	401,21 ± 177,20	248,43 ± 134,34	159,58 ± 311,54	258,02 ± 129,65	293,20 ± 84,86	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,002 p ₁₋₄ = 0,011 p ₁₋₅ = 0,0418
HF _d , мс ²	222,43 ± 132,80	140,52 ± 139,90	164,44 ± 303,20	140,07 ± 70,56	151,29 ± 85,85	p ₁₋₂ = 0,043 p ₁₋₃ = 0,362 p ₁₋₄ = 0,040 p ₁₋₅ = 0,07
HF _n , мс ²	276,00 ± 91,75	231,73 ± 102,86	276,76 ± 597,02	218,84 ± 82,69	258,76 ± 63,56	p ₁₋₂ = 0,106 p ₁₋₃ = 0,994 p ₁₋₄ = 0,044 p ₁₋₅ = 0,508
LF/HF _d	1,86 ± 0,22	1,60 ± 0,72	1,74 ± 1,18	1,62 ± 2,09	1,67 ± 0,53	p ₁₋₂ = 0,004 p ₁₋₃ = 0,570 p ₁₋₄ = 0,332 p ₁₋₅ = 0,0275
LF/HF _n	1,74 ± 0,27	1,17 ± 0,74	1,89 ± 3,07	1,44 ± 1,34	1,18 ± 0,47	p ₁₋₂ < 0,0001 p ₁₋₃ = 0,779 p ₁₋₄ = 0,082 p ₁₋₅ < 0,0001

HF були нижчими у хворих на ХЛЛ ($p = 0,043$) і НХЛ ($p = 0,04$), що вказує на відносне збільшення еферентної вагусної активності.

Хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію поділили на групи залежно від наявності чи відсутності кардіоваскулярних подій протягом 36 місяців (таблиця 3). У 29 пацієнтів виявили прогресію основного захворювання, 5 хворих виключили з дослідження у зв'язку з тим, що не з'явилися на черговий візит. У 81 пацієнта (51,9 %) зафіксували 397 подій: 11 смертей, пов'язаних з кардіоваскулярною патологією, 218 кардіальних аритмій, 33 кардіальні ішемічні події, 9 інсультів, 64 випадки хронічної серцевої недостатності, 62 госпіталізації, пов'язані з кардіоваскулярними причинами. 29 хворих померли з причин, що не пов'язані з серцево-судинною патологією.

Не виявили значущої різниці між обома когортами хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет II типу, індекс маси тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, глюкоза натще) й гемодинамічними параметрами (САТ, ДАТ, ЧСС).

Через 3 роки спостереження у групах із кардіоваскулярними подіями виявили статистично значущі розбіжності з показниками як на момент залучення в дослідження ($SDNN_d$ ($58,90 \pm 90,23$ мс та $22,01 \pm 15,15$ мс; $p < 0,001$), LF_d ($193,33 \pm 120,24$ мс² та $111,99 \pm 95,05$ мс²; $p = 0,003$), LF_n ($240,14 \pm 117,52$ мс² та $178,53 \pm 173,27$ мс²; $p = 0,035$), HF_d ($132,75 \pm 110,06$ мс² та $85,69 \pm 42,31$ мс²; $p = 0,031$), HF_n ($224,61 \pm 123,02$ мс² та $104,38 \pm 79,38$ мс²; $p < 0,001$)), так і з показниками групи пацієнтів без кардіоваскулярних подій через 3 роки спостереження ($SDNN_d$ ($22,01 \pm 15,15$ мс та $40,19 \pm 69,11$ мс; $p = 0,038$), $SDNN_n$ ($30,36 \pm 28,21$ мс та $55,71 \pm 79,64$ мс; $p = 0,02$), LF_d ($111,99 \pm 95,05$ мс² та $196,08 \pm 157,05$ мс²; $p = 0,002$), LF_n ($178,53 \pm 173,27$ мс² та $266,18 \pm 176,40$ мс²; $p = 0,036$), LF_d/HF_d ($1,57 \pm 1,48$ та $2,40 \pm 2,00$; $p = 0,024$)).

Під час регресійного аналізу за методом Кокса визначили, що незалежними предикторами кардіоваскулярних подій у хворих на лімфопроліферативні захворювання були $SDNN_d$, LF_n , HF_n і показники потужності частотного спектра (таблиця 4).

Обговорення

У пацієнтів дослідних груп показники часового та спектрального аналізу суттєво відрізнялися від контрольної групи, що вказує на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції та відносне збільшення еферентної вагусної активності. Після досягнення регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії виявили незначні розбіжності за допомогою часового та спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму залежно від виникнення кардіоваскулярних подій, що ставить під сумнів застосування показників варіабельності серцевого ритму для прогнозу кардіоваскулярних подій як ізольованих маркерів.

Таблиця 3. Показники вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих протягом 3 років після лікування хронічної лімфоцитарної лейкемії залежно від кардіоваскулярних подій

Показники	Група з кардіоваскулярними подіями протягом 3 років (n = 57)	Група без кардіоваскулярних подій протягом 3 років (n = 100)	p
$SDNN_d$, мс Візит 1 Візит 2 p	$58,90 \pm 90,23$ $22,01 \pm 15,15$ <0,001	$46,74 \pm 14,42$ $40,19 \pm 69,11$ 0,353	0,325 0,038
$SDNN_n$, мс Візит 1 Візит 2 p	$50,27 \pm 18,58$ $30,36 \pm 28,21$ 0,08	$54,21 \pm 20,09$ $55,71 \pm 79,64$ 0,977	0,222 0,020
$RMSSD_d$, мс Візит 1 Візит 2 p	$17,82 \pm 13,74$ $19,11 \pm 17,11$ 0,454	$18,83 \pm 14,14$ $16,97 \pm 14,80$ 0,053	0,665 0,559
$RMSSD_n$, мс Візит 1 Візит 2 p	$20,35 \pm 12,53$ $17,26 \pm 14,06$ 0,273	$21,20 \pm 11,49$ $18,10 \pm 14,83$ 0,038	0,677 0,790
VLF_d , мс ² Візит 1 Візит 2 p	$688,11 \pm 418,46$ $583,49 \pm 429,46$ 0,347	$714,94 \pm 266,26$ $716,40 \pm 313,71$ 0,630	0,695 0,161
VLF_n , мс ² Візит 1 Візит 2 p	$784,85 \pm 362,49$ $747,97 \pm 923,76$ 0,941	$884,00 \pm 297,88$ $843,11 \pm 281,72$ 0,178	0,106 0,562
LF_d , мс ² Візит 1 Візит 2 p	$191,52 \pm 118,42$ $111,99 \pm 95,05$ 0,003	$193,03 \pm 127,26$ $196,08 \pm 157,05$ 0,852	0,988 0,002
LF_n , мс ² Візит 1 Візит 2 p	$240,14 \pm 117,52$ $178,53 \pm 173,27$ 0,035	$253,00 \pm 143,12$ $266,18 \pm 176,40$ 0,861	0,606 0,036
HF_d , мс ² Візит 1 Візит 2 p	$132,75 \pm 110,06$ $85,69 \pm 42,31$ 0,031	$144,80 \pm 154,23$ $98,32 \pm 66,03$ 0,024	0,471 0,173
HF_n , мс ² Візит 1 Візит 2 p	$224,61 \pm 123,02$ $104,38 \pm 79,38$ <0,001	$235,64 \pm 90,33$ $121,28 \pm 76,13$ <0,001	0,489 0,381
LF_d/HF_d Візит 1 Візит 2 p	$1,73 \pm 0,84$ $1,57 \pm 1,48$ 0,245	$1,54 \pm 0,63$ $2,40 \pm 2,00$ <0,001	0,155 0,024
LF_d/HF_n Візит 1 Візит 2 p	$1,30 \pm 1,01$ $2,48 \pm 3,12$ 0,150	$1,11 \pm 0,52$ $2,89 \pm 2,60$ <0,001	0,194 0,541

У хворих на лімфопроліферативні захворювання за допомогою регресійного аналізу визначили $SDNN_d$ і показники потужності частотного спектра як найбільш вагомими предикторами кардіоваскулярних подій, але порівняння їхньої предикторної цінності потребує додаткових досліджень.

Таблиця 4. Предиктори несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на лімфопроліферативні захворювання. Результати регресійного аналізу Кокса (наявність кардіоваскулярних подій проти їх відсутності)

Фактори, що визначені під час візиту 2	Відношення шансів	95 % ДІ	p
SDNN _d	1,08	1,02–1,11	0,014
SDNN _n	1,06	1,00–1,08	0,06
RMSSD _d	1,04	1,00–1,06	0,06
RMSSD _n	1,02	0,98–1,04	0,68
VLF _d , мс ²	1,01	0,99–1,02	0,80
VLF _n , мс ² p	1,00	0,97–1,01	0,87
LF _d , мс ² p	1,01	1,00–1,03	0,64
LF _n , мс ²	1,03	1,01–1,06	0,044
HF _d , мс ²	1,04	1,00–1,07	0,68
HF _n , мс ²	1,03	1,01–1,05	0,014
LF _d /HF _d	1,01	1,00–1,03	0,72
LF _d /HF _n	1,04	1,02–1,08	0,012

Висновки

1. У пацієнтів після лікування лімфопроліферативних захворювань суттєво змінюється варіабельність серцевого ритму, що свідчить про зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції та збільшення еферентної вагусної активності.

2. У пацієнтів через 3 роки після регресії хронічної лімфоцитарної лейкемії за допомогою часового та спектрального аналізу виявили порушення варіабельності серцевого ритму, що пов'язано з виникненням кардіоваскулярних подій. Перспективною є їхня комбінація з біологічними маркерами для прогнозу кардіоваскулярних подій після регресії лімфопроліферативних захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция / И.А. Крячок // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121–129.
- [2] Целуйко В.И. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушения ритма и проводимости сердца / В.И. Целуйко, О.В. Радченко // Ліки України. – 2016. – №5–6(201–202). – С. 21–34.
- [3] Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability / L.C.M. Vanderlei, C.M. Pastre, R.A. Hoshi et al. // Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. – 2009. – Vol. 24(2). – P. 205–217.
- [4] Cancer treatment and survivorship statistics / R. Siegel, C. DeSantis, K. Virgo et al. // Cancer J. Clin. – 2012. – Vol. 62(4). – P. 804–815.
- [5] Heart rate variability and diastolic heart failure / R. Arora, A. Krummerman, P. Vijayaraman et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 27. – Issue 3. – P. 299–303.
- [6] Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction / H.V. Huikuri, M.J.P. Raatikainen, R. Moerch-Joergensen et al. // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30(6). – P. 689–698.

References

- [1] Kriachok, I. A. (2013) Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podkhody k terapii pervoj linii i ikh e'voljuciya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3(11), 121–129. [in Russian].
- [2] Tseluiko, V. I. & Radchenko, O. V. (2016) Kholterovskoe monitorirovanie v diagnostike narushenij ritma i provodimosti serdca [Holter monitoring in diagnosis of arrhythmias and asequence heart]. *Liky Ukrainy*, 5–6(201–202), 21–34. [in Russian].
- [3] Vanderlei, L. C., Pastre, C. M., Hoshi, R. A., Carvalho, T. D., & Godoy, M. F. (2009) Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 24(2), 205–217. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.
- [4] Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., et al. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.*, 62(4), 220–41.
- [5] Arora, R., Krummerman, A., Vijayaraman, P., Rosengarten, M., Suryadevara, V., Lejemtel, T., & Ferrick, K. J. (2004). Heart rate variability and diastolic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.*, 27(3), 299–303.
- [6] Huikuri, H. V., Raatikainen, M. J. P., Moerch-Joergensen et al., R., Hartikainen, J., Virtanen, V., Boland, J., et al. (2009) Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 30(6), 689–698. doi: 10.1093/eurheartj/ehn537.



Энергоструктурный статус при периперационной седоаналгезии

О. Н. Бойцова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Применение малоинвазивных хирургических методик и седоаналгезии способствует значительному прогрессу в снижении периперационных осложнений, а также в уменьшении сроков нахождения больных в стационаре, однако проблема нарушения энергоструктурных взаимодействий в организме пациента, которые в дальнейшем приводят к нарушению высших корковых функций, остается актуальной. Энергоструктурный статус (ЭСС) организма и нарушение жизнедеятельности специализированных клеток центральной нервной системы остаются неизученными.

Цель работы – улучшение результатов лечения пациентов с острой брюшнополостной патологией путем придания седоаналгезии и периперационному обеспечению энергопротективной способности.

Материалы и методы. Работа выполнена по результатам периперационного аудита энергоструктурной активности (ЭСА), ее резервов, свойств, эффективности ауторегуляции 84 больных с острой брюшнополостной патологией. В соответствии с исходным уровнем энергоструктурной активности пациенты разделены на 3 группы: с дисфункцией энергоструктурного статуса, с повреждением и недостаточностью. Каждая из этих групп разделена на основную группу и группу сравнения. Пациентам группы сравнения проведена стандартная седоаналгезия, а пациентам основной группы – седоаналгезия с применением энергопротективных технологий. На всех периперационных этапах выполнено исследование глубокой картины кислородного режима, кислотно-основного, водно-электролитного баланса, показателей гемодинамики и микроциркуляции, проведено непрямо определение основного обмена. Дополнительно у 10 пациентов определяли маркеры ранних признаков повреждения нейронов: нейроглиальный белок S100 и нейронспецифическую эналазу NSE.

Результаты. Доказана тесная связь между ранними проявлениями структурных микроповреждений клеток головного мозга с энергоструктурными изменениями в организме больных. Исследование уровня нейроспецифических белков и динамики параметров энергоструктурной активности подтверждает, что применение энергопротективных технологий существенно повышает периперационную энергопротективную способность седоаналгезии ($p < 0,05$).

Выводы. Дополнение стандартной седоаналгезии энергопротективными технологиями позволяет придать анестезиологическому обеспечению urgentных брюшнополостных операций энергопротективную направленность, обеспечивая необходимое энергоструктурное взаимодействие, что дает возможность уменьшить выраженность повреждений энергоструктурного статуса, способствуя снижению выраженности внутриклеточных повреждений нейронов и нейроглии.

Енергоструктурний статус при периперационній седоаналгезії

О. М. Бойцова

Застосування малоінвазивних хірургічних методик і седоаналгезії сприяє значному прогресу в зниженні периперационних ускладнень, а також у зменшенні термінів перебування хворих у стаціонарі, однак проблема порушення енергоструктурних взаємодій в організмі пацієнта, які надалі призводять до порушення вищих коркових функцій, залишається актуальною. Енергоструктурний статус (ЕСС) організму та порушення життєдіяльності спеціалізованих клітин центральної нервової системи залишаються невивченими.

Мета роботи – поліпшення результатів лікування пацієнтів із гострою черевнопорожнинною патологією шляхом надання седоаналгезії та периперационному забезпеченню энергопротективної здатності.

Матеріали та методи. Роботу виконали за результатами периперационного аудиту енергоструктурної активності (ЕСА), її резервів, властивостей, ефективності ауторегуляції 84 осіб із гострою черевнопорожнинною патологією. Відповідно до вихідного рівня енергоструктурної активності всіх пацієнтів поділили на 3 групи: з дисфункцією енергоструктурного статусу, пошкодженням і недостатністю. Кожну з цих груп поділили на основну групу та групу порівняння. Пацієнтам групи порівняння виконували стандартну седоаналгезію, а пацієнтам основної групи – седоаналгезію з застосуванням энергопротективних технологій. На всіх периперационних етапах здійснили дослідження глибокої картини кисневого режиму, кислотно-лужного, водно-електролітного балансу, показників гемодинаміки та мікроциркуляції, непряме визначення основного обміну. Додатково в 10 пацієнтів визначили маркери ранніх ознак пошкодження нейронів: нейрогліальний білок S100 і нейронспецифічну еналазу NSE.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133502>

УДК: 616-008.9-02:616-089.5-089.163/168-06
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133502

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики . – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 197–203

Ключевые слова: местная анестезия, седация, метаболизм, потребление кислорода, кальций-связывающий белок S100, фосфолипуват-гидратаза (эналаза).

E-mail: Olesyaboitsova1@gmail.com

Надійшла до редакції: 18.12.2017 // Після доопрацювання: 08.02.2018 // Прийнято до друку: 13.02.2018

Результати. Доведено тісний зв'язок між ранніми проявами структурних мікропошкоджень клітин головного мозку з енергоструктурними змінами в організмі хворих. Дослідження рівня нейроспецифічних білків і динаміки параметрів енергоструктурної активності підтверджує, що застосування енергопротективних технологій істотно підвищує периопераційну енергопротективну здатність седоаналгезії ($p < 0,05$).

Висновки. Доповнення стандартної седоаналгезії енергопротективними технологіями дає змогу надати анестезіологічному забезпеченню ургентних черевнопорожнинних операцій енергопротективну спрямованість, зумовлюючи необхідну енергоструктурну взаємодію, що дає можливість зменшити вираженість пошкоджень енергоструктурного статусу, сприяючи зменшенню вираженості внутрішньоклітинних ушкоджень нейронів і нейроглії.

Ключові слова: місцева анестезія, седация, метаболізм, споживання кисню, кальцій-зв'язуючий білок S100, фосфопіруват-гідратаза (енолаза).

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 197–203

Energy-structural status in perioperative sedoanalgesia

O. M. Boitsova

The use of minimally invasive surgical techniques and sedoanalgesia contributes to significant progress in reducing perioperative complications, as well as in reducing the length of stay for in-patients, but the problem of the violation of energy-structural interactions in the patient's organism, which subsequently leads to disturbances of higher cortical functions, remains topical. The energy-structural status (ESS) of the organism and the central nervous system specialized cells vital activity disorders are still unexplored.

Aim. Improving treatment outcomes for patients with acute intra-abdominal diseases by giving energy-protective capacity to sedoanalgesia and perioperative management.

Materials and methods. The research was performed on the results of the perioperative energy-structural activity (ESA) audit, its reserves, properties, and the effectiveness of autoregulation in 84 patients with acute intra-abdominal diseases. According to the initial level of energy-structural activity, all patients were divided into three groups: with dysfunction of the energy-structural status, with damage and insufficiency. Each group was randomly subdivided into treatment and control groups. Patients of the control group underwent standard sedoanalgesia, and patients of the treatment group underwent sedoanalgesia with the use of energy-protective techniques. At all perioperative stages a deep picture of the oxygen regime, acid-base, water-electrolyte balance, hemodynamic and microcirculation indices, basal metabolic rate were studied. Additionally, markers of early signs of neuronal damage were determined in 10 patients: neuroglial protein S100 and neuron-specific enolase NSE.

Results. The close relationship between early manifestation of structural microdamages of brain cells and energy-structural changes in the patients' body was proved. The study of the neurospecific proteins level and dynamics of energy-structural activity parameters confirms that the use of energy-protective techniques significantly increases the perioperative energy-protective capacity of sedoanalgesia ($P < 0.05$).

Conclusions. Supplementation of standard sedoanalgesia with energy-protective techniques allows to supply anesthetic management of urgent abdominal surgery with energy-protective properties, providing the necessary energy-structural interaction, which makes it possible to reduce the severity of energy-structural status damage, that leads to decreased severity of neurons and neuroglia intracellular damage.

Key words: anesthesia, local, conscious sedation, metabolism, oxygen consumption, s 100 calcium binding protein beta subunit, phosphopyruvate hydratase.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 197–203

Для защиты психоэмоциональной сферы пациентов и создания оптимальных условий для выполнения операций, по мнению многих авторов (R. A. Miller, B. Birch, K. Anson, 1997; Engberg et al., 2000; В. В. Лихванцев, 2008; В. В. Субботин и соавт., 1999), методом выбора является именно седоаналгезия. Достоинства седоаналгезии: уменьшение объема операционной кровопотери, частоты тромбозов глубоких вен, а также тромбоемболий легочной артерии, минимальное влияние на функционирование жизненно важных систем организма, надежность, относительная безопасность, простота и дешевизна [1–4]. Значительную роль седоаналгезия играет также в предупреждении и лечении послеоперационной боли [5]. Хотя применение малоинвазивных хирургических методик и седоаналгезии способствует значительному прогрессу в снижении периоперационных осложнений, а также в уменьшении сроков нахождения больных в стационаре, проблема нарушения энергоструктурных взаимодействий и высших корковых функций остается актуальной [6].

Седоаналгезия – не гарант исключения периоперационных энергоструктурных нарушений, которые проявляются в дальнейшем послеоперационном делирием и послеоперационной когнитивной дисфункцией [7,8]. Энергоструктурный статус (ЭСС) организма и нарушение жизнедеятельности специализированных клеток центральной нервной системы остаются неизученными.

Цель работы

Улучшение результатов лечения пациентов с острой брюшнополостной патологией путем придания седоаналгезии и периоперационному обеспечению энергопротективной способности.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена по результатам периоперационного аудита энергоструктурной активности (ЭСА), ее резервов, свойств, эффективности ауторегуляции 84 больных

с острой брюшнополостной патологией. В исследование включены больные в возрасте от 24 до 80 лет, из них 26 женщин (31 %) и 58 мужчин (69 %). Все пациенты госпитализированы в ургентном порядке с диагнозами: острый аппендицит – 31 (37 %), ущемленная паховая грыжа – 53 (63 %). Операционно анестезиологический риск определяли по уровню энергоструктурной активности (Г. А. Шифрин, 2012) и по шкале физического статуса ASA. Тяжесть состояния больных оценивали по Мангеймскому индексу перитонита. Оперативные вмешательства выполнены в условиях седоаналгезии. Длительность операций – от 25 до 55 минут.

В соответствии с исходным уровнем энергоструктурной активности все пациенты разделены на три группы: с дисфункцией энергоструктурного статуса – 19 (23 %) пациентов (класс ASA I–II E, Мангеймский индекс – 11–14 баллов); с повреждением энергоструктурного статуса – 33 (39 %) пациента (класс ASA III E, Мангеймский индекс – 17–20 баллов), с недостаточностью энергоструктурного статуса – 32 (38 %) пациента (класс ASA III E, Мангеймский индекс – 21–25 баллов). Каждую из этих групп случайным образом разделили на основную группу и группу сравнения, которые были репрезентативны по полу, возрасту, характеру хирургической патологии, степени анестезиологического риска, Мангеймскому индексу, сопутствующей патологии, хирургическому вмешательству.

Пациентам группы сравнения после преинфузии кристаллоидных растворов 400–600 мл и стандартной премедикации проводили седоаналгезию: спинномозговую анестезию 0,5 % бупивакаином 12,5–15,0 мг с седацией 0,5 % сибазоном 0,15 мг/кг. Пациентам основной группы также проводили седоаналгезию: спинномозговую анестезию 0,5 % бупивакаином 12,5–15,0 мг с седацией 0,5 % сибазоном 0,15 мг/кг, периперационно дополнительно применяя энергопротективные технологии, обеспечивающие достижение энергоструктурной потребности, которая является гарантией исключения нарушений жизнедеятельности [9]. При дисфункции энергоструктурного статуса у больных проводили искусственную энергобиотию: поддерживали целевые цифры артериального давления, САД (85–90 мм рт. ст.), соотношение диастолического и систолического артериального давления в пределах 0,599–0,636, используя при необходимости β -блокаторы и ингибиторы АПФ; обеспечивали энергопротективный уровень ЧСС (54–86 в мин), применяя кордарон либо М-холинолитики; ежедневно поддерживали водный баланс, используя изоосмолярные растворы из расчета 40 мл/20 кг МТ + 10 мл/кг остальной МТ под контролем диуреза, при необходимости проводили стимуляцию диуреза лазиксом; устраняли дефицит электролитов (Na^+ и K^+); удовлетворяли физиологические потребности организма в энергосубстратах, рассчитывая персональную суточную потребность.

У пациентов с повреждением энергоструктурного статуса периперационно использовали энергоресуспитацию: проводили инфузионно-трансфузионную тера-

пию для создания напряженного объема крови (НОК) под контролем ЦВД и правила «5–2»; стабилизировали насосную функцию сердца добутамином в дозировке не менее 6 мкг/кг×мин, в случае гипертензивного ответа на эту инотропную дозировку, не снижая ее, поддерживали систолическое АД на уровне 125–135 мм рт. ст. введением урапедила. Для профилактики нарушений газообмена применяли ингаляцию кислорода с фракционной концентрацией кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) = 0,3. Поддерживали Ht 30–40 % и САД 90 ± 5 мм рт. ст. для обеспечения константы деоксигенации HbO_2 . Устраняли блокаду микроциркуляции под контролем АТ Ш. Приводили при тахикардии ЧСС в пределы нормосистолии (54–86 в мин) кордароном, а при брадикардии – М-холинолитиками. Использовали управляемую изоосмию. Устраняли дефицит электролитов, общего белка и гемоглобина [9].

При недостаточности энергоструктурного статуса проводили статус-коррекцию: описанную технологию энергоресуспитации дополняли энтеральной оксигенацией, эфферентными и афферентными методиками деблокирования микроциркуляторного русла, управляемой нормотермией [10].

На всех периперационных этапах выполнено исследование глубокой картины кислородного режима (артерио-венозной разницы потребности (Cv , мл/л) и фактора компенсации потребности в транспорте кислорода (Qx , усл. ед.)), кислотно-основного, водно-электролитного баланса, показателей гемодинамики и микроциркуляции, проведено непрямо определение основного обмена. Мониторинг гемодинамики и сатурации артериальной крови проводили аппаратом «ЮТАС-ЮМ-300». Газовый состав крови определяли с помощью аппарата ABL 800 FLEX (Radiometr, Дания). На основании полученных данных и путем сопоставления текущей энергоструктурной активности и доставки кислорода с соответствующими уровнями надежности определяли категорию энергоструктурного статуса, надежность ЭСА, ее свойства, резервы и эффективность ауторегуляции [10].

Дополнительно у 10 пациентов с различным уровнем энергоструктурной активности определяли маркеры ранних признаков повреждения нейронов: нейроглиальный белок S100 – маркер повреждения астроглии, а также NSE (нейронспецифическую энолазу) – маркер повреждения нейронов. Концентрацию нейроспецифических белков в крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов CanAg S100 EIA и CanAg NSE EIA (Швеция) согласно инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа учитывали фотометрически на микропланшетном фотометре DIGISCAN 400 в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica® for Windows 6.0. Для сравнения уровня статистической значимости различий p между двумя зависимыми (парными) выборками ис-

пользовали непараметрический Т-критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости принимали меньшим или равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Динамика параметров энергоструктурной активности и маркеров ранних признаков морфоструктурных повреждений нейронов на основных периоперационных этапах представлена в *таблицах 1–3*.

Как видно из *таблицы 1*, исходные параметры энергоструктурной активности у пациентов с дисфункцией и повреждением энергоструктурного статуса практически не отличались в основной группе и группе сравнения ($p > 0,05$).

Однако до начала операции концентрация специфических маркеров у больных с повреждением ЭСС была выше в основной группе: S100 – на 52 %, NSE – на

55,5 % ($p < 0,05$). Исходные данные пациентов с недостаточностью энергоструктурного статуса отличались незначительно в основной группе и группе сравнения. Уровень опасности энергоструктурных повреждений в основной группе был ниже, чем в группе сравнения. У обеих групп на исходном этапе установлена кислороднотранспортная и микроциркуляторно-митохондриальная недостаточность. Однако в группе сравнения микроциркуляторно-митохондриальная недостаточность была выше, чем в основной группе ($p < 0,05$). Несмотря на это, энергоструктурная активность пациентов основной группы отличалась деструктивностью энергоструктурных взаимодействий, а в группе сравнения преобладала адаптивность энергоструктурной активности ($p < 0,01$). При анализе изменений уровня нейроспецифических белков у больных с недостаточностью ЭСС установлено, что в основной группе концентрация S100 оказалась выше, чем в группе сравнения в среднем на 20,47 %, а

Таблица 1. Исходные параметры категорий энергоструктурной активности и нейроспецифических белков

Параметры, %	Дисфункция ЭСС		Повреждение ЭСС		Недостаточность ЭСС	
	Основная (n = 10)	Сравнения (n = 9)	Основная (n = 12)	Сравнения (n = 21)	Основная (n = 12)	Сравнения (n = 20)
КИБ	8 [4;12]	8 [1;14]				
КИО			6 [3;16]	15 [10;17]	21 [19;24]	27 [25;30]*
КЭСР	39 [35;47]	38 [34;42]	31 [27;47]	24 [15;38]	38 [34;52]	30 [23;35]
КТЭСР	4 [2;7]	7 [6;8]				
КТЭСН			21 [18;23]	20 [15;23]	32 [27;37]	46 [39;53]*
ММЭСР	4[2;7]	7[6;8]				
ММЭСН			17 [15;19]	17 [13;19]	24 [21;27]	31 [28;35]
ГИПОД	2 [1;3]	2 [1;3]	6 [5;7]	7 [6;8]	9 [8;10]	10 [9;11]
ГДС						101 [100;102]
ГДЕС			5 [2;6]		2 [1;3]	
ГИПД	6 [5;7]	5 [3;7]		6 [5;8]		
Ад	125 [120;135]	125 [124;134]	113 [108;118]	111 [108;118]		102 [100;106]**
Д					7 [5;8]	
Ст	4 [2;7]	7 [6;8]				
Нест			17 [15;19]	18 [13;19]	24 [21;27]	31 [28;35]
Адек	137 [130;142]	141 [141;146]				
Неад			17 [15;19]	18 [13;19]	28 [27;31]	33 [28;37]
S100, нг/л	62 [62;62]	58 [53;63]	125 [124;126]	60 [52;68]*	254 [253;255]	202 [180;225]
NSE, мкг/л	0,89 [0,8;0,9]	2,3 [2,2;2,4]	45 [43;47]	20 [17;24]*	18 [15;21]	27 [19;35]*

Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me [k25%;k75%];

*: $p < 0,05$ в сравнении с основной группой; **: $p < 0,01$ в сравнении с основной группой.

КИБ: клинический индекс энергоструктурной безопасности; **КИО:** клинический индекс энергоструктурной опасности; **КЭСР:** миокардиальный энергоструктурный резерв; **КЭСН:** миокардиальная энергоструктурная недостаточность; **КТЭСР:** кислороднотранспортный энергоструктурный резерв; **КТЭСН:** кислороднотранспортная энергоструктурная недостаточность; **ММЭСР:** микроциркуляторно-митохондриальный энергоструктурный резерв; **ММЭСН:** микроциркуляторно-митохондриальная энергоструктурная недостаточность; **ГД:** гиперосмолярная дестабилизация энергоструктурной активности; **ГИПОД:** гипосмолярная дестабилизация энергоструктурной активности; **ГДС:** гемодинамическая стабилизация энергоструктурной активности; **ГДЕС:** диастолическая дестабилизация энергоструктурной активности; **ГИПД:** систолическая дестабилизация энергоструктурной активности; **Ад:** адаптивность; **Д:** деструктивность; **Ст:** стабильность; **Нест:** нестабильность; **Адек:** адекватность; **Неад:** неадекватность; **S100:** нейроглиальный белок; **NSE:** нейронспецифическая энтолаза.

значение NSE было ниже на 33,3 %, что объясняется особенностями гипоосмолярной энергоструктурной дестабилизации.

Параметры категорий энергоструктурной активности и нейроспецифических белков в конце операции представлены в *таблице 2*.

Из приведенных данных видно, что периоперационная опасность на данном этапе исключена у больных основных групп с дисфункцией и повреждением энергоструктурного статуса при седоаналгезии с использованием энергопротективных технологий. У больных групп сравнения, которым проведена стандартная седоаналгезия, энергоструктурная безопасность после окончания операции отсутствовала. У пациентов с недостаточностью энергоструктурного статуса седоаналгезия, сочетаемая периоперационно со статус-коррекцией, позволила по сравнению со стандартным периоперационным ведением снизить в конце операции степень периоперационной

опасности. Миокардиальный резерв сохранялся во всех группах исследования. Микроциркуляторно-митохондриальный резерв и его недостаточность во всех группах соответствовали сдвигам кислороднотранспортного резерва и его недостаточности. При этом в основных группах микроциркуляторно-митохондриальная и кислороднотранспортная недостаточность были ниже, чем в группе сравнения в среднем на 35 %.

Энергоосмолярная регуляция нарушалась как в основной, так и в группе сравнения. Однако у пациентов основной группы гипоосмолярная дестабилизация ЭСС была меньше, чем у больных группы сравнения в среднем в 2 раза. Эффективность гемодинамической стабилизации была достаточной в обеих группах, а ее отклонение в виде диастолической дестабилизации составляло не более 5 %, систолической дестабилизации – 8 %.

При сравнении периоперационных свойств энергоструктурной активности установлено, что адаптивность

Таблица 2. Параметры категорий энергоструктурной активности и нейроспецифических белков в конце операции

Параметры, %	Дисфункция ЭСС		Повреждение ЭСС		Недостаточность ЭСС	
	Основная (n = 10)	Сравнения (n = 9)	Основная (n = 12)	Сравнения (n = 21)	Основная (n = 12)	Сравнения (n = 20)
КИБ	6 [2;11]		3 [1;4]			
КИО		22 [19;23]*#		21 [14;28]*#	20 [17;21]	28 [25;32]*
КЭСР	36 [34;46]	55 [43;60]	33 [30;45]	34 [27;44]	30 [24;49]	33 [24;36]
КТЭСР	5 [3;8]					
КТЭСН		8 [6;22]*	16 [12;23]	31 [22;39]*#	10 [3;15]#	49 [40;62]*#
ММЭСР	5 [3;8]					
ММЭСН		8 [5;17]*	14 [11;19]	24 [18;28]*#	9 [3;13]#	33 [28;38]*#
ГИПОД	2 [1;3]	4 [3;5]*	3 [2;4]	7 [6;8]*	7 [6;8]	11 [10;12]*
ГДС	101 [100;102]					
ГДЕС		5 [4;6]*		5 [2;6]		5 [3;9]
ГИПД			5 [4;6]		8 [4;11]	
Ад	125 [119;130]	120 [110;123]	122 [117;123]	108 [105;109]*	108 [106;112]#	
Д						5 [3;9]*#
Ст	5 [3;8]					
Нест		14 [5;18]*	14 [11;19]	24 [18;29]*	15 [13;19]	33 [28;38]*
Адек	137 [130;140]					
Неад		14 [5;18]*	14 [11;19]	24 [18;29]*	15 [13;19]	37 [33;40]*
S100, нг/л	71 [70;72]	53 [40;71]	93 [92;94]	126 [111;141]*#	195 [176;215]#	196 [192;200]
NSE, мкг/л	3,5 [3;4]	3,9 [3;5]	3,5 [3;4]#	28 [23;32]*	7 [4;10]#	29 [20;38]*

Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me [к25%;к75%];

*: p < 0,05 в сравнении с основной группой; #: p < 0,05 в сравнении с исходными данными.

КИБ: клинический индекс энергоструктурной безопасности; **КИО:** клинический индекс энергоструктурной опасности; **КЭСР:** миокардиальный энергоструктурный резерв; **КЭСН:** миокардиальная энергоструктурная недостаточность; **КТЭСР:** кислороднотранспортный энергоструктурный резерв; **КТЭСН:** кислороднотранспортная энергоструктурная недостаточность; **ММЭСР:** микроциркуляторно-митохондриальный энергоструктурный резерв; **ММЭСН:** микроциркуляторно-митохондриальная энергоструктурная недостаточность; **ГД:** гиперосмолярная дестабилизация энергоструктурной активности; **ГИПОД:** гипоосмолярная дестабилизация энергоструктурной активности; **ГДС:** гемодинамическая стабилизация энергоструктурной активности; **ГДЕС:** диастолическая дестабилизация энергоструктурной активности; **ГИПД:** систолическая дестабилизация энергоструктурной активности; **Ад:** адаптивность; **Д:** деструктивность; **Ст:** стабильность; **Нест:** нестабильность; **Адек:** адекватность; **Неад:** неадекватность; **S100:** нейроглиальный белок; **NSE:** нейронспецифическая энзолаза.

энергоструктурных изменений была более высокой в основных группах пациентов ($p < 0,05$). Надежность энергоструктурного статуса периоперационной седоаналгезии поддерживала менее выраженная нестабильность его у пациентов основных групп. Таким образом, периоперационные свойства энергоструктурной активности отличались более высокой адаптивностью и стабильностью у пациентов основных групп, у которых в отличие от пациентов групп сравнения использовали не только седоаналгезию, но и методы энергопротекции. К концу операции у пациентов основной группы с повреждением ЭСС концентрация S100 снижалась на 25,6 %, NSE – в 12,85 раза. В группе сравнения концентрация S100 повышалась на 52,38 %, NSE – на 28,57 %.

Категории энергоструктурной активности и уровень нейроспецифических белков в раннем послеоперационном периоде представлены в *таблице 3*.

Как следует из *таблиц 1–3*, периоперационная опасность в основной группе пациентов с дисфункцией ЭСС исключена при седоаналгезии с искусственной зубиотией, однако в раннем послеоперационном периоде кислороднотранспортный и микроциркуляторно-митохондриальный резервы сменились кислороднотранспортной

и микроциркуляторно-митохондриальной недостаточностью, при этом уровень недостаточности не превысил 6 %. Энергоосмолярная и гемодинамическая стабилизация оставались достаточными для надежного сохранения энергоструктурного статуса. В группе сравнения у пациентов с дисфункцией ЭСС кислороднотранспортная недостаточность была выраженной и превышала величины, зарегистрированные у пациентов основной группы в 1,5–2 раза. Такая же тенденция установлена в изменениях микроциркуляторно-митохондриального резерва. Такие угрожающие изменения наступали вследствие отсутствия энергоосмолярной стабилизации и развития угрожающей гипосмолярной дестабилизации. У пациентов основной группы с повреждением ЭСС в раннем послеоперационном периоде изменения энергоструктурного статуса имели безопасный характер. В группе сравнения периоперационная опасность была выраженной и составляла 21 %. При недостаточности ЭСС опасность энергоструктурных повреждений сохранялась практически на одном уровне на всех этапах исследования, однако в группе сравнения опасность была выше на всех периоперационных этапах в среднем на 23 %. Нестабильность энергоструктурного взаимодействия определена практически на всех этапах

Таблица 3. Параметры категорий энергоструктурной активности и нейроспецифических белков в раннем послеоперационном периоде

Параметры, %	Дисфункция ЭСС		Повреждение ЭСС		Недостаточность ЭСС	
	Основная (n = 10)	Сравнения (n = 9)	Основная (n = 12)	Сравнения (n = 21)	Основная (n = 12)	Сравнения (n = 20)
КИБ	7 [2;11]		2 [1;3] #			
КИО		15 [13;23]*		21 [16;23]*	20 [17;22]	24 [22;28]
КЭСР	44 [34;53]	51 [47;56]	33 [28;41]	31 [27;41]	38 [33;42]	26 [21;32]
КТЭСН	5 [4;9]#	15 [7;20]*	19 [14;24]	30 [22;34]*	16 [9;24]	38 [32;48]*
ММЭСН	3 [2;6]#	11 [6;15]*	16 [12;20]	23 [18;25]*	14 [8;20]	28 [24;33]*
ГИПОД	2 [1;3]	3 [2;4]	3 [2;4]	7 [6;8]	7 [6;8]	10 [9;11]
ГДС	101 [100;102]	101 [100;102]	101 [100;102]			101 [100;102]
ГДЕС				5 [3;6]		
ГИПД					5 [3;10]	
Ад	125 [118;128]	120 [113;123]	120 [115;122]	108 [103;113]	109 [105;110]	
Д						5 [2;9]*
Нест	3 [2;6]#	11 [6;15]*	16 [12;20]	23 [18;25]*	15 [14;20]	28 [24;33]*
Неад	3 [2;6]#	11 [6;15]	16 [12;20]	23 [18;25]*	18 [15;20]	29 [25;39]*
S100, нг/л	92,5 [92;93]	256 [231;281]*	96 [95;97]	129 [125;134]*	166 [124;185]	207 [202;212]*
NSE, мкг/л	5,73 [5,7;5,8]	80 [46;114]*	8,7 [8,8;8,9]	24 [18;29]*	8 [5;11]	39 [37;40]*

Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me [к25%;к75%];

*: $p < 0,05$ в сравнении с основной группой; #: $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными. **КИБ**: клинический индекс энергоструктурной безопасности; **КИО**: клинический индекс энергоструктурной опасности; **КЭСР**: миокардиальный энергоструктурный резерв; **КЭСН**: миокардиальная энергоструктурная недостаточность; **КТЭСР**: кислороднотранспортный энергоструктурный резерв; **КТЭСН**: кислороднотранспортная энергоструктурная недостаточность; **ММЭСР**: микроциркуляторно-митохондриальный энергоструктурный резерв; **ММЭСН**: микроциркуляторно-митохондриальная энергоструктурная недостаточность; **ГД**: гиперосмолярная дестабилизация энергоструктурной активности; **ГИПОД**: гипосмолярная дестабилизация энергоструктурной активности; **ГДС**: гемодинамическая стабилизация энергоструктурной активности; **ГДЕС**: диастолическая дестабилизация энергоструктурной активности; **ГИПД**: систолическая дестабилизация энергоструктурной активности; **Ад**: адаптивность; **Д**: деструктивность; **Ст**: стабильность; **Нест**: неадекватность; **Неад**: неадекватность; **S100**: нейроглиальный белок; **NSE**: нейронспецифическая энтолаза.

исследования, однако в группах сравнения она была выше в среднем на 53 %. Изучение маркеров повреждения клеточных структур головного мозга показало, что до начала операции концентрация специфических маркеров была выше в основной группе, чем в группе сравнения. В группе сравнения концентрации S100 и NSE в раннем послеоперационном периоде выросли в среднем на 36 % и 17 % соответственно.

Исследование уровня нейроспецифических белков и динамики параметров энергоструктурной активности подтверждает, что применение энергопротективных технологий существенно повышает періопераційну энергопротективную способность седоаналгезии.

Выводы

1. Доказана тесная связь между ранними проявлениями структурных микроповреждений клеток головного мозга с энергоструктурными изменениями в организме больных.

2. Определение категории энергоструктурного статуса позволяет применить соответствующую періопераційну энергопротективную технологию и придать періопераційному обеспечению персонализированный характер, что позволит улучшить результаты лечения пациентов с острой брюшнополостной патологией.

3. Дополнение стандартной седоаналгезии энергопротективными технологиями позволяет придать анестезиологическому обеспечению urgentных брюшнополостных операций энергопротективную направленность, обеспечивая необходимое энергоструктурное взаимодействие, что дает возможность уменьшить выраженность повреждений энергоструктурного статуса, способствуя снижению выраженности внутриклеточных повреждений нейтронов и нейроглии.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторе:

Бойцова О. Н., ассистент каф. медицины катастроф, военной медицины, анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про автора:

Бойцова О. М., ассистент каф. медицины катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Boitsova O. M., MD, Assistant of the Department of Medicine of Catastrophes, Military Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Peden C. Anesthesia for Emergency Abdominal Surgery / C. Peden, M. Scott // *Anesthesiol. Clin.* – 2015. – №33(1). – P. 209–221.
- [2] Bajwa S. Anaesthesia for laparoscopic surgery: General vs regional anaesthesia / S. Bajwa, A. Kulshrestha // *J. Minim. Access Surg.* – 2016. – №12(1). – P. 4–9.
- [3] Das S. Monitored anesthesia care: An overview / S. Das, S. Ghosh // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2015. – №31(1). – P. 27–29.
- [4] Лихванцев В.В. Анестезия в малоинвазивной хирургии / В.В. Лихванцев. – М.: Миклош, 2008. – 352 с.
- [5] Nimmo S. What is the role of epidural analgesia in abdominal surgery? / S. Nimmo, L. Harrington // *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain.* – 2014. – №14(5). – P. 224–229.
- [6] Шифрин А.Г. Стратегия періопераційної медицини / А.Г. Шифрин, Г.А. Шифрин. – Запорожье: Дикое поле, 2012. – 180 с.
- [7] Пасечник И.Н. Послеоперационная когнитивная дисфункция и регионарная анестезия / И.Н. Пасечник, Р.Р. Губайдуллин // *Вестник интенсивной терапии.* – 2014. – №3. – С. 42–48.
- [8] Влияние методов анестезии на развитие когнитивных дисфункций у пациентов после абдоминальных и ортопедических операций / Е.Ш. Мусин, Е.У. Умбетжанов, Е.А. Меренков и др. // *Medicine (Almaty).* – 2017. – №4(178). – P. 174–177.
- [9] Колесник Ю.М. Основы врачебной компетентности / Ю.М. Колесник, В.А. Туманский, Г.А. Шифрин. – Запорожье: Дикое поле, 2013. – 376 с.
- [10] Шифрин Г.А. Персонификация періопераційної безпеки / Г.А. Шифрин. – Запорожье: Дикое поле, 2016. – 88 с.

References

- [1] Peden, C., & Scott, M. (2015). Anesthesia for Emergency Abdominal Surgery. *Anesthesiology Clinics*, 33(1), 209–221. doi: 10.1016/j.anclin.2014.11.012.
- [2] Bajwa, S., & Kulshrestha, A. (2016). Anaesthesia for laparoscopic surgery: General vs regional anaesthesia. *Journal of Minimal Access Surgery*, 12(1), 4–9. doi: 10.4103/0972-9941.169952.
- [3] Das, S., & Ghosh, S. (2015). Monitored anesthesia care: An overview. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 31(1), 27–29. doi: 10.4103/0970-9185.150525.
- [4] Likhvanchev, V. V. (2008). *Anesteziya v maloinvazivnoj khirurgii [Anesthesia for minimally invasive surgery]*. Moscow: Miklosh. [in Russian].
- [5] Nimmo, S., & Harrington, L. (2014). What is the role of epidural analgesia in abdominal surgery? *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 14(5), 224–229. doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt062.
- [6] Shifrin, A. G., & Shifrin, G. A. (2012). *Strategiya perioperacionnoj mediciny [Perioperative medicine strategy]*. Zaporozh'e: Dikoe Pole.
- [7] Pasechnik, I. N., & Gubajdullin, R. R. (2014). Posleoperacionnaya kognitivnaya disfunkciya i regionarnaya anesteziya [Postoperative cognitive dysfunction and regional anesthesia]. *Vestnik intensivnoj terapii*, 3(1), 42–48. [in Russian].
- [8] Musin, E. Sh., Umbetzhonov, E. U., Merenkov, E. A., Tyan, O. K., Onerov, B. A., & Serikbaev, E. I. (2017). Vliyanie metodov anestezii na razvitiye kognitivnykh disfunkcij u pacientov posle abdominal'nykh i ortopedicheskikh operacij [Effect of anesthesia on the development of cognitive dysfunction in patients after abdominal and orthopedic surgeries]. *Medicine (Almaty)*, 4(178), 174–177. [in Russian].
- [9] Kolesnik, Yu. M., Tumanskij, V. A., & Shifrin, G. A. (2013). *Osnovy vrachebnoj kompetentnosti [Basics of doctors' professional competence]*. Zaporozh'e: Dikoe Pole. [in Russian].
- [10] Shifrin, G. A. (2016). *Personifikaciya perioperacionnoj bezopasnosti [Personification of perioperative safety]*. Zaporozh'e: Dikoe Pole. [in Russian].



Клінічно-рентгенологічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозного спондиліту в дорослих та ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії

О. М. Разнатовська¹, В. В. Безденежний², В. І. Мозолюк²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради, Україна

Мета роботи – встановити частоту виявлення вперше діагностованого туберкульозного спондиліту, особливості клінічних і рентгенологічних його проявів та ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії.

Матеріали та методи. Для встановлення частоти специфічного спондиліту у хворих у загальній кількості випадків кістково-суглобового туберкульозу виконали ретроспективний аналіз 197 історій хвороб пацієнтів за 2001–2015 рр. Вивчили 38 історій хвороб осіб, які перебували на лікуванні у відділенні позалегенового туберкульозу КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР. Середній вік пацієнтів – 50,3 ± 2,3 року. Жінок було 14 (36,8 %), чоловіків – 24 (63,2 %). Результати дослідження опрацювали сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результати. Встановили, що за 2001–2015 рр. частота випадків вперше діагностованого туберкульозного спондиліту в загальній структурі кістково-суглобового туберкульозу становить 74,1 %. На основі вивчення клінічних і рентгенологічних проявів вперше діагностованого туберкульозного спондиліту встановили такі особливості його перебігу. У 84,2 % випадків туберкульозний спондиліт розвивається переважно як самостійне захворювання. У 100 % випадків фіксували непомітний початок, повільне прогресування та наявність локального болю різного ступеня виразності в зоні ураження хребетного стовпа. Частіше реєструють ураження поперекового та грудного відділів хребетного стовпа. У 100 % випадків захворювання супроводжується деструктивним процесом кісткової тканини хребців, у 84,2 % – напливним абсцесом, у 86,9 % – одночасним ураженням двох суміжних хребців хребетного стовпа. У 39,4 % випадків супроводжується ускладненнями неврологічного характеру. Оцінюючи ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії за категорією 1 у хворих на вперше діагностований туберкульозний спондиліт, встановили: серед 22 пацієнтів, які отримали основний курс лікування у повному обсязі без оперативного втручання, він виявився ефективним у 86,3 %.

Висновки. Частота вперше діагностованого туберкульозного спондиліту становить 74,1 %. Відомості щодо особливостей перебігу вперше діагностованого туберкульозного спондиліту свідчать про тяжкість процесу, який потребує тривалого лікування. Основний курс антимікобактеріальної терапії за категорією 1 у цих хворих є доволі ефективним, але, враховуючи тяжкість і тривалість загоснення специфічного процесу, він недостатньо тривалий. Визначається високий відсоток випадків відмови від стаціонарного лікування, що вказує на необхідність постійної роботи серед хворих щодо прихильності до лікування.

Клинико-рентгенологические особенности течения впервые диагностированного туберкулезного спондилита у взрослых и эффективность основного курса антимикобактериальной терапии

Е. Н. Разнатовская, В. В. Безденежный, В. И. Мозолюк

Цель работы – установить частоту выявления впервые диагностированного туберкулезного спондилита, особенности клинических и рентгенологических его проявлений и эффективность основного курса антимикобактериальной терапии.

Материалы и методы. Для установления частоты специфического спондилита у больных в общем количестве случаев костно-суставного туберкулеза проведен ретроспективный анализ 197 историй болезней пациентов за 2001–2015 г. Изучили 38 историй болезней лиц, которые находились на лечении в отделении внелегочного туберкулеза КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС. Средний возраст пациентов – 50,3 ± 2,3 года. Женщин было 14 (36,8 %), мужчин – 24 (63,2 %). Результаты исследования обработаны современными методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Результаты. Установлено, что за 2001–2015 г. частота случаев впервые диагностированного туберкулезного спондилита в общей структуре костно-суставного туберкулеза составляет 74,1 %. На основе изучения клинических и рентгенологических проявлений впервые диагностированного туберкулезного спондилита установлены следующие особенности его течения. В 84,2 % случаев туберкулезный спондилит развивается преимущественно как самостоятельное заболевание. В 100 % случаев имеет

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133488>

УДК: 616.711-002-02:616.24-002.5]-073.5-08-036.8
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133488

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 204–209

Ключові слова: туберкульозний спондиліт, лікування.

E-mail: raxnatovskaya@gmail.com

Надійшла до редакції: 06.02.2018 // Після доопрацювання: 19.02.2018 // Прийнято до друку: 21.02.2018

место незаметное начало, медленное прогрессирование и наличие локальной боли различной степени выраженности в зоне поражения позвоночного столба. Чаще регистрируют поражения поясничного и грудного отделов позвоночного столба. В 100 % случаев заболевание сопровождается деструктивным процессом костной ткани позвонков, в 84,2 % – наплывным абсцессом, в 86,9 % – одновременным поражением 2 смежных позвонков позвоночного столба. В 39,4 % случаев сопровождается осложнениями неврологического характера. При оценке эффективности основного курса антимикобактериальной терапии по категории 1 у больных с впервые диагностированным туберкулезным спондилитом установлено: среди 22 пациентов, получивших основной курс лечения в полном объеме без оперативного вмешательства, он оказался эффективным в 86,3 %.

Выводы. Частота впервые диагностированного туберкулезного спондилита составляет 74,1 %. Полученные данные об особенностях течения впервые диагностированного туберкулезного спондилита свидетельствуют о значительной тяжести процесса, который требует длительного лечения. Основной курс антимикобактериальной терапии по категории 1 у этих больных является достаточно эффективным, но, учитывая тяжесть и продолжительность заживления специфического процесса, он недостаточно длительный. Определен высокий процент случаев отказа от стационарного лечения, что указывает на необходимость постоянной работы среди больных относительно приверженности к лечению.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, лечение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 204–209

Clinical and radiological characteristics of the course of the newly diagnosed tuberculosis spondylitis in adults and the effectiveness of the main course of antimycobacterial therapy

O. M. Raznatovska, V. V. Bezdenezhnyi, V. I. Mozolyuk

Study objective – set the frequency of detection of the newly diagnosed tuberculous spondylitis, the features of clinical and radiological manifestations of it and the effectiveness of the main course of antimycobacterial therapy.

Materials and methods. To establish the frequency of a specific spondylitis in patients in the total number of cases of osteoarticular tuberculosis, a retrospective analysis of 197 patient history records for the period 2001–2015 was conducted. 38 medical records of subjects who were treated in the extrapulmonary tuberculosis department of the Municipal Institution «Zaporizhzhia Regional Tuberculosis Clinical Dispensary» of Zaporizhzhia Regional Council. The average age of patients was 50.3 ± 2.3 years. There were 14 (36.8 %) women and 24 (63.2 %) men. Study results were processed by modern methods of analysis on a personal computer using statistical software package Statistica® for Windows 6.0 (Stat Soft Inc., AXXR712 D833214FAN5).

Results. It was established that for the period of 2001–2015 the frequency of cases of newly diagnosed tuberculosis spondylitis in the total structure of osteoarticular tuberculosis was 74.1 %. The following features of the course of newly diagnosed tuberculosis spondylitis were established on the basis of the study of its clinical and radiological manifestations. In 84.2 % of cases, tuberculosis spondylitis develops predominantly as an independent disease. In all 100 % of cases there is an imperceptible start, slow progression and presence of local pain of varying degrees of severity in the area of vertebral column lesion. In 100 % of cases, the disease is accompanied by a destructive process of vertebrae bone tissue, including 84.2 % of floating abscess, and 86.9 % of simultaneous lesion of 2 adjacent vertebrae of the vertebral column. In 39.4 % of cases, it is accompanied by complications of a neurological nature. Assessment of effectiveness of the main course of antimycobacterial therapy in category 1 patients with the newly diagnosed tuberculosis spondylitis revealed that among 22 patients who received complete main course of treatment without operational intervention, it was effective in 86.3 % patients.

Conclusions. The frequency of newly diagnosed tuberculosis spondylitis is 74.1 %. The obtained data on the peculiarities of the course of the newly diagnosed tuberculosis spondylitis indicate a significant process severity that requires long-term treatment. The main course of antimycobacterial therapy for category 1 patients is quite effective, but given the severity and duration of the healing of a specific process, it is not long enough. There is high percentage of cases of refusal from inpatient treatment indicating the need for constant work among patients in relation to treatment adherence.

Keywords: spinal tuberculosis, treatment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 204–209

Туберкульоз кісток і суглобів становить 5 % від загальної захворюваності на туберкульоз і посідає друге місце в структурі захворюваності на позалегенові форми туберкульозу, поступаючи тільки плевриту [1,2]. Серед кістково-суглобового туберкульозу спондиліт завжди «лідировав», залишивши далеко позаду коксит, гоніт та інші локалізації. Туберкульозний спондиліт не таке рідкісне захворювання, як вважалося раніше, і кількість випадків його реєстрації щороку збільшується [3,4]. В кінці минулого століття частота ураження хребта становила 50 % від випадків туберкульозу кісток і суглобів, нині ситуація змінилася [5,7].

Мета роботи

Встановити частоту виявлення вперше діагностованого туберкульозного спондиліту, особливості клінічних і рентгенологічних його проявів та ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії.

Матеріали і методи дослідження

Для встановлення частоти специфічного спондиліту у хворих у загальній кількості випадків кістково-суглобового туберкульозу виконали ретроспективний аналіз 197 історій хвороб пацієнтів за 2001–2015 рр., які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні позалегенового

туберкульозу КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР (КУ «ЗОПТКД») ЗОР.

Для визначення особливостей клінічних і рентгенологічних проявів уперше діагностованого туберкульозного спондиліту (ВДТС) та ефективності основного курсу антимікобактеріальної терапії (АМБТ) вивчили 38 історій хвороб осіб, які перебували на лікуванні у відділенні позалегенового туберкульозу КУ «ЗОПТКД») ЗОР з приводу ВДТС. Середній вік пацієнтів – $50,3 \pm 2,3$ року. Жінок було 14 (36,8 %), чоловіків – 24 (63,2 %).

Хворі на ВДТС отримували лікування за 1 категорією згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [6], тому основний курс АМБТ тривав 9 місяців (інтенсивна фаза (ІФ) – 4 місяці, підтримувальна (ПФ) – 5 місяців).

Результати дослідження опрацювали сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № АХХR712 D833214FAN5). Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Описова статистика надана у вигляді медіани з міжквартильним розмахом – $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Вірогідність відмінностей порівнюваних величин визначали за критерієм Манна–Уїтні. При малих вибірках застосовували χ^2 -Пірсона з корекцією Йетса та точний тест Фішера. Усі тести були двобічними. Статистично значущою вважали різницю $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Провівши аналіз частоти специфічного спондиліту у хворих у загальній кількості випадків кістково-суглобового туберкульозу, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні позалегенового туберкульозу КУ «ЗОПТКД») ЗОР у 2001–2015 рр., встановили: за 15 років у стаціонарі перебували 197 хворих на туберкульоз кісток і суглобів, із них у 146 (74,1 %) зареєстровано ВДТС (рис. 1).

Як бачимо, частота реєстрації випадків кістково-суглобового туберкульозу за 15 років має хвилеподібну картину. Найбільша його частота була у 2001 р. та 2007 р. (по 16 випадків). Станом на 2015 р. (порівняно з 2001 р.) визначили зниження його частоти в 1,6 раза, але на цьому тлі спостерігали збільшення кількості випадків туберкульозного спондиліту (на 10 випадків кістково-суглобового туберкульозу припадає 8 випадків специфічного спондиліту).

Загалом серед випадків ВДТС у 2001–2015 рр. туберкульоз шийного відділу хребетного стовпа визначили в 14 осіб (9,6 %), грудного відділу – в 71 (48,6 %), поперекового відділу – в 61 (41,8 %) (рис. 2). Отже, туберкульоз шийного відділу виявляють рідко, основними локалізаціями ВДТС протягом 15 років є грудний і поперековий відділи хребетного стовпа.

Враховуючи високу частоту випадків туберкульозного спондиліту (74,1 %) у загальній структурі кістково-суг-

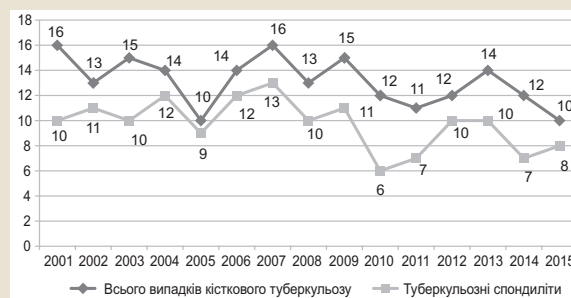


Рис. 1. Кількість хворих на специфічний спондиліт у загальній кількості випадків кістково-суглобового туберкульозу, які перебували на стаціонарному лікуванні у КУ «ЗОПТКД») ЗОР у 2001–2015 рр.

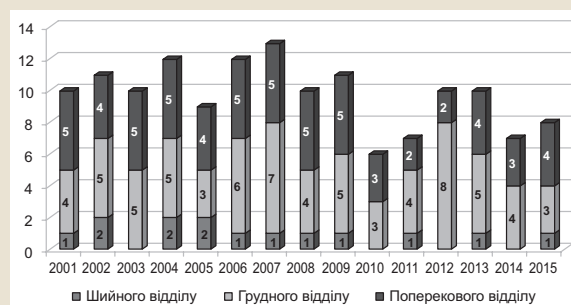


Рис. 2. Поділ хворих на туберкульозний спондиліт залежно від локалізації ураження відділу хребетного стовпа, які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОПТКД») ЗОР у 2001–2015 рр.

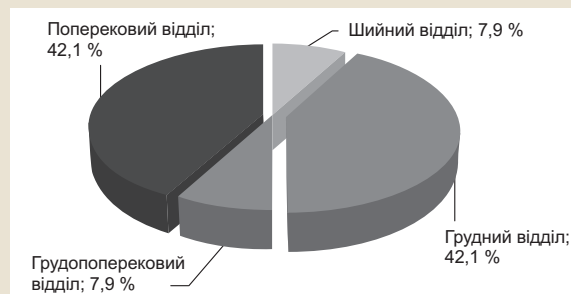


Рис. 3. Поділ хворих на ВДТС за локалізацією ураження відділів хребта.

лобового туберкульозу, актуальними є вивчення клінічно-рентгенологічних особливостей перебігу ВДТС та оцінювання ефективності лікування основного курсу АМБТ.

При надходженні у стаціонар у 32 (84,2 %) пацієнтів на оглядовій рентгенограмі органи грудної порожнини були без патологічних змін. У 2 (5,2 %) пацієнтів визначали залишкові зміни після перенесеного туберкульозу легень у минулому. У 4 (10,6 %) осіб туберкульозний спондиліт діагностували на тлі АМБТ туберкульозу легень.

Отже, туберкульозний спондиліт виявили як самостійне захворювання у 5,3 раза частіше, ніж після перенесеного туберкульозу легень або на тлі його активного процесу (84,2 % проти 15,8 % відповідно; $p < 0,05$).

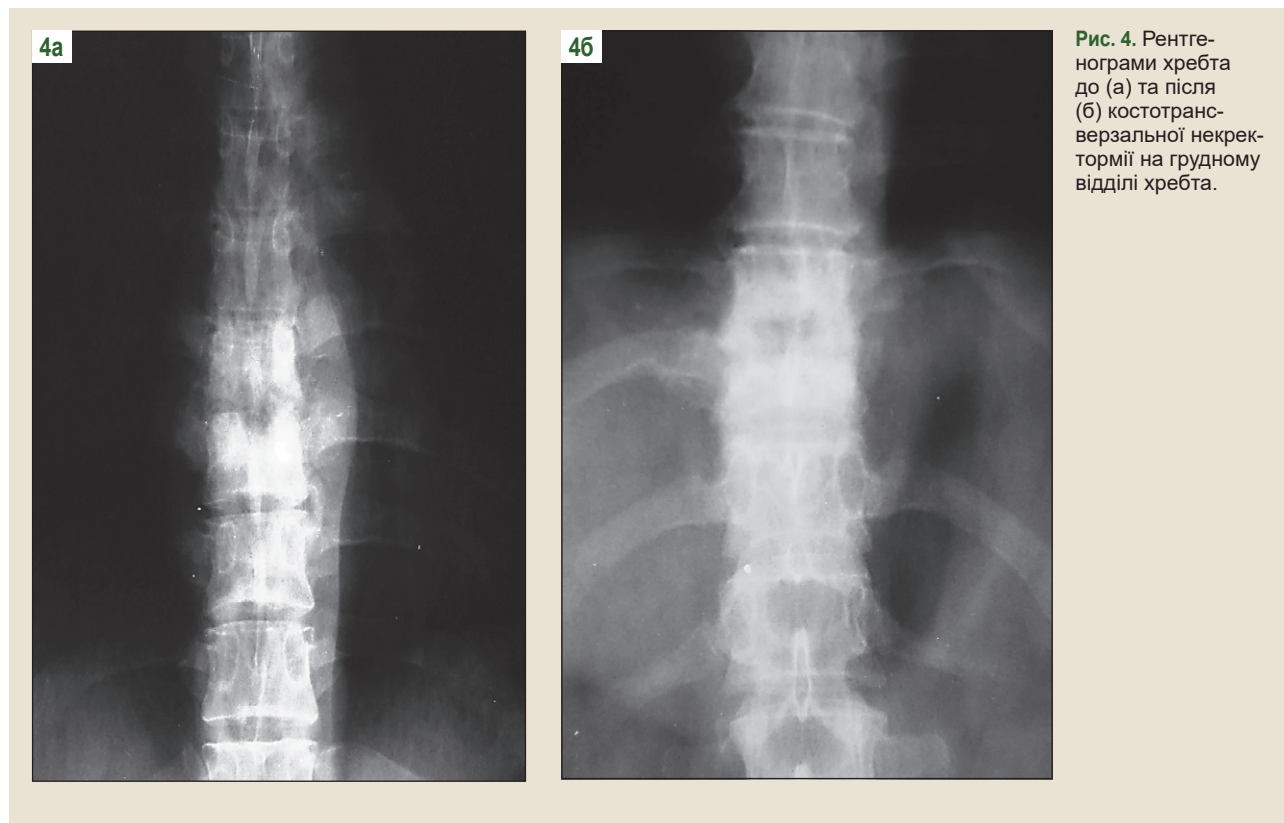


Рис. 4. Рентгенограми хребта до (а) та після (б) костотрансверзальної некректормії на грудному відділі хребта.

У 38 (100 %) хворих відзначили непомітний початок захворювання з повільним прогресуванням. При надходженні у стаціонар у всіх пацієнтів були скарги на локальний біль різного ступеня виразності в зоні ураження хребетного стовпа під час руху та навантаження. Наявність інтоксикаційного синдрому діагностували тільки в 5 осіб, що вірогідно рідше в 6,6 раза, ніж його відсутність (13,1 % проти 86,9 % відповідно, $p < 0,05$).

Протягом вивчення частоти локалізації ураження відділів хребта (рис. 3) встановили, що ураження шийного відділу діагностували у 3 (7,9 %) осіб, грудного – у 16 (42,1 %), грудопоперекового – у 3 (7,9 %), поперекового – у 16 (42,1 %). Отже, визначили тенденцію до переважання частоти ураження грудного та поперекового відділів хребта (по 42,1 %).

Встановили, що серед 16 хворих з ураженням грудного відділу хребетного стовпа ураження верхньо-грудного відділу (Th 1-6) відбувалось у 5 (31,3 %) пацієнтів, нижньо-грудного відділу (Th 6-12) – у 11 (68,7 %). Отже, у хворих на ВДТС виявили тенденцію до переважання у 2 рази частоти ураження нижньо-грудного відділу (Th 6-12) хребетного стовпа.

У хворих на ВДТС частіше реєструють ураження таких відділів хребетного стовпа, як поперековий (42,1 %) та грудний (42,1 %). Подібні дані отримали Г. Г. Голка та В. В. Веснін [3]. При ураженні грудного відділу визначили тенденцію до переважання удвічі частоти ураження нижньо-грудного відділу (Th 6-12) (68,7 %).

Під час поділу хворих на ВДТС за віком залежно від

локалізації ураження хребта встановлено: ураження шийного відділу діагностували у хворих віком 38,0 (32,0; 45,0) року, грудного – 51,5 (42,5; 63,5) року, грудопоперекового – 45,0 (44,0; 58,0) року, поперекового – 48,5 (37,0; 68,5) року. Вірогідної різниці за цими показниками не встановили, але визначили тенденцію до ураження шийного відділу в молодшому віці (38 років) порівняно з ураженням інших відділів хребетного стовпа.

Деструкції кісткової тканини хребців рентгенологічно визначали в усіх хворих (100 %). Наявність напливного абсцесу за рентгенологічними даними встановили у 32 (84,2 %) осіб, що вірогідно частіше у 5,3 раза ($p < 0,05$), ніж його відсутність – у 6 (15,8 %) пацієнтів.

Як відомо, туберкульозний спондиліт розвивається в результаті засіву мікобактерій туберкульозу (МБТ) у губчасту речовину тіл хребців гематогенним або лімфогенним шляхом. Специфічне запалення тіл хребців призводить до розвитку некрозу, який поширюється за межі хребця через міжхребцевий диск або паравертебрально та викликає вторинне контактне ураження вже більшої кількості хребців. Встановили, що у хворих на ВДТС вірогідно переважає одночасне ураження двох суміжних хребців хребетного стовпа порівняно з одночасним ураженням 3 і 4 суміжних хребців (33 (86,9 %) пацієнти проти 4 (10,5 %) та 1 (2,6 %) хворого відповідно; $p < 0,05$).

Отже, ВДТС у хворих супроводжується деструктивним процесом кісткової тканини хребців (100 %), наливним абсцесом (84,2 %) і переважним одночасним ураженням двох суміжних хребців хребетного стовпа (86,9 %).

Ускладнення ВДТС неврологічною симптоматикою діагностували в 15 (39,4 %) пацієнтів. В 11 (28,9 %) осіб вона проявлялась як вторинна мієлопатія, вертеброгенна цервікокранеалгія та люмбалгія, порушення функцій хребетного стовпа, вторинні ішіаси; у 4 (10,5 %) пацієнтів – як провідникові порушення (нижні парапарези та параплегії з порушенням функції тазових органів).

Лікування ВДТС було комплексним. Усі хворі отримували основний курс АМБТ за категорією 1 згідно з УКПМД «Туберкульоз» [6], дотримуючись ортопедичного режиму та з призначенням патогенетичної, симптоматичної терапії. Ортопедичний режим застосовували для повної іммобілізації та розвантаження ураженого відділу хребетного стовпа. При цьому пацієнт був на щиті або в гіпсовому ліжечку. Після ліквідації гострого періоду ВДТС пацієнтам накладали гіпсовий корсет із наступним поступовим підведенням на милиці.

Основний курс лікування (ОКЛ) ВДТС за категорією 1 у повному обсязі (ІФ + ПФ) отримали 22 (57,9 %) пацієнти; у 17 (44,7 %) ОКЛ мав термін згідно з категорією 1, а в 5 (13,2 %), у зв'язку з тривалою відсутністю репаративних процесів у місці ураження хребта, середній термін ОКЛ дорівнював $16,6 \pm 2,5$ місяця.

Радикальне оперативне втручання на уражених деструктивним процесом хребцях хребетного стовпа у вигляді костотрансверзальної некретормії тіл хребців (рис. 4) виконали 3 (7,8 %) пацієнтам. У всіх випадках втручання було ефективним і мало позитивні результати.

У 22 (57,9 %) пацієнтів під час виписування зі стаціонара визначили позитивну клінічно-рентгенологічну динаміку. Рентгенологічно в усіх пацієнтів виявили звуження міжхребцевої щілини, кісткову атрофію, локальний остеопороз, склероз кісткової тканини, крайові кісткові розростання та частковий блок між тілами уражених хребців.

Не завершивши ОКЛ на різних етапах, за наполяганням зі стаціонара виписані 16 пацієнтів – 42,1 %. Так, у перші місяці лікування виписано 7 (18,4 %) пацієнтів, у перші 4 місяці лікування – 5 (13,2 %), через 6 місяців лікування – 4 (10,5 %).

Висновки

1. За 2001–2015 рр. частота випадків уперше діагностованого туберкульозного спондиліту в загальній структурі кістково-суглобового туберкульозу становить 74,1 %.

2. Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозного спондиліту у дорослих:

– розвивається переважно як самостійне захворювання, аніж після перенесеного туберкульозу легень або на тлі його активного процесу (84,2 % проти 15,8 %);

– у 100 % випадків відзначається непомітний початок, повільне прогресування та наявність локального болю різного ступеня виразності в зоні ураження хребетного стовпа;

– частіше реєструють ураження поперекового (42,1 %) та грудного (42,1 %) відділів хребетного стовпа;

– супроводжується у 100 % випадків деструктивним процесом кісткової тканини хребців, у 84,2 % – напливним абсцесом, у 86,9 % – одночасним ураженням двох суміжних хребців хребетного стовпа;

– у 39,4 % випадків супроводжується ускладненнями неврологічного характеру.

3. Оцінюючи ефективність основного курсу антимікобактеріальної терапії за категорією 1 у хворих на вперше діагностований туберкульозний спондиліт, встановили: серед 22 пацієнтів, які отримали основний курс лікування в повному обсязі без оперативного втручання, він виявився ефективним у 19 (86,3 %). Серед них у 5 (22,7 %) осіб середній термін основного курсу лікування довелося подовжити до $16,6 \pm 2,5$ місяця у зв'язку з тривалою відсутністю репаративних процесів у місці ураження хребта.

Дані свідчать, що основний курс антимікобактеріальної терапії за категорією 1 у хворих на вперше діагностований туберкульозний спондиліт є доволі ефективним, але, враховуючи тяжкість і тривалість загоєння специфічного процесу, він недостатньо тривалий.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані дані, необхідно виконувати постійну роботу серед хворих на вперше діагностований туберкульозний спондиліт щодо прихильності до лікування та відповідального ставлення до власного здоров'я, що дасть змогу підвищити ефективність лікування та надалі запобігти розвитку тяжких незворотних процесів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, доцент, професор каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Безденежний В. В., канд. мед. наук, зав. відділення позалегового туберкульозу, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, Україна.

Мозолюк В. І., лікар-ортопед диспансерного відділення, КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» ЗОР, Україна.

Сведения об авторах:

Разнатовська Е. Н., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Безденежный В. В., канд. мед. наук, зав. отделением внелегочного туберкулеза, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС, Украина.

Мозолюк В. И., врач-ортопед диспансерного отделения, КУ «Запорожский областной противотуберкулезный клинический диспансер» ЗОС, Украина.

Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bezdenezhnyi V. V., MD, PhD, Head of the Department of Extrapulmonary Tuberculosis of Zaporizhzhia Regional Antituberculous Clinical Dispensary of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

Mozolyuk V. I., MD, orthopedic physician of the Dispensary Department of Zaporizhzhia Regional Antituberculous Clinical Dispensary of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

Список літератури

- [1] Ковешникова Е.Ю. Туберкулезный спондилит сегодня: клинико-эпидемиологические особенности / Е.Ю. Ковешникова, Е.В. Кульча-веня // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №2. – С. 68.
- [2] Мозолюк В.И. Практические аспекты ранней диагностики туберкулезного спондилита / В.И. Мозолюк, С.Д. Лихолит // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №1(46). – С. 107–110.
- [3] Голка Г.Г. Сучасні підходи до лікування туберкульозного спондиліту / Г.Г. Голка, В.В. Веснін // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2016. – №3. – С. 85–89.
- [4] Загальні принципи діагностики туберкульозного спондиліту / Г.Г. Голка, В.В. Веснін, О.Г. Фадеев та ін. // Травма. – 2017. – Т. 18. – №3. – С. 95–101.
- [5] Назиров П.Х. Повышение эффективности хирургического лечения распространённых форм туберкулёза позвоночника / П.Х. Назиров, А.А. Уразбаев // Проблемы туберкулеза. – 2008. – №4. – С. 32–34.
- [6] Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз» від 31.12.2014 р. №620. –171 с.
- [7] Kostov K. Tuberculous spondylitis: analysis of 22 cases / K. Kostov, K. Petrov // Acta Neurol. Belg. – 2009. – Vol. 109. – №2. – P. 127–130.

References

- [1] Kulchavenya, E. V., & Koveshnikova, E. Y. (2012). Tuberkuleznyy spondilit segodnya: kliniko-epidemiologicheskie osobennosti [Clinical and epidemiological features of current tuberculous spondylitis]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*, 2, 68. [in Russian].
- [2] Mozoliuk V. I., & Likholit S. D. (2008). Prakticheskie aspekty rannej diagnostiki tuberkuleznogo spondilita [Practical aspects of early diagnostics of a tubercular spondylitis]. *Zaporozhye medical journal*, 1(46), 107–110. [in Russian].
- [3] Golka G. G., & Vesnin V. V. (2016). Suchasni pidkhody do likuvannya tuberkuloznoho spondylitu [Modern approaches to the treatment of tuberculosis spondylitis]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, 3, 85–89. [in Ukrainian].
- [4] Golka G. G., Vesnin V. V., Fadeev, O. G., Burlaka V. V., Olejnik, A. A., & Garkusha, M. A. (2017). Zahalni pryntsyipy diahnostyky tuberkulioznoho spondylitu [General principles of diagnosis of tuberculous spondylitis]. *Travma*, 18(3), 95–101. doi: 10.22141/1608-1706.3.18.2017.105369. [in Ukrainian].
- [5] Nazirov, P. Kh., & Urazbaev, A. A. (2008). Povyshenie e'ffektivnosti khirurgicheskogo lecheniya rasprostranennykh form tuberkuleza pozvonochnika [Increasing the effectiveness of surgical treatment of advanced forms of spinal tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza*, 4, 32–34. [in Russian].
- [6] Ministerstvo okhorony zdorovia (2014). Nakaz MOZ Ukrainy «Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vyskospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkuloz» vid 31.12.2014 r. №620 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults “Tuberculosis”» from December 12, 2014 №620]. [in Ukrainian].
- [7] Kostov, K., & Petrov, K. (2009). Tuberculous spondylitis: analysis of 22 cases. *Acta Neurol. Belg.*, 109(2), 127–130.



Гемодинаміка при експериментальній гострій ішемії міокарда на тлі застосування субстанції ПК-66 у порівнянні з кордароном

О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, Д. А. Лисенко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Мета роботи – вивчення впливу субстанцій ПК-66 на показники гемодинаміки за умов експериментальної гострої ішемії міокарда у порівнянні з кордароном.

Матеріали та методи. Досліди виконали на 21 кролі породи шиншила. Гостру ішемію міокарда (ГІМ) моделювали шляхом в/в введення адреналіну дозою 0,2 мг/кг і кофеїну бензоату натрію дозою 25 мг/кг. У дослідженнях застосовували сполуки кордарону та тест-зразок ПК-66 – субстанція. Визначали максимальний тиск у лівому шлуночку (МТЛШ), середній артеріальний тиск (САТ), загальний периферичний опір судин (ЗПОС), хвилинний об'єм (ХО). Реєстрували вихідні значення, відразу після та через 30 хв після введення досліджуваної речовини, відразу після введення аналізаторів, а також через 15 хв і 30 хв після моделювання патології.

Результати. Моделювання ГІМ у кролів супроводжувалося зниженням ХО, що викликається зменшенням скорочувальної активності міокарда, також спостерігали одночасне зниження САТ і суттєве збільшення ЗПОС, яке зумовлено раптовим зменшенням ХО та зниженням САТ. Введення кордарону знижує зміни, що визначили, моделюючи патології (6,33–10,36 %). Застосування ПК-66 нівелює зміни максимального тиску в лівому шлуночку, що спостерігають відразу після моделювання ГІМ, зі зниженням цього параметра через 15 хв і нормалізацією через 30 хв. Профілактичне введення тест-зразка ПК-66 вірогідно не впливало після моделювання ГІМ. Субстанція ПК-66 і кордарон виявляли близьку односпрямовану дію при ГІМ, зменшуючи зміни САТ, ХО, МТЛШ і ЗПОС при патології.

Висновки. Гостра ішемія міокарда у кролів характеризується збільшенням загального периферичного опору судин, зниженням хвилинного об'єму крові та систолічного артеріального тиску. Профілактичне введення ПК-66 призводить до нормалізації показників загальної гемодинаміки при ГІМ, не поступаючи за ефективністю препарату порівняння кордарону.

Гемодинаміка при експериментальній гострій ішемії міокарда на фоні застосування субстанції ПК-66 у порівнянні з кордароном

О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, Д. А. Лисенко

Цель работы – изучение влияния субстанций ПК-66 на показатели гемодинамики в условиях экспериментальной острой ишемии миокарда по сравнению с кордароном.

Материалы и методы. Опыты проведены на 21 кроле породы шиншилла. Острую ишемию миокарда (ОИМ) моделировали путем в/в введения адреналина в дозе 0,2 мг/кг и кофеина бензоата натрия дозой 25 мг/кг. В исследованиях применяли соединения кордарона и тест-образец ПК-66 – субстанция. Определяли максимальное давление в левом желудочке (МДЛЖ), среднее артериальное давление (САД), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), минутный объем (МО). Регистровали исходные значения исследуемых параметров, сразу после и через 30 мин после введения исследуемого вещества, сразу после введения анализаторов, а также через 15 мин и 30 мин после моделирования патологии.

Результаты. Моделирование ОИМ у кроликов сопровождалось снижением МО, которое вызвано уменьшением сократительной активности миокарда, также наблюдали одновременное снижение САД и существенное увеличение ОПСС, которое обусловлено внезапным уменьшением МО и снижением САД. Введение кордарона уменьшает изменения, которые наблюдали при моделировании патологии (6,33–10,36 %). Применение ПК-66 нивелирует изменения максимального давления в левом желудочке, наблюдаемые сразу после моделирования ОИМ, с последующим снижением данного параметра через 15 мин и нормализацией через 30 мин. Профилактическое введение тест-образца ПК-66 достоверно не влияло после моделирования ОИМ. Субстанция ПК-66 и кордарон проявляли близкое однонаправленное действие при ОИМ, уменьшая изменения САТ, ХО, МТЛЖ и ОПСС при патологии.

Выводы. Острая ишемия миокарда у кроликов характеризуется увеличением общего периферического сопротивления сосудов, снижением минутного объема крови и систолического артериального давления. Профилактическое введение ПК-66 приводит к нормализации показателей общей гемодинамики при ОИМ, не уступая по эффективности препарату сравнения кордарону.

Ключевые слова: ишемия миокарда, гемодинамика, субстанция ПК-66, кордарон.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 210–214

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133510>

УДК: 616.12-008.46+616.61-036.12-074:568.97
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133510

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 210–214

Ключові слова: ішемія міокарда, гемодинаміка, субстанція ПК-66, кордарон.

E-mail: dovgalenko1@ukr.net

Надійшла до редакції: 22.01.2018 // Після доопрацювання: 26.02.2018 // Прийнято до друку: 01.03.2018

Hemodynamics in experimental acute myocardial ischemia against the background of the use of substance PK-66 in comparison with the cordarone

O. V. Dzhygalyuk, G. I. Stepaniuk, D. A. Lysenko

The aim of the study was to study the effect of PK-66 substances on hemodynamic parameters under experimental acute myocardial ischemia compared with cordarone.

Materials and methods. The experiments were carried out on 21 rabbits of the chinchilla breed. Acute myocardial ischemia (AMI) was modeled by intravenous injection of epinephrine at a dose of 0.2 mg/kg and caffeine sodium benzoate at a dose of 25 mg/kg. In the studies carried out, the Cordarone compounds and the PK-66 test sample were used. The maximum pressure in the left ventricle (MPLV), mean arterial pressure (MAP), total peripheral vascular resistance (TPVR), and minute volume (MV) were recorded. The initial values of the parameters studied were recorded immediately after the administration and after 30 minutes. after administration of the test substance, immediately after the introduction of the analyzers, and also after 15 and 30 minutes. after modeling pathology.

Results. Simulation of AMI in rabbits, accompanied by a decrease in MV, caused by a decrease in contractile activity of the myocardium, also showed a simultaneous decrease MPLV in and a significant increase in TPVR, which is caused by a sudden decrease in MV and a decrease in MAP. The introduction of cordarone reduces the changes observed in the modeling of pathology (6.33–10.36 %). The use of PK-66 neutralizes changes in maximum pressure in the left ventricle observed immediately after modeling AMI, followed by a decrease in this parameter after 15 minutes. and normalization after 30 minutes. The prophylactic administration of the PK-66 test sample did not significantly influence the modeling of AMI. Substance PK-66 and cordarone showed a close unidirectional effect in AMI, reducing the changes in SAT, MPLV, MAP, and TPVR in pathology.

Conclusions. Acute ischemia of the myocardium in rabbits is characterized by an increase: total peripheral resistance of blood vessels, a decrease in the minute volume of blood and systolic blood pressure. Prophylactic administration of PK-66 leads to normalization of indicators of general hemodynamics in AMI, not inferior in effectiveness to the drug comparison cordarone.

Key words: myocardial ischemia, hemodynamics, substance PK-66, cordarone.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 210–214

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і, особливо, інфаркт міокарда (ІМ) залишаються актуальним питанням медицини. За останні десятиліття зафіксовано значний прогрес у лікуванні ІХС та ІМ, зумовлений раннім відновленням кровотоку хірургічним або медикаментозним шляхом, який рекомендується міжнародними та національними клінічними протоколами [1]. Враховуючи, що одностадійна повна черезшкірна ревазуляризація призводить до зменшення смертності та віддалених наслідків й ускладнень, її рекомендують як основний метод втручання при гострому коронарному синдромі [2]. Однак при широкому використанні цієї методики не зникає питання щодо зменшення реперфузійного пошкодження міокарда як основного фактора ризику порушення функціонування міокарда й розвитку серцевої недостатності (СН) [3]. Тому сьогодні активно вивчають питання щодо кардіопротекції та здійснюють пошук нових засобів медикаментозної терапії з кардіопротекторними властивостями. Одним із важливих показників функціонування міокарда є гемодинаміка, що дає змогу оцінити позитивний протекторний ефект субстанцій, які вивчаються на тлі ІМ та є еталоном в експериментальних дослідженнях [4].

Мета роботи

Вивчення впливу субстанцій ПК-66 на показники гемодинаміки за умов експериментальної гострої ішемії міокарда в порівнянні з кордароном.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали на 21 кролі породи шиншила масою 2,5–3,5 кг. Тварин утримували у стандартних умовах

віварію за вільного доступу до води та їжі. Всі експериментальні дослідження виконали відповідно до закону України № 3447-IV, від 21.02.2006, вимог Європейської конвенції захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986) і сучасних вимог до експериментальних досліджень на тваринах [5].

У дослідженнях застосовували сполуки кордарон у лікарській формі розчину для ін'єкцій в ампулах 150 мг / 3 мл (серія 4A027, виробництва Санофі Вінтроп Індустрі, Франція), тест-зразок ПК-66 – субстанція у вигляді порошку біло-жовтого кольору, що нерозчинний у воді. Речовини вводили внутрішньовенно у вушну вену кролів. Для наркотизації тварин використовували уретан, який вводили в/в із розрахунку 1 мг/кг, використовуючи як розчинник 0,9 % розчин хлориду натрію. Перед введенням розчин нагрівали на водяній бані до температури 37 °С.

Системний тиск вимірювали методом електроманометрії за допомогою поліетиленового катетера, введеного в праву сонну артерію, лівий шлуночок. Також реєстрували максимальний тиск у лівому шлуночку (МТЛШ), середній артеріальний тиск (САТ), загальний периферичний опір судин (ЗПОС), хвилинний обсяг (ХО). Гостру ішемію міокарда (ГІМ) моделювали шляхом в/в введення адреналіну дозою 0,2 мг/кг і кофеїну бензоату натрію дозою 25 мг/кг.

Тварин поділили на групи: 1 – контрольна патологія з експериментально змодельованою ГІМ; 2 – профілактичне введення кордарону; 3 – профілактичне введення ПК-66. У тварин контрольної групи визначали гемодинамічні параметри до та після моделювання патології. У дослідних групах речовини, що вивчали, вводили внутрішньовенно за 30 хв до моделювання патології до

введення: кордарон – 10 мг/кг, ПК-66 – 10 мг/кг. Реєстрували вихідні параметри, відразу після та через 30 хв після введення досліджуваної речовини, відразу після введення аналізаторів, а також через 15 хв і 30 хв після моделювання патології.

Статистично результати опрацювали за допомогою програми MS Excel-2007 (Microsoft Corp., США). Статистичний аналіз виконали з використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [6].

Результати та їх обговорення

Моделювання ГІМ у кролів шляхом в/в введення кофеїну бензоату (кофеїну) і адреналіну гідрохлориду (адреналіну) супроводжувалось зменшенням ХО, яке викликане зменшенням скорочувальної активності міокарда, що пов'язують з розвитком ішемії [7]. Як наслідок, спостерігали зниження САТ і суттєве збільшення ЗПСС, котре зумовлене раптовим зменшенням ХО та зниженням САТ, що активує синокаротидні й аортальні барорецептори, викликає виділення у кров великої кількості адренергічних речовин, які зумовлюють поширену вазоконстрикцію (табл. 1, 2) [8].

Під час моделювання патології визначили тенденцію до зниження ЧСС (табл. 1). Профілактичне введення кордарону викликало вірогідне підвищення ЧСС через 15 хв після введення кофеїну й адреналіну з наступною його нормалізацією.

При експериментальній ГІМ, що викликана введенням кофеїну й адреналіну, спостерігають різке зростання максимального тиску в лівому шлуночку (МТЛШ), що знижується на 24,29 % через 30 хв (табл. 1). Введення

кордарону зменшує зміни, які спостерігали, при моделюванні патології (6,33–10,36 %). Застосування ПК-66 нівелює зміни максимального тиску в лівому шлуночку, що визначають відразу після моделювання ГІМ, зі зниженням цього параметра через 15 хв і нормалізацією через 30 хв. Профілактичне введення тест-зразка ПК-66 вірогідно не впливало після моделювання ГІМ.

При моделюванні ГІМ спостерігали короточасне вірогідне підвищення САТ і його наступне вірогідне зниження, зареєстроване через 15 хв і 30 хв після введення аналізаторів. ПК-66 і кордарон виявляли близьку односпрямовану дію при ГІМ, зменшуючи зміни САТ при патології (табл. 2).

При експериментальному моделюванні ГІМ відзначили зниження ХО (вірогідне на 15–30 хв експерименту), що вказує на покращення функції міокарда в названі терміни дослідження. ПК-66 і референтний препарат кордарон викликають односпрямовані зміни, помірно знижуючи ХО під час моделювання патології. За вираженістю ефекту досліджувані тест-зразки розташовуються в ряду так: кордарон < ПК-66.

Моделюючи ГІМ, спостерігали вірогідне збільшення ЗПСС. Введення кордарону та ПК-66 нівелювало зміни ЗПСС при патології, вірогідно знижуючи параметр через 15 хв і 30 хв. За впливом на ЗПСС тест-зразки розташовуються в ряду так: кордарон < ПК-66.

Дані, що навели, свідчать про суттєвий позитивний вплив субстанції ПК-66 на основні гемодинамічні показники у кролів на тлі ГІМ. Позитивний вплив субстанції полягає у зменшенні ознак порушень функціонування міокарда, що опосередковано може зменшити вогнище ураження цього органа, як було доведено при застосуванні кордарону [9]. Враховуючи, що показники гемодина-

Таблиця 1. Вплив кордарону, ПК-66 на основні показники гемодинаміки на моделі гострої ішемії міокарда у кролів (n = 5)

Група	Показники	Вихідний контроль	Введення досл. р-нів	30 хв	А+К	15 хв	30 хв
ЧСС (уд/хв)							
Кордарон	M ± m	260,40 ± 6,55	–	239,80 ± 7,18	239,60 ± 8,17	218,00 ± 11,76	257,00 ± 9,65
	%	–	-1,22	-7,91	-7,98	-16,28 ¹⁾	-1,30
ПК-66	M ± m	269,00 ± 17,00	288,80 ± 10,21	262,40 ± 12,71	257,00 ± 12,32	255,80 ± 11,97	256,75 ± 13,17
	%	–	7,36	-2,45	-4,46	-4,90	-4,55
Контроль	M ± m	283,20 ± 8,10	–	–	266,20 ± 8,62	269,80 ± 8,44	296,25 ± 2,44
	%	–	–	–	-6,00	-4,73	4,60
МТЛШ (мм рт. ст.)							
Кордарон	M ± m	162,80 ± 8,73	183,80 ± 11,47	172,80 ± 11,69	163,80 ± 10,12	161,60 ± 8,68	166,80 ± 7,52
ПК-66	%	–	12,89	6,14	0,61	-0,73	2,45
	M ± m	151,40 ± 7,35	159,80 ± 5,12	152,40 ± 4,43	147,80 ± 5,37	124,40 ± 6,55	142,60 ± 6,97
Контроль	%	–	5,54	0,66	-2,37	-17,83 ¹⁾	-5,81
	M ± m	128,00 ± 4,07	–	–	159,40 ± 9,62	125,60 ± 8,39	107,00 ± 2,93
	%	–	–	–	24,53 ²⁾	-1,87	-16,40 ¹⁾

¹⁾ : $p \leq 0,05$ порівняно з даними вихідного контролю; **А+К**: в/в введення кофеїну бензоату й адреналіну гідрохлориду.

Таблиця 2. Вплив кордарону, ПК-66 на гемодинамічні показники моделі гострої ішемії міокарда у кролів (n = 5)

Група	Стат. показник	Вихід.	Введення дослід. р-нів	30 хв	A+K	15 хв	30 хв
САТ (мм рт. ст.)							
Кордарон	M ± m	149,60 ± 1,55	145,00 ± 3,83	145,80 ± 3,88	139,80 ± 3,50	141,80 ± 2,89	140,60 ± 3,53
	%	–	-3,07	-2,54	-6,55	-5,21	-6,01
ПК-66	M ± m	156,80 ± 3,10	148,40 ± 4,27	148,60 ± 4,56	146,20 ± 2,35	149,00 ± 3,94	147,40 ± 1,59
	%	–	-5,35	-5,22	-6,76 ¹⁾	-4,97	-5,99
Контроль	M ± m	126,60 ± 2,57			136,20 ± 2,53	114,60 ± 2,84	110,00 ± 3,55
	%	–	–	–	7,58	-9,47 ¹⁾	-13,11 ¹⁾
ХО (л/хв)							
Кордарон	M ± m	0,992 ± 0,008	1,004 ± 0,005	0,956 ± 0,006	0,9360 ± 0,0109	0,922 ± 0,013	0,932 ± 0,014
	%	–	1,20	-3,62	-5,64	-7,05	-5,99
ПК-66	M ± m	0,982 ± 0,021	0,992 ± 0,019	0,960 ± 0,031	0,958 ± 0,030	0,930 ± 0,021	0,935 ± 0,004
	%	–	1,01	-2,24	-2,44	-5,29	-4,78
Контроль	M ± m	0,994 ± 0,012			0,904 ± 0,012	0,914 ± 0,006	0,905 ± 0,008
	%	–	–	–	-9,05 ¹⁾	-8,04 ¹⁾	-8,95 ¹⁾
ЗПСС (дин × с/см)							
Кордарон	M ± m	11812,80 ± 85,50	11566,00 ± 349,40	12141,20 ± 258,90	11600,80 ± 324,70	11515,00 ± 181,60	12196,50 ± 316,80
	%	–	-2,08	2,78	-1,79	-2,52	3,24
ПК-66	M ± m	12980,80 ± 152,40	11929,40 ± 146,60	12422,00 ± 228,70	12018,60 ± 319,70	11705,00 ± 316,00	126,00 ± 200,50
	%	–	-8,09	-4,30	-7,4	-9,82 ¹⁾	-2,69
Контроль	M ± m	9705,60 ± 281,60			12625,60 ± 391,90	11314,80 ± 122,50	11259,50 ± 171,30
	%	–	–	–	30,08 ¹⁾	16,5 ¹⁾	16,01 ¹⁾

¹⁾: p ≤ 0,05 порівняно з даними вихідного контролю; **A+K**: в/в введення кофеїну бензоату і адреналіну гідрохлориду.

міки під час застосування субстанції ПК-66 були на рівні показників групи, де застосовувався кордарон, можемо визначити перспективність вивчення досліджуваної субстанції для використання як кардіопротектора на тлі ішемії міокарда.

Висновки

1. Гостра ішемія міокарда у кролів характеризується збільшенням загального периферичного опору судин, зниженням хвилинного об'єму крові та систолічного артеріального тиску.

2. Профілактичне введення ПК-66 призводить до нормалізації показників загальної гемодинаміки (ЗПСС, ХО та САТ) при ГІМ, не поступаючись за ефективністю препарату порівняння кордарону.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення показників електрокардіограм дасть змогу в повному обсязі оцінити позитивний вплив сполуки ПК-66 на функціонування міокарда.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Джигалюк О. В., аспірант каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Степанюк Г. І., д-р мед. наук, професор каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Лисенко Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Джигалюк О. В., аспирант каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Степанюк Г. И., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Лысенко Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Dzhygalyuk O. V., Postgraduate Student of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Stepaniuk G. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Lysenko D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- [1] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial [Електронний ресурс]. – Retrieved from: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/2017%20STEMI%20ehx393_web%20addenda%20-%20FOR%20WEB.pdf.
- [2] Myocardial Infarction: Disease Mechanisms and Therapeutic Perspectives / K.C. Chapalamadugu, S. Gudla, R. Kukreja, S.M. Tipparaju // *Emerging Applications, Perspectives, and Discoveries in Cardiovascular Research* / A. Malhotra, S. Soni (Eds.). – Hershey, PA: IGI Global, 2017. – P. 139–160.
- [3] Novel targets and future strategies for acute cardioprotection Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart / D.J. Hausenloy, D. Garcia-Dorado, H. E. Bøtker, et al. // *Cardiovascular research*. – 2017. – Vol. 113. – №6. – P. 564–585.
- [4] Acute Haemodynamic and Echocardiographic Effects of Multiple Configurations of Left Ventricular Pacing Sites in Acute Myocardial Infarction: Experimental Study / I.A. Matthaïos Kaladaridou, E. Skaltsiotes et al. // *Heart Lung Circ*. – 2017. – Vol. 26. – №4. – P. 383–394.
- [5] Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / S.R. Houser, K.B. Margulies, A.M. Murphy et al. // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 111. – №1. – P. 131–150.
- [6] Moyé L. *Statistical Methods for Cardiovascular Researchers* / L. Moyé // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – №3. – P. 439–453.
- [7] Changes and classification in myocardial contractile function in the left ventricle following acute myocardial infarction / H. Gao, A. Aderhold, K. Mangion et al. // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2017. – Vol. 14. – №132. – P. 20170203.
- [8] Cardioprotection by the transfer of coronary effluent from ischaemic preconditioned rat hearts: identification of cardioprotective humoral factors / L. Maciel, D.F. de Oliveira, G.C. Verissimo da Costa et al. // *Basic Research in Cardiology*. – 2017. – Vol. 112. – №5. – P. 52–67.
- [9] Elgendy I.Y. Experimental and early investigational drugs for angina pectoris / I.Y. Elgendy, D.E. Winchester, C.J. Pepine // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2016. – Vol. 25. – №12. – P. 1413–1421.
- [1] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial. Retrieved from: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/2017%20STEMI%20ehx393_web%20addenda%20-%20FOR%20WEB.pdf.
- [2] Chapalamadugu, K. C., Gudla, S., Kukreja, R., & Tipparaju, S. M. (2017). Myocardial Infarction: Disease Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Emerging Applications, Perspectives, and Discoveries in Cardiovascular Research*, A. Malhotra, S. Soni (Eds.), (pp. 139–160). Hershey, PA: IGI Global. doi: 10.4018/978-1-5225-2092-4.ch008.
- [3] Hausenloy, D. J., Garcia-Dorado, D., Bøtker, H. E., Davidson, S. M., Downey, J., Engel, F. B., et al. (2017) Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular Research*, 113(6), 564–585. doi: 10.1093/cvr/cvx049.
- [4] Matthaïos, I., Kaladaridou, A., Skaltsiotes, E., Agrios, J., Antoniou, A., Georgiopoulos, G., et al. (2017) Acute Haemodynamic and Echocardiographic Effects of Multiple Configurations of Left Ventricular Pacing Sites in Acute Myocardial Infarction: Experimental Study. *Heart Lung Circ*. 26(4), 383–394. doi: 10.1016/j.hlc.2016.07.016.
- [5] Houser, S. R., Margulies, K. B., Murphy, A. M., Spinale, F. G., Francis, G. S., Prabhu, S. D., et al. (2012). Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation research*, 111(1), 131–150. doi: 10.1161/RES.0b013e3182582523.
- [6] Moyé, L. (2016). *Statistical Methods for Cardiovascular Researchers*. *Circulation Research*, 118(3), 439–453. doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.115.306305.
- [7] Gao, H., Aderhold, A., Mangion, K., Luo, X., Husmeier, D., & Berry, C. (2017). Changes and classification in myocardial contractile function in the left ventricle following acute myocardial infarction. *Journal of the Royal Society Interface*, 14(132), 20170203. doi: 10.1098/rsif.2017.0203.
- [8] Maciel, L., de Oliveira, D. F., Verissimo da Costa, G. C., Bisch, P. M., & Nascimento, J. H.M. (2017) Cardioprotection by the transfer of coronary effluent from ischaemic preconditioned rat hearts: identification of cardioprotective humoral factors. *Basic Research in Cardiology*, 112(5), 52–67. doi: 10.1007/s00395-017-0641-2.
- [9] Elgendy, I. Y., Winchester, D. E., & Pepine, C. J. (2016). Experimental and early investigational drugs for angina pectoris. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(12), 1413–1421. doi: 10.1080/13543784.2016.1254617.

References

- [1] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial. Retrieved from: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/2017%20STEMI%20ehx393_web%20addenda%20-%20FOR%20WEB.pdf.



Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх похідних

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло, Ю. С. Фролова

Запорізький державний медичний університет, Україна

Затримку води та солей в організмі людини визначають усе частіше, і це може призвести до набряків і накопичення рідини в порожнинах тіла, що надалі може переходити в патологічні стани: хронічну серцеву недостатність, захворювання нирок, цироз печінки тощо. При виникненні різного виду набряків велике значення має збільшення іонів натрію (Na^+), оскільки вони мають властивість затримувати воду в організмі. Діуретичними засобами є лікарські препарати, що впливають на виведення з організму надлишку води й електролітів, нормалізують внутрішнє середовище. Діуретики сприяють усуненню набряків завдяки зменшенню кількості рідини в організмі людини.

Аналіз фахової літератури свідчить, що похідним 5-R-1,2,4-тріазолу притаманна діуретична активність. Чималою перевагою похідних 1,2,4-тріазолу є те, що ці сполуки мають низькі показники гострої та хронічної токсичності, проявляючи виражену фармакологічну дію та майже не викликаючи побічних ефектів.

Тому актуальним є створення нових низькотоксичних речовин похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів і вивчення їхніх діуретичних властивостей.

Мета роботи – спрямований пошук нових малотоксичних і високоефективних діуретичних сполук серед похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів.

Матеріали та методи. Для встановлення впливу сполук, що синтезовані на кафедрі фізикоїдної хімії ЗДМУ, на екскреторну функцію нирок використовували метод Є. Б. Берхіна. Досліди діуретичної активності виконали на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету.

Результати. Дослідили діуретичну активність похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів. Як препарат порівняння використали гіпотіазид для дослідження та аналізу експериментальних даних. Встановили закономірності «структура – активність». Результати досліджень свідчать, що (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метаноли не здатні перевищити діуретичну дію гіпотіазиду, але перевищити значення референс-препарату дала змогу сполука 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензонітрил.

Висновки. За методом Є. Б. Берхіна дослідили діуретичну активність похідних (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів. Похідні (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів майже не здатні перевищити діуретичну дію гіпотіазиду. Встановили закономірності «структура – дія». Найбільш активною сполукою виявився 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензонітрил.

Установление показателей диуретического действия (3-тио-4-R-4-H-1,2,4-триазол-5-ил)(фенил)метанолов и их производных

А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Е. С. Пругло, Ю. С. Фролова

Задержку воды и солей в организме человека наблюдают все чаще, и это может привести к отекам и накоплению жидкости в полостях тела, в дальнейшем может переходить в патологические состояния: хроническую сердечную недостаточность, заболевания почек, цирроз печени и т. д. При возникновении различного вида отеков большое значение имеет увеличение ионов Натрия (Na^+), так как они имеют функцию задерживать воду в организме. К диуретикам относят лекарственные препараты, которые определенным образом влияют на выведение из организма избытка воды и электролитов, нормализуют внутреннюю среду. Диуретики способствуют устранению отеков благодаря уменьшению количества жидкости в организме человека.

Анализ специализированной литературы свидетельствует, что производным 5-R-1,2,4-триазола присуща диуретическая активность. Значительным преимуществом производных 1,2,4-триазола является то, что эти соединения имеют низкие показатели острой и хронической токсичности, проявляя выраженное фармакологическое действие и почти не вызывая побочных эффектов.

Поэтому актуально создание новых низькотоксичных веществ производных (3-тио-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанола і изучение их диуретических свойств.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/134004>

УДК: 615.31:547.792'532'261-3:615.254.1]-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.134004

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 215–219

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, діуретики.

E-mail: yuliia_hulina@ukr.net

Надійшла до редакції: 25.05.2018 // Після доопрацювання: 01.06.2018 // Прийнято до друку: 04.06.2018

Цель работы – целенаправленный поиск новых малотоксичных и высокоэффективных диуретиков среди производных (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанолов.

Материалы и методы. Для установления диуретической активности соединения, синтезированные на кафедре физколлоидной химии ЗГМУ, на экскреторную функцию почек использовали метод Е. Б. Берхина. Исследования диуретической активности выполнены на кафедре клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО Запорожского государственного медицинского университета.

Результаты. Исследовали диуретическую активность производных (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола. Как препарат сравнения использовали гипотиазид для исследования и анализа экспериментальных данных. Установлены закономерности «структура – активность». Результаты исследований свидетельствуют, что производные (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола не способны превзойти диуретическое действие гипотиазида, однако соединение 4-(5-гидрокси(фенил)метил-4-фенил-4*H-1,2,4*-триазол-3-илтиометил)бензонитрил превысило показатели референс-препарата.

Выводы. По методу Е. Б. Берхина исследовали диуретическую активность производных (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола. Производные (3-тио-4-*R-4-H-1,2,4*-триазол-5-ил)(фенил)метанола практически не способны превзойти диуретическое действие гипотиазида. Установлены закономерности «структура – действие». Наиболее активное соединение – 4-(5-гидрокси(фенил)метил-4-фенил-4*H-1,2,4*-триазол-3-илтиометил)бензонитрил.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, диуретики.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 215–219

Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives

A. M. Rud, A. G. Kaplaushenko, Ye. S. Pruglo, Yu. S. Frolova

Diuretic drugs are drugs that, by blocking the transport systems of the renal tubules, promote the removal of excess electrolytes and water from the body, normalization of the internal environment. They eliminate edema, reduce the fluid content in the body cavity. Diuretic drugs differ in their chemical structure, the mechanism of action on the urinary tract function of the kidneys and on the mechanisms of regulation of this function. It should be noted that the use of the above mentioned agents can lead to undesirable side effects, such as nausea, vomiting, unpleasant sensations in the stomach, headache, facial hyperemia. To date, there is evidence that 5-*R-1,2,4*-triazole derivatives have diuretic activity. The advantage of synthetic triazole derivatives is that, along with the expressed pharmacological action of the compound, there are relatively low rates of acute and chronic toxicity, but almost no side effects. Therefore, it is important to create new low-toxic substances of derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-3-yl)(phenyl)methanols and study their diuretic properties.

The purpose of the work is the purposeful search for new low-toxic and highly effective diuretic compounds among the derivatives of (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-5-yl)(phenyl)methanols.

Materials and methods. To establish the influence of compounds, which have been synthesized at the Physical and Chemical Chemistry Department of ZSMU, the method of E. B. Berchin was used on the excretory function of kidneys. Experiments on diuretic activity were conducted at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Results. The diuretic activity of derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-5-yl)(phenyl)methanols was investigated. The study and analysis of the obtained experimental data were compared with the reference diuretic hypothiazide. Regularities “structure – activity” were established. The studies indicate that (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazoles-3-yl)(phenyl)methanol are not able to exceed hypothiazide diuretic effect, but 4-(5-hydroxy(phenyl)methyl-4-phenyl-4*H-1,2,4*-triazole-3-yl)thiomethyl)benzonitrile showed the results closer to the reference drug.

Conclusion. By the method of E.B. Berchin the diuretic activity of derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazol-5-yl)(phenyl)methanols was investigated. Derivatives (3-thio-4-*R-4-H-1,2,4*-triazole-3-yl)(phenyl)methanols do not exceed the diuretic action of hypothiazide. Patterns “structure – action” were established. The most active compound was 4-(5-hydroxy(phenyl)methyl-4-phenyl-4*H-1,2,4*-triazole-3-ylthiomethyl) benzonitrile.

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, diuretics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 215–219

Затримку води та солей в організмі людини визначають усе частіше, і це може призвести до набряків і накопичення рідини в порожнинах тіла, що надалі може переходити в патологічні стани: хронічну серцеву недостатність, захворювання нирок, цироз печінки тощо. При виникненні різного виду набряків велике значення має збільшення іонів натрію (Na⁺), оскільки вони мають властивість затримувати воду в організмі.

До діуретичних засобів належать лікарські препарати, що впливають на виведення з організму надлишку води й електролітів, нормалізують внутрішнє середовище.

Діуретики сприяють усуненню набряків завдяки зменшенню кількості рідини в організмі людини. Завдяки цим сучасним лікарським засобам можна збільшити сечовиділення (діурез) в 3–4 рази, тобто до 6–8 літрів на добу (в нормі людина виділяє 1,5–2,0 л).

Виходячи з того, що з організму виводяться іони натрію та вода, завдяки впливу сечогінних лікарських засобів знижується артеріальний тиск, сприяючи лікуванню гіпертонічної хвороби. Не менш важливим фактом є те, що діуретики зумовлюють виведення різного виду токсинів з організму людини, тому їх включають у комплекс ліку-

вання гострих інтоксикацій. Ці лікарські засоби належать до форсованого діурезу.

Препарати-діуретики мають певну хімічну структуру, механізм впливу та механізм регуляції сечовидільної функції нирок, що відрізняється від інших лікарських засобів. Слід відзначити, що діуретичні засоби мають низку побічних ефектів, серед яких блювання, нудота, неприємні відчуття в області шлунка, гіперемія обличчя, головний біль.

Аналіз фахової літератури свідчить, що похідним 5-*R*-1,2,4-тріазолу притаманна діуретична активність [1]. Значними перевагами похідних 1,2,4-тріазолу є те, що ці сполуки мають низькі показники гострої та хронічної токсичності, проявляючи виражену фармакологічну дію та майже не викликаючи побічних ефектів.

Тому актуальним є створення нових низькотоксичних речовин похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та вивчення їхніх діуретичних властивостей.

Мета роботи

Спрямований пошук нових малотоксичних і високоефективних діуретичних сполук серед похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів.

Матеріали і методи дослідження

Сполуки синтезували на кафедрі фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ).

Дослідження діуретичної активності виконали на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор І. М. Білай, дослідження виконав к. фарм. н. Є. С. Пругло).

Вплив на функцію нирок нових (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх *S*-заміщених вивчили на білих безпородних щурах масою 160–210 г за методом Є. Б. Берхіна [2].

Результати та їх обговорення

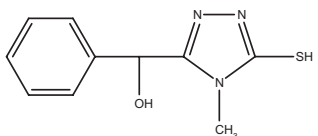
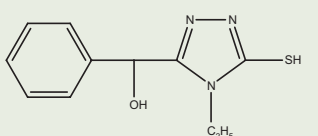
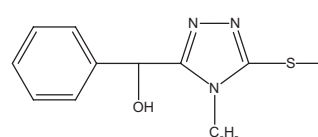
Для вивчення водного діурезу використовували серію тварин по 7 щурів у кожній групі. При цьому піддослідних утримували на постійному харчовому раціоні, вони мали вільний доступ до води. Перед тим як вводити у шлунок водну суспензію з водним навантаженням в кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини за допомогою зонду, щурів витримували протягом 2 годин без води та їжі. Протягом 4 годин щогодини збирали сечу. Як еталон порівняння використали гіпотіазид [2].

Сполуки, що розчинні у воді, вводили інтраперитонеально, враховуючи правила асептики й антисептики. Сполуки, що нерозчинні у воді, стабілізували твіном-80 та у вигляді водної суспензії вводили перорально. Сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД₅₀. Кількість сечі контрольної групи тварин, які не отримували відповідних сполук, прийнято за 100 %.

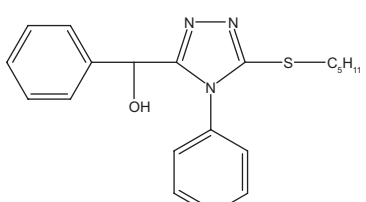
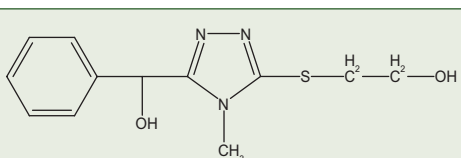
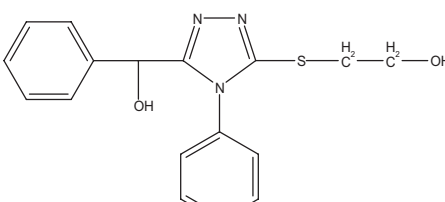
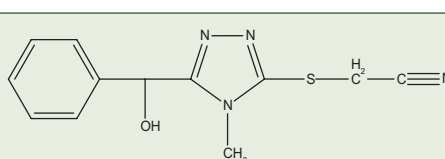
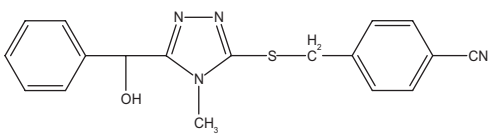
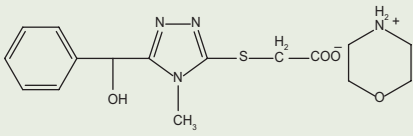
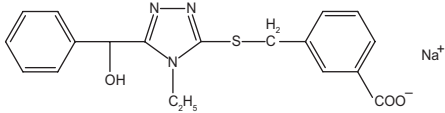
Результати експериментальних досліджень наведені в таблиці 1.

Провівши аналіз діуретичної дії похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів, виявили: у цьому ряду сполук найменшу діуретичну активність за закінченням 240 хв проявляє сполука 2-5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіостан-1-ол, при заміні фенільного радикала на метильний спостерігали підвищення діуретичного ефекту. Щодо діуретичного ефекту похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів, визначили, що при введенні в молекулу (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів ал-

Таблиця 1. Діуретична активність похідних (3-тіо-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів

Сполука	Діурез, мл 120 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 2 години	Діурез, мл 240 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 4 години
Контроль	1,370 ± 0,087	–	2,110 ± 0,198	–
Гіпотіазид	2,530 ± 0,280	84,38	3,590 ± 0,215	69,59
	2,190 ± 0,080	59,38	3,310 ± 0,324	56,76
	2,200 ± 0,076	60,42	3,380 ± 0,348	59,73
	1,870 ± 0,097	7,38	3,860 ± 0,366	8,00

Продовження таблиці 1.

Сполука	Діурез, мл 120 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 2 годині	Діурез, мл 240 хв	Діурез, у % до кон- тролю на 4 годині
	1,500 ± 0,115	19,57	3,700 ± 0,327	57,45
	1,600 ± 0,324	21,74	2,640 ± 0,415	12,47
	1,610 ± 0,110	0,35	3,390 ± 0,101	39,41
	1,490 ± 0,083	8,33	3,300 ± 0,169	69,59
	3,960 ± 0,148	88,54	3,260 ± 0,302	54,05
	1,770 ± 0,106	30,53	3,270 ± 0,221	41,87
	1,540 ± 0,132	13,68	2,900 ± 0,189	25,77

кільного радикала підвищується діуретичний ефект. Стосовно діуретичної дії 2-5-гідрокси(феніл)метил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-ілтіоацето-(бензо-)нітрилів встановили, що введення бензилового радикала в молекулу призводить до підвищення діуретичної активності. Аналізуючи діуретичну активність солей 2-5-гідрокси(феніл)метил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-ілтіоацетатних(бензойних) кислот, було б доречним відзначити: органічні солі мають більший ефект діуретичної активності порівняно з неорганічними, але не перевищують дію гіпотіазиду.

Результати досліджень свідчать: (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)(феніл)метаноли не здатні перевищити

діуретичну дію гіпотіазиду, але перевищити значення референс-препарату дала змогу сполука 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіометил)бензонітрил [3–5].

Висновки

1. Дослідили діуретичну активність похідних (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)(феніл)метанолів за методом Є. Б. Берхіна.

2. Вивчені похідні (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)(феніл)метанолів майже не перевищують діуретичну дію гіпотіазиду.

3. Встановили закономірності «структура – дія».

4. Найбільш активною сполукою виявився 4-(5-гідрокси(феніл)метил-4-феніл-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензонітрил.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Рудь А. М., заочний 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.

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

Фролова Ю. С., асистент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Рудь А. М., заочный аспирант каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

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

Фролова Ю. С., ассистент каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

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

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

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

Frolova Yu. S., Teaching Assistant, Physical and Colloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко, Ю.Г. Самелюк, В.В. Парченко та ін. – Запоріжжя, 2016. – С. 178.

[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] Патент 99044 Україна на корисну модель, С07D 249/00, А61К 31/41. (4-аміно-3-(децилтіо)-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанол, що виявляє діуретичну активність / А.М. Рудь, А.Г. Каплаушенко, Ю.М. Кучерявий та ін. – №u2014 14102; заявл. 29.12.14; опубл. 12.05.15 // Бюлетень. – №9.

[4] Патент України на винахід 112830 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196, А61Р 7/10. 4-(((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-феніл-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрил, що виявляє діуретичну активність / А.М. Рудь, Ю.М. Кучерявий, А.Г. Каплаушенко, Ю.Г. Самелюк та ін. – №a2015 09985; заявл. 13.10.15; опубл. 25.10.16 // Бюлетень. – №20.

[5] Рудь А.М. Встановлення показників діуретичної активності ряду (4-аміно-5-(алкілтіо)-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів / А.М. Рудь, А.Г. Каплаушенко, Ю.М. Кучерявий // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015 : Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки. – Запоріжжя, 2015. – С. 16.

References

[1] Kaplaushenko, A. H., Sameluk, Yu G., Parchenko, V. V., et al. (2016) *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. Zaporizhzhia.* [in Ukrainian].

[2] Berkhin, E. B. (1977) *Metody izucheniya dejstviya novykh khimicheskikh soedinenij na funkciyu pocek [Methods for studying the effect of new chemical compounds on renal function]. Khimiko-farmaceuticheskij jurnal, 11(5), 3–11.* [in Russian].

[3] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. H., Kucheryaviy, Yu. M., et al. (patentee) (2015) Patent 99044 Ukrainy na korusnu model, C07D 249/00, A61K 31/41. (4-amino-3-(detsyltio)-1,2,4-tryazol-5-il)(fenil)metanol, shcho vyavliaie diuretychnu aktyvnist [(4-amino-3- (decylthio)-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanol, which exhibits diuretic activity]. *Biuletен*, 9. [in Ukrainian].

[4] Rud, A. M., Kucheryaviy, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., Same-liuk, Yu. H., et al. (patentee) (2016) Patent Ukrainy na vynakhid 112830 Ukraina, C07D 249/00, A61K 31/4196, A61P 7/10 4-(((5-(hidroksy(fenil)metyl)-4-fenil-4-*H*-1,2,4-tryazol-3-il)tio)metyl)benzonitryl, shcho vyavliaie diuretychnu aktyvnist [4-(((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-4-*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)methyl)benzonitrile, which exhibits diuretic activity]. *Biuletен*, 20. [in Ukrainian].

[5] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. H., Kucheryaviy, Yu. M. (2015) *Vstanovlennia pokaznykiv diuretychnoi aktyvnosti riadu (4-amino-5-(alkiltio)-1,2,4-triazol-3-il)(fenil)metanoliv [Establishment of indices of diuretic activity of a number of (4-amino-5-(alkylthio)-1,2,4-triazole-3-yl)(phenyl)methanol]. Suchasni aspekty medytsyny i farmatsii – 2015, (P. 16). Zaporizhzhia.* [in Ukrainian].



Эпидемиология рака грудной железы в Запорожской области за период с 2011 по 2016 год

А. И. Шевченко, Е. Н. Левик, А. С. Алещенко

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – анализ заболеваемости и выживаемости больных раком грудной (РГЖ) железы в Запорожской области с 2011 по 2016 г., а также изучение состояния оказания помощи данной категории пациентов.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ данных выживаемости 4259 больных РГЖ I–IV стадий, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии молочной железы КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер» ЗОС с 2011 по 2016 г.

Результаты. В Запорожской области в 2016 г. установлено 86,0 случаев заболеваемости РГЖ на 100 000 населения. Отмечено постепенное увеличение количества пациенток, диагноз которым устанавливают на более поздних стадиях заболевания. Смертность женского населения от РГЖ в Запорожской области занимает первое место в общей структуре смертности женского пола от злокачественных новообразований и составляет 33,9 на 100 000 населения в 2016 г. Максимальный показатель выживаемости больных РГЖ зарегистрирован в 2016 г. – 54,9 на 100 000 населения.

Выводы. При проведении анализа заболеваемости РГЖ в Запорожье и Запорожской области за 2011–2016 гг. установлено увеличение заболеваемости более чем на 11,3 на 100 000 населения. Сохраняется высокий показатель выявляемости запущенных стадий РГЖ, что свидетельствует о необходимости совершенствования скрининговых программ по диагностике опухолей грудной железы.

Епідеміологія раку грудної залози в Запорізькій області з 2011 до 2016 р.

А. І. Шевченко, О. М. Левик, А. С. Алещенко

Мета роботи – аналіз захворюваності, виживаності хворих на рак грудної залози (РГЗ) у Запорізькій області (з 2011 до 2016 р.), а також вивчення стану надання допомоги цим категоріям хворих.

Матеріали та методи. В основу роботи покладено аналіз даних виживаності 4259 хворих на РГЗ I–IV стадій, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні патології молочної залози КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР із 2011 до 2016 р.

Результати. У Запорізькій області у 2016 р. виявили 86,0 випадків захворювання на РГЗ на 100 000 населення. Визначили поступове збільшення кількості пацієнток, яким діагноз встановлюють на пізніших стадіях захворювання. Смертність жіночого населення від РГЗ у Запорізькій області посідає перше місце в загальній структурі смертності жіночої статі від злоякісних новоутворень і становить 33,9 на 100 000 населення в 2016 р. Максимальний показник виживаності хворих на РГЗ зареєстрували в 2016 р. – 54,9 на 100 000 населення.

Висновки. Під час аналізу захворюваності на РГЗ у Запоріжжі та області за 2011–2016 рр. виявили збільшення захворюваності більш ніж на 11,3 на 100 000 населення. Зберігається високий показник виявлення занедбаних стадій РГЗ, що свідчить про необхідність удосконалення скринингових програм із діагностики пухлин грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, захворюваність, виживаність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 220–224

Epidemiology of breast cancer in Zaporizhzhia region from 2011 to 2016

A. I. Shevchenko, O. M. Levyk, A. S. Alieshchenko

Breast cancer is the most important problem of modern oncology.

The aim of our study was to analyze morbidity and survival of patients with breast cancer in the Zaporizhzhia region since 2011 to 2016 years and to investigate the state of care in this patient's category.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133191>

УДК: 618.19-006.6-036.22(477.64) «2011/2016»
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133191

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 220–224

Ключевые слова: рак грудной железы, заболеваемость, выживаемость.

E-mail: ai_shevchenko@ukr.net

Надійшла до редакції: 26.03.2018 // Після доопрацювання: 12.04.2018 // Прийнято до друку: 17.04.2018.

Materials and methods. The work is based on the analysis of survival of 4259 patients with the I–IV stage, who were hospitalized at the department of breast pathology at Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary in the AIA from 2011 to 2016.

Results. In the Zaporizhzhia region in 2016, 86.0 cases per 100 thousand people were identified. A gradual increase in the number of patients with later stages detection of the disease was noted. The mortality of the female population from the breast cancer in Zaporizhzhia region ranks first in the overall structure of female mortality from malignant neoplasms and is 33.9 per 100.000 population in 2016 year. The maximum survival rate of patients with the WPH was registered in 2016 – 54.9 per 100 thousand of the population.

Conclusions. When carrying out the analysis of the incidence of the breast cancer in Zaporizhzhia and Zaporizhzhia region for 2011–2016 years revealed an increase in morbidity by more than 11.3 per 100 thousand population. There remains a high rate of detectability of high stages of the breast cancer, which indicates the need to improve screening programs to identify breast tumors.

Key words: breast cancer, morbidity, survival.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 220–224

В 2015 г. во всем мире диагностировали 1,2 млн новых случаев рака грудной железы (РГЖ), а в 2016 г. – около 1,5 млн новых случаев РГЖ [5]. Большинство случаев заболевания РГЖ (53 %) зарегистрировали в экономически развивающихся странах, что составляет около 82 % населения мира [1]. По предположениям Международной ассоциации по изучению рака, к 2030 г. число заболевших составит 2,1 млн человек [7]. В Украине рак грудной железы (РГЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Заболеваемость РГЖ продолжает повышаться с каждым годом [6]. Так, в 2016 г. установлено 13 974 новых случаев РГЖ и зарегистрировано 5911 (16,3 %) случаев гибели от данной патологии. По данным Американского общества клинической онкологии (ASCO), 6,6 % всех случаев РГЖ диагностируют у больных в возрасте до 40 лет [6]. В Украине данный показатель достигает 61,4 % [2]. Анализ распространенности РГЖ на территории Украины в 2016 г. показал, что наибольший уровень заболеваемости

зарегистрирован в Киевской и Сумской областях (90,0 на 100 000 населения), наименьший – в Волынской, Закарпатской, Ивано-Франковской, Черновицкой, Черниговской областях (50 на 100 000 населения) (рис. 1).

По данным Национального института рака США, за 2010–2015 гг. показатель общей пятилетней выживаемости больных РГЖ составил 84 % [3]. За аналогичный период в Украине пятилетняя выживаемость равнялась 56 %, а в европейских странах средний показатель пятилетней выживаемости превысил 80 % [3]. В связи с этим представляет интерес динамика показателей заболеваемости и выживаемости пациентов с РГЖ в Запорізькій області, уровень охвата жителей специальной помощью и возможные пути снижения заболеваемости РГЖ.

Цель работы

Анализ заболеваемости и выживаемости больных РГЖ в Запорізькій області с 2010 по 2016 г., а также изучение

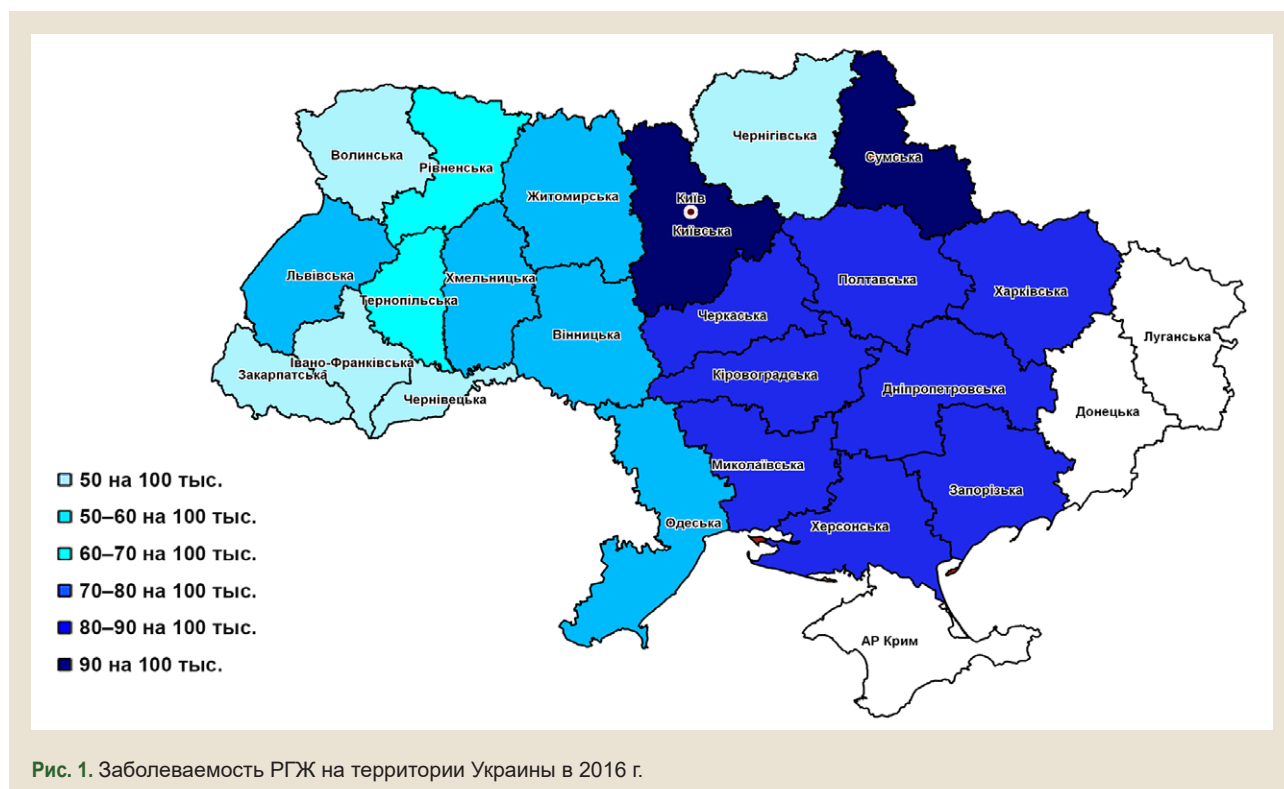


Рис. 1. Заболеваемость РГЖ на территории Украины в 2016 г.

состояния оказания помощи данной категории пациенток и определение возможности снижения уровня заболеваемости РГЖ.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ данных выживаемости 4259 больных РГЖ I–IV стадий, которые находились на стационарном лечении в отделении патологии молочной железы КУ «Запорожский областной клинический онкологический диспансер» ЗОС с 2011 по 2016 г.

На момент установления диагноза I–II стадия РГЖ диагностирована у 472 (69,1 %), III – у 91 (13,3 %), IV – у 53 (7,7 %) женщин.

Специальное лечение, которое получали женщины с установленным диагнозом РГЖ, включало хирургическое лечение, полихимиотерапию, лучевую терапию, а также комплексное лечение (операция ± лучевая терапия ± адъювантная полихимиотерапия).

Статистическую обработку материала проводили в программе IBM SPSS Statistics 22. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Сравнение кривых выживаемости проводили с помощью лог-рангового критерия ($p < 0,05$). Уровень достоверности составлял 95 % и выше.

Результаты и их обсуждение

Согласно уточненным данным Национального канцер-реестра, в Украине в 2014 г. зарегистрировано 13 641 новых случаев заболевания злокачественными новообразованиями, общий показатель заболеваемости достиг 70,0 на 100 000 населения. За 2011–2016 гг. в структуре онкозаболеваемости женского населения первое место среди основных нозологических форм занимают злокачественные новообразования грудной железы – 69,1 на 100 000 населения в 2011 г., 68,6 на 100 000 населения в 2016 г.

В Запорожской области в 2016 г. РГЖ заболели 355 женщин, что составило 86,0 случаев на 100 000 населения.

Наибольшие показатели заболеваемости РГЖ в 2016 г. зарегистрированы в г. Бердянске (99,4 на 100 000 женского населения), Васильевском (94,5 на 100 000 женского населения), Михайловском (83,5 на 100 000 женского населения) районах. Наименьшие показатели отмечены в Розовском (20,4 на 100 000 женского населения), Черниговском (21,9 на 100 000), Бердянском (22,3 на 100 000 женского населения) районах.

Анализ данных заболеваемости РГЖ в Запорожской области за 2011–2016 г. показал увеличение заболеваемости РГЖ (табл. 1).

Полученные результаты позволили отметить тенденцию к повышению показателей заболеваемости в Запорожье с 75,3 в 2011 г. до 86,0 на 100 000 населения в 2016 г., при этом отмечен максимальный подъем заболеваемости в 2012 г. (рис. 2).

Анализ частоты выявления различных стадий РГЖ в Запорожской области в зависимости от года наблюдения

Таблица 1. Заболеваемость РГЖ в Запорожской области за 2011–2016 г.

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Количество заболевших	683	364	709	676	693	715
Показатель заболеваемости	69,7	80,4	73,1	70,1	72,2	75,1

Таблица 2. Распределение больных по стадиям РГЖ с 2011 по 2016 г.

Год	Количество пациентов	Стадия заболевания					
		I–II		III		IV	
		n	%	n	%	n	%
2011	683	472	69,1	91	13,3	53	7,7
2012	783	522	66,6	135	17,2	57	7,2
2013	709	490	69,1	135	19,04	32	4,51
2014	676	448	66,2	133	19,67	55	8,14
2015	693	472	68,1	122	17,6	57	8,23
2016	715	473	66,15	137	19,16	39	5,45
Всего	4259	3387	68,3	876	17,6	353	7,1

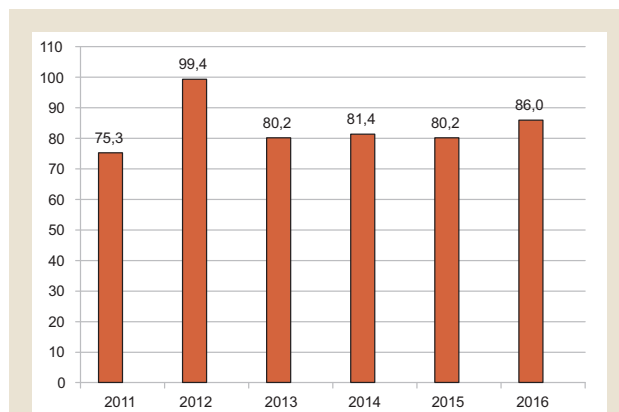


Рис. 2. Структура заболеваемости РГЖ в Запорожье.

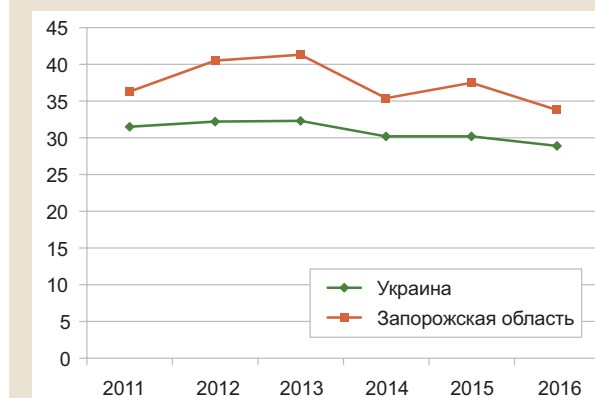


Рис. 3. Динамика смертности больных РГЖ.

Таблица 3. Смертность от РГЖ в Запорожье за 2010–2016 гг.

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Количество смертных случаев	176	175	181	143	163	140
Показатель смертности	41,5	41,5	43,1	34,2	39,2	33,9

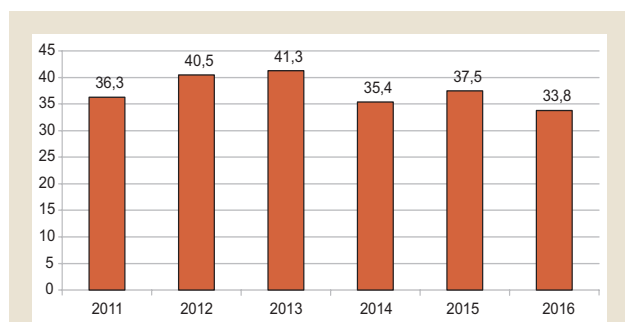


Рис. 4. Структура смертности от РГЖ в Запорожской области.

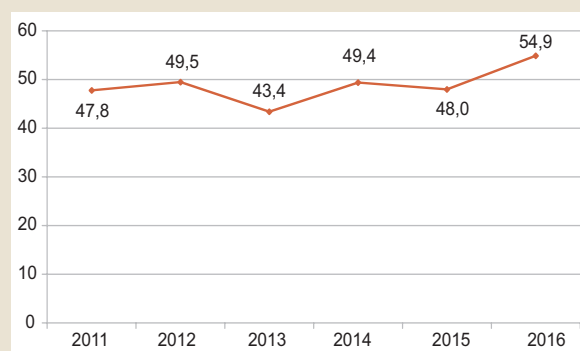


Рис. 5. Выживаемость больных РГЖ в Запорожской области за 2011–2016 гг.

показал, что в 2011 г. зарегистрировано наибольшее количество пациенток с I–II стадией РГЖ (76,1 % случаев) в сравнении с аналогичным показателем 2012–2016 гг. (от 69,2 % до 73,4 % случаев) (табл. 2).

Также отмечено, что III стадию РГЖ чаще всего регистрировали у пациенток в 2014 г. (20,6 %), а в 2015 г. и 2016 г. – 18,5 % и 20,5 % соответственно). В 2010 г. обнаружено максимальное количество пациенток с IV стадией РГЖ (8,7 %) в сравнении с аналогичным показателем в другие годы наблюдения (от 4,9 % до 8,6 %). Таким образом, отмечено постепенное увеличение количества пациенток, у которых диагноз устанавливают на более поздних стадиях заболевания.

Анализ смертности женского населения Украины от РГЖ показал тенденцию к ее росту ($r = 0,88$, $p = 0,01$), аналогичная картина отмечена в Запорожской области ($r = 0,87$, $p = 0,01$) с максимальным подъемом показателя в 2013 г. (41,3 на 100 000 населения) (рис. 3).

Результаты исследования подтверждают, что смертность женского населения от РГЖ в Запорожской области

в общей структуре смертности женского пола от злокачественных новообразований занимает первое место, показатель смертности от РГЖ в Запорожской области составил 33,8 на 100 000 населения в 2016 г. (рис. 4).

Показатель смертности от РГЖ в Запорожье составил 33,9 на 100 000 населения в 2016 г. (табл. 3).

В связи с такими статистическими результатами становятся наиболее актуальными вопросы скрининга, профилактики, диагностики и лечения больных РГЖ, в организации которых еще существуют значительные недостатки. Известно, что за счет внедрения государственных программ скрининга в развитых странах мира за последние 15 лет показатели смертности от РГЖ снизились на 25–30 % [4]. В мире «золотым стандартом» скрининга заболеваний молочной железы является маммография (вероятность диагностических обследований составляет до 92 %) [4]. На современном этапе стратегия скрининга для диагностики РГЖ основывается на соблюдении следующих условий: возраст старше 50 лет, интервал между обследованиями 2 года, выполнение маммограммы в двух проекциях каждой молочной железы, групповое трактование маммограмм (single reading) [8].

Проведен анализ выживаемости больных РГЖ в Запорожской области за 2011–2016 гг. (рис. 5). Отмечено колебание показателей выживаемости больных РГЖ в пределах от 43,4 % до 54,9 %. Максимальный показатель выживаемости больных РГЖ зарегистрирован в 2016 г., минимальный – в 2013 г.

Согласно данным Национального канцер-реестра, в 2011 г. соотношение показателей смертности к заболеваемости в процентах по Украине составило 44,3 %, а в 2016 г. – 41,8 %. В Запорожской области показатель в 2011 г. составил 52,1 %, что на 7,8 % больше, чем по Украине, а в 2016 г. – 45 %, что на 3,2 % больше, чем по Украине.

Выводы

1. При проведении анализа заболеваемости РГЖ в Запорожье и Запорожской области за 2011–2016 гг. установлено увеличение заболеваемости более чем на 11,3 на 100 000 населения.

2. Сохраняется высокий показатель диагностики запущенных стадий РГЖ, что свидетельствует о необходимости совершенствования скрининговых программ по выявлению опухолей грудной железы.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Шевченко А. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, онколог-хирург высшей квалификационной категории, Украина.

Левик Е. Н., канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Алещенко А. С., студентка 6 курсу, 1 медичного факультета, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Відомості про авторів:

Шевченко А. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, онколог-хірург вищої кваліфікаційної категорії, Україна.

Левик О. М., канд. мед. наук, асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Алещенко А. С., студентка 6 курсу 1 медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Shevchenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Chief of Oncology and Oncosurgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Oncologist-Surgeon of the Highest Qualification Category, Regional Clinical Oncology Center, Ukraine.

Levyk O. M., MD, PhD, Medical Oncologist, Assistant Professor, Oncology and Oncosurgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Alieshchenko A.S., Student of the 6th year, 1st Medical Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Онкология / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович и др. – К. : Медицина, 2015. – С. 185–186.
- [2] Рак в Україні / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – К. – 2015–2016. – №18. – С. 46–47.
- [3] Скринінг, профілактика та рання діагностика раку грудної залози / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, Т.С. Головка, О.В. Ганіч // Клиническая онкология. – 2013. – №4. – С. 46–50.
- [4] Сучасні можливості проведення скринінгу захворювань грудної залози / І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, Т.С. Головка, О.В. Ганіч. // Клінічна онкологія. – 2014. – №1(13). – С. 33–34.
- [5] Хайленко В.А. Онкомаммологія / В.А. Хайленко, Д.В. Комова. – М., 2015. – 328 с.

- [6] Щепотин И.Б. Рак грудной железы и репродуктивная функция женщины: рак грудной железы у беременных и вопросы сохранения фертильности после лечения / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, О.И. Лебедева // Клиническая онкология. – 2012. – №5(1). – С. 59–63.
- [7] Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study / R. Sankaranarayanan, R. Swaminathan, H. Brenner, et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 165–73.
- [8] Warner E. Screening of breast cancer / E. Warner // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1025–1032.

References

- [1] Bondar', G. V., Dumanskij, Yu. V., Popovich, A. Yu., Sedakov, I. E., Semikoz, N. G., Bondar', V. G., et al. (2015). *Onkologiya [Oncology]*. Kyiv: Medicina. [in Russian].
- [2] Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. J., Hulak, L. O., Horoh, E. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B (2015–2016). Rak v Ukraini [Cancer in Ukraine]. *Biuletен Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 18, 46–47. [in Ukrainian].
- [3] Smolanka, I. I., Skliar, S. Yu., Holovko, T. S., & Hanich, O. V. (2013). Skryninh, profilaktyka ta rannia diahnozyka raku hrudnoi zalozy [Screening, prevention and early diagnostic of breast cancer]. *Klinicheskaya onkologiya*, 4, 46–50. [in Ukrainian].
- [4] Smolanka, I. I., Skliar, S. Yu., Golovko, T. S., & Ganich, O. V. (2014). Suchasni mozhlyvosti provedennia skryninhu zakhvoriuvan hrudnoi zalozy [Actual abilities of breast disease screening]. *Klinicheskaya onkologiya*, 1, 33–34. [in Ukrainian].
- [5] Hajlenko, V. A., & Komova, D. V. (2015). *Onkomammologiya [Oncomammology]*. Moscow. [in Russian].
- [6] Shchepotin, I. B., Zotov, A. S., & Lebedieva, O. I. (2012). Rak grudnoj zhelezy i reproduktyvna funkciya zhenshchiny: rak grudnoj zhelezy u beremennykh i voprosy sokhraneniya fertilynosti posle lecheniya [Breast cancer and female reproductive function: breast cancer in pregnant and fertility preservation problems after treatment]. *Klinicheskaya onkologiya*, 5(1), 59–63. [in Russian].
- [7] Sankaranarayanan, R., Swaminathan, R., Brenner, H., Chen, K., Chia, K. S., Chen, J. G., et al. (2010) Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncology*, 11(2), 165–73. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70335-3.
- [8] Warner, E. (2011) Screening of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 365, 1025–1032.



Принцип автономії пацієнта: проблеми правової регламентації в Україні

М. А. Аніщенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідити зміст принципу автономії пацієнта, проблеми його правової регламентації згідно з законодавством України, окреслити шляхи їх вирішення.

Матеріали та методи. Вивчили нормативно-правову базу України, застосувавши методи аналізу, синтезу, а також порівняльно-правовий метод.

Результати. Нормативно-правовими актами України, зокрема Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», Цивільним кодексом України закріплено принцип автономії пацієнта. Однак низка норм є колізійними, тому вони потребують правового удосконалення.

Висновки. Структура принципу автономії пацієнта включає концепцію інформованої згоди й такі базисні права пацієнта, як право вибору лікаря, методів лікування, закладу охорони здоров'я. Якісних змін потребує законодавство, що регулює питання надання згоди пацієнтів від 14 до 18 років, відмови від медичного втручання, надання повної інформації про стан здоров'я пацієнта, права вибору лікаря та закладу охорони здоров'я, більш чіткої регламентації потребує надання згоди батьків (чи одного з батьків) дитини на медичне втручання.

Принцип автономии пациента: проблемы правовой регламентации в Украине

М. А. Анищенко

Цель работы – изучить содержание принципа автономии пациента, проблемы его правовой регламентации в соответствии с законодательством Украины, очертить пути их решения.

Материалы и методы. Изучили нормативно-правовую базу Украины с использованием методов анализа, синтеза, сравнительно-правового метода.

Результаты. Нормативно-правовыми актами Украины, в частности Законом Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении», Гражданским кодексом Украины закреплён принцип автономии пациента. Однако ряд норм являются коллизионными, поэтому они нуждаются в правовом усовершенствовании.

Выводы. Структура принципа автономии пациента включает концепцию информированного согласия и такие базисные права пациента, как право выбора врача, методов лечения, учреждения здравоохранения. Качественных изменений требует законодательство, регулирующее вопросы предоставления согласия пациентов от 14 до 18 лет, отказа от медицинского вмешательства, предоставления полной информации о состоянии здоровья пациента, права выбора врача и учреждения здравоохранения, более четкой регламентации требует предоставление согласия родителей (или одного из родителей) ребенка на медицинское вмешательство.

Ключевые слова: автономия пациента, информированное согласие, отказ от медицинского вмешательства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 225–229

Principle of patient's autonomy: problems of legal regulation in Ukraine

M. A. Anishchenko

The purpose of the research: to study the content of the principle of patient autonomy, the problem of its legal regulation in accordance with the legislation of Ukraine, outline the ways of their solution.

Materials and methods. The regulatory and legal framework of Ukraine, the method of analysis, the method of synthesis, the comparative legal method.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/134008>

УДК: 347.115:614.253.83] (477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.134008

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 225–229

Ключові слова: автономія пацієнта, інформована згода, відмова від медичного втручання.

E-mail: AMAkpu@ukr.net

Надійшла до редакції: 02.05.2018 // Після доопрацювання: 10.05.2018 // Прийнято до друку: 14.05.2018

Results. The normative legal acts of Ukraine, in particular the Law of Ukraine "Fundamentals of Ukrainian legislation on health care", the Civil Code of Ukraine, enshrined the principle of patient autonomy. However, a number of norms are conflict-related, so they need legal improvement.

Conclusions. The structure of the patient's autonomy principle includes the concept of informed consent and such basic rights of the patient as the right to choose a doctor, methods of treatment, and health facilities. At present, legislation that regulates the issue of consent of patients between 14 and 18 years of age, the refusal of medical intervention, the provision of complete information on the patient's health status, the right to choose a doctor and a health care institution, requires more precise changes, requires more precise regulation of the consent of the parents (or one from the parents) of the child to medical intervention.

Key words: patient rights, informed consent, treatment refusal.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 225–229

Принцип автономії пацієнта – основоположний у біоетиці, що є основним імперативом медичного права.

На думку С. Стеценка, В. Стеценко, І. Сенюти, принцип автономії особи пацієнта потрібно розглядати як необхідний атрибут законотворчості в галузі медицини, а також як важливу умову опанування біомедичної етики медиками і юристами з погляду рівнів соціального регулювання медичної діяльності [1].

О. Плешко відзначає, що автономію розуміють як форму вибору, особисту свободу дій, реалізація якої дає змогу людині ухвалювати рішення та здійснювати вчинки відповідно до своїх цінностей і принципів. У біоетиці розрізняють поняття автономної особи, автономного вибору та автономної дії [2].

Значення цього принципу важко переоцінити, адже відповідно до нього пацієнт має право надати інформовану згоду на медичне втручання, відмовитися від медичної послуги, самостійно обрати методи лікування, лікувальний заклад і персонального лікаря.

Питання правової регламентації принципу автономії пацієнта в наукових дослідженнях вивчали такі закордонні та вітчизняні вчені, як С. Агієвець, С. Стеценко, В. Стеценко, І. Сенюта, Я. Радиш, О. Прасов, Р. Гревцова, О. Плешко тощо.

Однак не було комплексного дослідження проблем правової регламентації принципу автономії пацієнта, крім того, доволі серйозні колізії законодавства в цьому контексті наявні донині.

Мета роботи

Дослідити зміст принципу автономії пацієнта, проблеми його правової регламентації згідно з законодавством України, окреслити шляхи їх вирішення.

Матеріали і методи дослідження

Вивчили нормативно-правову базу України, застосувавши методи аналізу, синтезу, а також порівняльно-правовий метод.

Результати та їх обговорення

Українське законодавство закріплює цей принцип передовсім на конституційному рівні, про що свідчать норми, які закріплені ст. ст. 3, 28, 32, 49 Конституції України [3].

Відповідно до ст. 6 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (далі – Основи), кожний громадянин України має право на кваліфіковану медичну допомогу, включаючи вільний вибір лікаря, вибір методів лікування відповідно до його рекомендацій і закладу охорони здоров'я; вірогідну та своєчасну інформацію про стан свого здоров'я та здоров'я населення, включаючи наявні й можливі фактори ризику та їхній ступінь. Відповідно до ст. 39 Основ, пацієнт, який досяг повноліття, має право на отримання достовірної, повної інформації про стан свого здоров'я, зокрема на ознайомлення з відповідними медичними документами, що стосуються його здоров'я [4].

Відповідно до ст. 43 Основ, згода інформованого відповідно до статті 39 цих Основ пацієнта необхідна для застосування методів діагностики, профілактики та лікування. Щодо пацієнта віком до 14 років (малолітнього пацієнта), а також пацієнта, визнаного в установленому законом порядку недієздатним, медичне втручання здійснюється за згодою законних представників. Пацієнт, який набув повної цивільної дієздатності й усвідомлює значення своїх дій та може керувати ними, має право відмовитися від лікування [4].

Водночас у ст. 284 Цивільного кодексу (ЦК) України зазначено: фізична особа, яка досягла 14 років і звернулася за наданням медичної допомоги, має право на вибір лікаря та вибір методів лікування відповідно до його рекомендацій. Надання медичної допомоги фізичній особі, яка досягла 14 років, провадиться за її згодою. Повнолітня дієздатна фізична особа, яка усвідомлює значення своїх дій і може керувати ними, має право відмовитися від лікування [5].

У наведених нормах є певна невідповідність. По-перше, відповідно до ст. 39 Основ та відповідно до ст. 285 ЦК, право на отримання вірогідної та повної інформації про стан свого здоров'я має тільки повнолітній пацієнт. Однак, аналізуючи зміст ст. 43 Основ та ст. 284 ЦК, пацієнт із 14 років має право надавати згоду на медичне втручання. За таких умов руйнується правова конструкція інформованої згоди, що передбачена передусім ст. ст. 39, 43 Основ, виходячи з їх змісту. Адже перед тим, як надати згоду, пацієнт має бути повністю проінформований про своє захворювання, методи лікування, що пропонуються, альтернативні методи, ризику, протипоказання, прогноз результатів лікування тощо. Без цієї інформації, на нашу

думку, пацієнт не зможе ухвалити об'єктивне та виважене рішення про необхідність застосування того чи іншого виду (методу) медичного втручання.

Продовжуючи аналіз названих норм, помічаємо, що відповідно ст. 39 Основ «пацієнт, який набув повної цивільної дієздатності й усвідомлює значення своїх дій та може керувати ними, має право відмовитися від лікування», а відповідно до ст. 284 ЦК, «повнолітня дієздатна фізична особа, яка усвідомлює значення своїх дій і може керувати ними, має право відмовитися від лікування». Різниця між цими нормами полягає в можливості відмовитися від лікування для «пацієнта, який набув повної цивільної дієздатності» (ст. 39 Основ) та «повнолітньої дієздатної фізичної особи» (ст. 284 ЦК). Однак поняття «фізична особа, яка набула повної цивільної дієздатності» не завжди тотожне поняттю «повнолітня дієздатна фізична особа». Оскільки поняття «повнолітня дієздатна фізична особа» завжди означає фізичну особу, яка досягла 18 років, то набуття повної цивільної дієздатності не завжди пов'язане з досягненням повноліття. Так, відповідно до ст. 35 ЦК, повна цивільна дієздатність може бути надана фізичній особі, яка досягла 16 років і працює за трудовим договором; неповнолітній особі, яка записана матір'ю або батьком дитини; фізичній особі, яка досягла 16 років і бажає займатися підприємницькою діяльністю.

Тобто зі змісту відзначених норм виходить, що пацієнт, який досяг 14 років, до 18 років може надати лише згоду на медичне втручання, при цьому йому не може бути надано повну інформацію про стан його здоров'я, захворювання, ризику, протипоказання та іншу важливу інформацію про стан його здоров'я, що необхідна для ухвалення такого важливого рішення. Виходячи з викладеного, пацієнт віком від 14 до 18 років має право надати тільки не інформовану «сліпу» згоду на медичне втручання і не має права від нього відмовитися. Відмовитися від медичного втручання мають право лише законні представники. За таких умов ставиться під сумнів правове значення згаданого права для пацієнтів віком від 14 до 18 років.

Залишається проблемним алгоритм практичних дій лікаря з таким пацієнтом відповідно до чинного законодавства. Наприклад, якщо змоделувати ситуацію, коли пацієнт віком від 14 до 18 років надав згоду на медичне втручання, а його батьки від нього відмовились. За такої ситуації згода є законною, тому що пацієнту виповнилось 14 років, і відмова батьків є також законною, оскільки пацієнт ще не досяг 18 років. Отже, наведена регламентація принципу автономії пацієнта заводить медичних працівників у глухий кут. Таку ситуацію потрібно негайно виправляти, а поки не зробили необхідні зміни на законодавчому рівні, лікарям потрібно брати згоду в такій ситуації в неповнолітнього пацієнта та в його батьків.

До речі, потрібно отримати згоду саме обох, але не одного з батьків, як це часто буває в медичній практиці. Відповідно до ч. 1 ст. 43 Основ, щодо пацієнта віком до 14 років (малолітнього пацієнта), а також пацієнта, визнаного в установленому законом порядку недієздатним,

медичне втручання здійснюється за згодою *законних представників* [4]. Норма визначена не чітко, а отже до кінця не зрозуміло, один із батьків чи обидва дають згоду на медичне втручання. Вважаємо, що це питання має бути чітко прописано в законі. Нормативний акцент має бути в межах презумпції згоди другого з батьків на надання медичної допомоги їхній дитині та в разі виникнення спору закріплення чітких аргументів його вирішення, вважає І. Сенюта [6]. Маємо пропозицію, що згода на медичне втручання дитини обов'язково має надаватися обома батьками, крім випадків невідкладних станів або коли надання згоди другим із батьків у межах розумних строків не можливе.

Відмова від медичного втручання, на наш погляд, в нормах чинного законодавства прописана некоректно. За змістом Основ, до медичного втручання належить будь-який різновид медичної допомоги чи медичної послуги, що за змістовними характеристиками є профілактикою, діагностикою, лікуванням та реабілітацією. Як Основами, так і ЦК передбачено відмову тільки від лікування. Однак лікування є лише однією зі складових медичного втручання, а отже в законодавстві не визначена процедура відмови від решти медичних процесів.

У випадку, коли пацієнт не надає відмову в письмовій формі, є ще одна деталь – акт, який підписують свідки (передбачено ч. 3 ст. 43 Основ). Але в такому випадку цей же пацієнт може обвинуватити лікаря у розголошенні лікарської таємниці та подати позов до суду. Якщо свідки, що поставили підписи в акті, є медичними працівниками, які брали участь у лікувальному процесі, та самі є суб'єктами зберігання лікарської таємниці, то пацієнт може звинуватити їх в упередженості. Отже, процедура медичного втручання потребує суттєвого доопрацювання та має бути детально прописана в законодавстві на належному рівні юридичної техніки.

Є питання щодо дотримання права вибору лікаря, що виникають у контексті платності чи безоплатності медичних послуг. Наприклад, у пункті 13 розділу I Переліку платних послуг, які надаються в державних і комунальних закладах охорони здоров'я та вищих медичних навчальних закладах, що затверджений постановою КМУ від 17.09.1996 р. № 1138, наведено: платними є лабораторні, діагностичні та консультативні послуги за зверненням громадян, що надаються без направлення лікаря, зокрема із застосуванням телемедицини [7]. У такому випадку виникає проблема дотримання ще одного аспекту автономії пацієнта – право вибору лікаря та медичного закладу та обмеження цього права. Відповідно до ст. 38 Основ, кожен пацієнт, який досяг 14 років і який звернувся для надання йому медичної допомоги, має право на вільний вибір лікаря, якщо останній може запропонувати свої послуги, та вибір методів лікування відповідно до його рекомендацій. Кожний пацієнт має право, коли це виправдано його станом, бути прийнятим у будь-якому закладі охорони здоров'я за своїм вибором, якщо цей заклад має можливість забезпечити відповідне лікування [4]. Як бачимо, подібних обмежень Основами

не передбачено, обмеження зумовлені можливостями закладу охорони здоров'я.

Дуже проблемне питання – отримання пацієнтом вірогідної та повної інформації про стан свого здоров'я. Відповідно до ч. 4 ст. 39 Основ, якщо інформація про хворобу пацієнта може погіршити стан його здоров'я або погіршити стан здоров'я фізичних осіб, визначених частиною 2 цієї статті, зашкодити процесу лікування, медичні працівники мають право надати неповну інформацію про стан здоров'я пацієнта, обмежити можливість ознайомлення з окремими медичними документами. Це питання є проблемним не тільки у правовому, але й у біоетичному сенсі, оскільки є багато прихильників і противників замовчування повної інформації про стан здоров'я пацієнта. Адже при слабкому стані здоров'я така інформація може негативно позначитися на здоров'ї хворого, навіть значно прискорити летальний кінець, і тому є чимало життєвих прикладів. Противники надання неповної інформації говорять про порушення прав людини та необхідність надати людині можливість завершити поточні важливі справи, наприклад, розпорядитися майном, побачити рідних і близьких, наостанок поговорити з ними. Виходячи з головного принципу біоетики «не нашкодь», вважаючи здоров'я найвищою соціальною цінністю, як це відзначено в Конституції України, висловлюємо думку про певні обмеження надання інформації тяжкохворим пацієнтам, якщо така інформація може вкрай негативно вплинути на їхнє здоров'я. Однак вважаємо, що таку інформацію потрібно дозволити надавати рідним і близьким пацієнта, особам, які здійснюють догляд за тяжкохворими, для збереження здоров'я кожної людини. Лікарі в такому випадку матимуть повне право розповісти особам, які здійснюватимуть безпосередній догляд за хворим, особливості цього догляду, режиму дня, харчування, певні ризики та шляхи їх відвернення, не боячись відповідальності за розголошення лікарської таємниці.

Висновки

Принцип автономії пацієнта – основоположний біоетичний принцип, який покладено в основу доктрини медичного права та законодавчо закріплено. Структура принципу автономії пацієнта включає концепцію інформованої згоди та такі базисні права пацієнта, як право вибору лікаря, методів лікування, закладу охорони здоров'я.

Правова регламентація автономії пацієнта потребує удосконалення:

1. Потрібно врегулювати й узгодити питання права на інформацію та права на надання згоди на медичне втручання, відмови від медичного втручання щодо пацієнтів віком від 14 до 18 років.

2. Потребує удосконалення питання відмови від медичного втручання щодо узгодженості норм Основ та Цивільного кодексу України, коректної заміни терміну «відмова від лікування» на «відмова від медичного втру-

чання», додаткового опрацювання алгоритму фіксації відмови від медичного втручання в разі неможливості отримання її в письмовому вигляді.

3. Потребує чіткішої регламентації надання згоди батьків (чи одного з батьків) дитини на медичне втручання.

4. Потрібно узгодити розбіжності між законним правом вибору лікаря та закладу охорони здоров'я та Переліку платних послуг, які надаються в державних і комунальних закладах охорони здоров'я, вищих медичних навчальних закладах, що затверджений постановою КМУ від 17.09.1996 р. № 1138.

5. Варте вдосконалення правове регулювання права на повну інформацію про стан свого здоров'я тяжкохворих пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Наукові дослідження в рамках аналізу автономії пацієнта є перспективними, оскільки залишається невизначеним роль і місце принципу автономії в системі медичного права; потребують детальнішого вивчення, розроблення та документального оформлення зміни до нормативних актів, що регламентують принцип автономії пацієнта.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Аніщенко М. А., канд. юр. наук, старший викладач каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Анищенко М. А., канд. юр. наук, старший преподаватель каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Anishchenko M. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Стеценко С.Г. Медичне право України : підручник / С.Г. Стеценко, В.Ю. Стеценко, І.Я. Сенюта ; за заг. ред. д.ю.н., проф. С.Г. Стеценка. – К. : Правова єдність, 2008. – 507 с.
- [2] Плешко О.С. Біоетичні регулятиви взаємовідносин «лікар-пацієнт» / О.С. Плешко // Медичне право України: правовий статус пацієнтів в Україні та його законодавче забезпечення (генезис, розвиток, проблеми і перспективи вдосконалення) : матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції (17–18 квітня 2008 р.). – Л., 2008. – С. 251–256.
- [3] Конституція України від 28.06.1996 р. №254к/96-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/254k/96-вр>.
- [4] Основи законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 р. №2801-ХІІ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2801-12/paran324#n324>.
- [5] Цивільний кодекс України від 16.01.2003 р. №435-ІV [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/435-15>.
- [6] Сенюта І.Я. Юридична презумпція згоди другого з батьків на надання медичної допомоги їхній дитині / І.Я. Сенюта // Проблеми захисту суб'єктів правовідносин у сфері охорони здоров'я в контексті медичної реформи : збірник матеріалів науково-практичного круглого столу (м. Запоріжжя, 25 травня 2018

року) / за заг. ред. Ю.М. Колесника. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. – С. 37–41.

- [7] Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних і комунальних закладах охорони здоров'я та вищих медичних навчальних закладах» від 17.09.1996 р. №1138. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-%D0%BF>.

References

- [1] Stetsenko, S. H., Stetsenko, V. Yu., Seniuta, I. Ya. (2008) *Medychne pravo Ukrainy [Medical Law of Ukraine]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Pleshko, O. S. (2008) Bioetychni rehuliatyvy vzaiemovidnosyn «likar-patsient» [Bioethical regulators of the relationship «patient-patient»]. *Medychne pravo Ukrainy: pravovyi status patsientiv v Ukraini ta yoho zakonodavche zabezpechennia (henezys, rozvytok, problemy i perspektyvy vdoskonalennia)*. Proceedings of the 2nd All-Ukrainian Scientific and Practical Conference. (P. 251–256). Lviv [in Ukrainian].
- [3] Konstytutsiia Ukrainy vid 28.06.1996 r. №254к/96-ВР [The Constitution of Ukraine from June 28, 1996 №254к/96-ВР] Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/435-15>. [in Ukrainian].
- [4] Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia vid 19.11.1992 r. №2801-XII [Fundamentals of Ukrainian legislation on

health care from November 19, 1992 №2801-XII] Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2801-12/paran324#n324>. [in Ukrainian].

- [5] Tsyvilnyi kodeks Ukrainyn vid 16.01.2003 r. №435-IV [Civil Code of Ukraine from January 16, 2003 №435-IV]. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/435-15>. [in Ukrainian].
- [6] Seniuta, I. Ya. (2018) Yurydychna prezumptsiia zhody druhoho z batkiv na nadannia medychnoi dopomohy yikhonii dytyni [Legal presumption of consent of the second parent to provide medical assistance to their child]. *Problemy zakhystu subiektiv pravovidnosyn u sferi okhorony zdorovia v konteksti medychnoi reformy*. Abstracts of Papers of the scientific and practical round table, Yu.M. Kolesnyka (Ed.), (P. 37–41). Zaporizhzhia: ZDMU [in Ukrainian].
- [7] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia pereliku platnykh posluh, yaki nadaiutsia v derzhavnykh i komunalnykh zakladakh okhorony zdorovia ta vyshchym medychnym navchalnym zakladakh» vid 17.09.1996 r. №1138 [Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On approval of the list of paid services provided in state and municipal health care institutions and higher medical educational institutions» from September 17, 1996, №1138]. Retrieved from <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-%D0%BF>. [in Ukrainian].



Дослідження анатомічних діагностичних ознак сировини деяких видів роду *Agastache* як показників якості при стандартизації

І. О. Гуртовенко¹, О. Ю. Коновалова¹, О. Ф. Щербакова², В. О. Меньшова³, О. І. Гудзенко¹

¹ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна, ²Національний науково-природничий музей НАН України, м. Київ, Україна,

³Ботанічний сад імені академіка О. В. Фоміна ННЦ «Інститут біології» Національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Основним етапом стандартизації лікарської рослинної сировини є визначення автентичності за зовнішніми та мікроскопічними характеристиками. Наявний широкий перелік рослин, що широко використовуються в народній медицині, але до цього часу не увійшли до Державної Фармакопеї України. Особливий інтерес викликають представники роду *Agastache* J. Clayton ex Gronov, що широко застосовуються у східній медицині при застудних захворюваннях і запальних процесах ШКТ і сечовивідної системи; зовнішньо – при дерматитах грибкового походження, себореї; є перспективними для культивування в Україні.

Мета роботи – мікроскопічний аналіз будови вегетативних і генеративних органів різновікових особин *Agastache foeniculum* та *A. urticifolia*, виділення комплексу анатомічних діагностичних ознак, які можуть використовуватися для встановлення тотожності та показників якості лікарської рослинної сировини під час стандартизації.

Матеріали та методи. Дослідження анатомічних показників листків, черешків, стебел різновікових особин *A. foeniculum* та *A. urticifolia* ювенільної та генеративної стадій онтогенетичного розвитку з колекційного фонду Ботанічного саду імені академіка О. В. Фоміна Київського національного університету імені Тараса Шевченка виконали із застосуванням мікроскопа XSP-146TR. Мікропрепарати готували з поверхні свіжозібраної та фіксованої сировини. Зразки сировини зібрали на дослідних ділянках Ботанічного саду імені академіка О. В. Фоміна Київського національного університету імені Тараса Шевченка на початку травня, в червні 2016–2017 рр.

Результати. Виконали порівняльний мікроскопічний аналіз будови вегетативних і генеративних органів різновікових особин *A. foeniculum* та *A. urticifolia*. Встановили кореляції у змінах анатомічних показників різних органів відповідно до стадій онтогенетичного розвитку рослин. Виявили, що ці зміни передусім пов'язані зі збільшенням розмірів вегетативних органів і проявляються у зменшенні щільності їхнього опушення при переході особин до генеративного стану, зокрема кількість залозистих трихом менша в генеративній стадії в обох видів.

Висновки. За результатами анатомічного дослідження можна стверджувати, що визначення типу опушення, його локалізації та рясності може бути надійним критерієм для діагностики досліджуваних видів, а також встановлення тотожності та показників якості лікарської рослинної сировини під час стандартизації.

Исследование анатомических диагностических признаков сырья некоторых видов рода *Agastache* как показателей качества при стандартизации

І. А. Гуртовенко, Е. Ю. Коновалова, О. Ф. Щербакова, В. А. Меньшова, О. И. Гудзенко

Основной этап стандартизации лекарственного растительного сырья – определение подлинности по внешним и микроскопическим характеристикам. Существует широкий перечень растений, которые успешно используются в народной медицине, но до сих пор не вошли в Государственную Фармакопею Украины. Особый интерес вызывают представители рода *Agastache* J. Clayton ex Gronov, которые широко применяются в восточной медицине при простудных заболеваниях и воспалительных процессах ЖКТ и мочевыводящей системы; наружно – при дерматитах грибкового происхождения, себорее; с успехом культивируются в Украине.

Цель работы – микроскопический анализ строения вегетативных и генеративных органов разновозрастных особей *Agastache foeniculum* и *A. urticifolia*, выделение комплекса анатомических диагностических признаков, которые могут быть использованы для установления подлинности и показателей качества лекарственного растительного сырья при стандартизации.

Материалы и методы. Исследование анатомических показателей листьев, черешков, стеблей разновозрастных особей *A. foeniculum* и *A. urticifolia* ювенильной и генеративной стадий онтогенетического развития из коллекционного фонда Ботанического сада имени академика А. В. Фомина Киевского национального университета имени Тараса Шевченко проводили с применением микроскопа XSP-146TR. Микропрепараты готовили с поверхности свежесобранного и фиксированного сырья. Образцы сырья

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133179>

УДК: 582.734.4:582.949.2:615.07:615.322:54.061/.062:547.9:577.15/.17
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133179

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 230–237

Ключові слова: *Agastache foeniculum*, *Agastache urticifolia*, мікроскопічний аналіз, стандартизація сировини.

E-mail: i.hurtovenko@kmu.edu.ua

Надійшла до редакції: 12.02.2018 // Після доопрацювання: 19.02.2018 // Прийнято до друку: 21.02.2018

собраны на опытных участках Ботанического сада имени академика А. В. Фомина Киевского национального университета имени Тараса Шевченко в начале мая, в июне 2016–2017 гг.

Результаты. Проведен сравнительный микроскопический анализ строения вегетативных и генеративных органов разновозрастных особей *A. foeniculum* и *A. urticifolia*. Установлена корреляция в изменениях анатомометрических показателей различных органов в соответствии со стадией онтогенетического развития растений. Отмечено, что эти изменения прежде всего связаны с увеличением размеров вегетативных органов и проявляются в уменьшении обильности их опушения при переходе особей к генеративной стадии, в частности, количество железистых трихом меньше в генеративной стадии у обоих видов.

Выводы. По результатам анатомического исследования можно утверждать, что определение типа опушения, его локализации и обильности может быть надежным критерием для диагностики исследуемых видов, а также установления подлинности и показателей качества лекарственного растительного сырья при стандартизации.

Ключевые слова: *Agastache foeniculum*, *Agastache urticifolia*, микроскопический анализ, стандартизация сырья.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 230–237

The study of anatomical diagnostic signs of raw material of some *Agastache* species as quality indicators for standardization

I. O. Gurtovenko, O. Yu. Konovalova, O. F. Shcherbakova, V. O. Men'shova, O. I. Hudzenko

The basic stage of medicinal plant material standardization is the determination of authenticity by external and microscopic characteristics. There is a wide range of plants widely used in folk medicine, which have not yet entered the State Pharmacopoeia of Ukraine. Great interest is paid to representatives of the genus *Agastache* J. Clayton ex Gronov, which are widely used in eastern medicine for inflammatory processes of the gastrointestinal tract and urinary system treatment and also for colds treatment; externally – for dermatitis of fungal origin and seborrhea treatment. These representatives are promising for cultivation in Ukraine.

The aim of our research is the microscopic analysis of the vegetative and generative organs structure of the different aged individuals *Agastache foeniculum* and *A. urticifolia*, the selection of a complex of anatomical diagnostic features that can be used in identity and quality indices establishment.

Materials and methods. Investigation of anatomical indices of leaves, petioles, stems of different age groups of *A. foeniculum* and *A. urticifolia* at juvenile and generative stages of ontogenetic development was conducted using a microscope XSP-146TR. The collections fund was used from the Botanical Garden n.a. acad. O.V. Fomin Kyiv National University named after. T. Shevchenko. Mira-preparations were made from the surface of freshly assembled and fixed raw materials. Samples of raw materials were collected on experimental sites of the Botanical Garden. acad. O.V. Fomin Kyiv National University named after. T. Shevchenko in early May, June 2016-2017.

Results. A comparative microscopic analysis of the structure of vegetative and generative organs of different species of *A. foeniculum* and *A. urticifolia* has been carried out, correlations have been made in the changes of anatomic indicators of different organs according to the stage of ontogenetic development of plants. It is established that these changes are primarily due to the increase of vegetative organs in the size and are manifested in particular in reducing the abundance of their pubescence in the transition of individuals to the generative stage, particularly the number of glandular trichomes is smaller on generative stage for both species.

Conclusions. According to the results of the anatomical research, it can be argued that determining the type of pubescence, its localization and abundance can serve as a reliable criterion for the diagnosis of the studied species, as well as the establishment of identity and quality indices of medicinal plant raw materials during standardization.

Key words: *Agastache foeniculum*, *Agastache urticifolia*, microscopy, anatomymetric indices, standardization of raw materials.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 230–237

Невіддільна складова розвитку фармації – використання лікарської рослинної сировини та вивчення нових видів, адже рослини здавна були головним джерелом біологічно активних речовин (БАР), важливим етапом створення нових лікарських засобів на основі рослинної сировини є її стандартизація, що передбачає передусім визначення автентичності за зовнішніми та мікроскопічними характеристиками [1].

Нині наявний широкий перелік рослин, які широко використовуються в народній медицині, але до цього часу не є офіційними в Україні. Особливий інтерес в цьому аспекті викликають представники різних родів родини *Lamiaceae*, оскільки є ефіроолійними рослинами, вирізняються широким спектром фармакологічної дії та низькою токсичністю. До таких рослин належать види роду *Agastache* (синонімічна назва – Лофант).

Рід *Agastache* J. Clayton ex Gronov включає 22 види [2] трав'янистих багаторічників, природно поширених тільки в Північній Америці, крім виду *A. rugosa* (Fisch. et C.A. Mey.) Kuntze (секції *Agastache*), ареал якого охоплює Японію, Маньчжурію та східну частину Китаю.

Актуальність дослідження представників роду визначається перспективністю їхнього широкого культивування [3,4], використання як ефіроолійної лікарської сировини та для можливого отримання фітопрепаратів.

За останніми систематичними даними, до цього роду належать дві секції: *Agastache* (8 видів) та *Brittonastrum* (Briq.) Lint et Epling (14 видів), які розрізняються розташуванням тичинок, розмірами листків і будовою суцвіть [2,5]. Американські види секції *Agastache* пристосовані до помірно зволжених місцезростань і поширені на

північному заході в центральних і східних частинах Північної Америки; види секції *Brittonastrum* тяжіють до посушливих місцезростань і поширені в південно-західній частині Північної Америки, включаючи Мексику [5]. Види секції *Agastache* з успіхом інтродуковані в Україні, зокрема в ботанічних садах, і є перспективними для культивування [3].

Об'єкти дослідження – два види секції *Agastache*: *Agastache foeniculum* (Pursh) Kuntze (syn. *A. anethiodora* (Nutt.) Britton; *Lophanthus anisatus* Benth.) (Агастахе, або Багатоколосьник фенхельний) та *A. urticifolia* (Benth.) Kuntze (Агастахе, або Багатоколосьник кропиволистий) із колекційного фонду Ботанічного саду імені академіка О. В. Фоміна Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Рослини зібрані на початку травня (ювенільна стадія розвитку) та в червні (генеративна стадія розвитку). Обидва види широко застосовуються у східній медицині під час застудних захворювань, запальних процесів ШКТ і сечовивідної системи; зовнішньо – при дерматитах грибкового походження, себореї [6,7], а також становлять інтерес для поглибленого фітохімічного та фармакологічного дослідження.

Серед видів роду тільки *A. foeniculum* та *A. rugosa* можна вважати комплексно дослідженими з питань використання, хімічного складу та культивування [2,6]. Залишаються актуальними порівняльні дослідження, зокрема встановлення надійних діагностичних анатомо-морфологічних ознак видів роду *Agastache*.

Мета роботи

Порівняльний мікроскопічний аналіз будови вегетативних і генеративних органів різновікових особин *A. foeniculum* та *A. urticifolia*; встановлення кореляцій у змінах анатометричних показників відповідно до стадії онтогенетичного розвитку; виділення комплексу анатомічних діагностичних ознак, які можуть бути використані для встановлення тотожності та показників якості лікарської рослинної сировини під час стандартизації.

Матеріали і методи дослідження

Виконали аналіз анатомічних показників листків, черешків, стебел різновікових особин *A. foeniculum* та *A. urticifolia* ювенільної та генеративної стадій онтогенетичного розвитку. У генеративних особин досліджували також пелюстки. Фіксували матеріал у FAA (формалін (5 частин) : льодяна оцтова кислота (5 частин) : 70 % етиловий спирт (90 частин)) і заливали в желатин [8].

За допомогою заморожувального мікротому виготовляли поперечні зрізи завтовшки 10 мкм, які забарвлювали сафраніном. Додатково листки мацерували для детального вивчення адаксіальної та абаксіальної епідерми листка (40 мл H_2O_2 + 40 мл льодяна оцтова кислота + 20 мл H_2O). Для опису епідерми листкової пластинки використовували методики [9,10].

Вимірювання виконали за допомогою програми Image J (Wayne Rasband (NIH)) та мікроскопа XSP-146TR. Продиховий індекс (ПІ) обрахували за формулою $ПІ = КП / (КП + КЕ)$, де КП – кількість продихів на 1 мм² поверхні епідерми, КЕ – кількість епідермальних клітин на 1 мм² поверхні епідерми.

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою програми Statistica 8.0, вірогідність результатів визначали за t-критерієм Стьюдента. Фотографії зробили за допомогою цифрової камери Canon Power Shot A630.

Результати та їх обговорення

Листки *A. foeniculum* та *A. urticifolia* дорсовентральні, гіпостоматичні. З адаксіального боку основні клітини епідерми мають розпластану проекцію та звивисті обриси. З абаксіального боку клітини мають розпластану проекцію та крупнохвилясті обриси. Площа епідермальних клітин вірогідно не змінюється в рослин різного віку, але з абаксіального боку є тенденція до зменшення розмірів. Такі зміни, а також зменшення кількості продихів на одиницю площі пов'язані з ростом листової пластинки в обох видів під час переходу рослини до генеративного стану та супроводжуються збільшенням кількості епідермальних клітин на одиницю площі (табл. 1).

Продихи аноцитного типу, що оточені 2–5 клітинами, їхні розміри вірогідно не відрізняються у видів, які вивчали. Продиховий індекс більший у *A. foeniculum* порівняно з *A. urticifolia*.

На поверхні листової пластинки є прості одноклітинні (переважно з адаксіального боку) та 2–4-клітинні трихоми (з абаксіального боку). У *A. foeniculum* такі прості трихоми з абаксіального боку є 1–2-клітинними, менші завдовжки (табл. 1) і розміщені рівномірно по листовій пластинці. У *A. urticifolia* такі трихоми є довшими (2–4-клітинні), наявні в малій кількості переважно в ділянці жилок.

Крім простих трихом епідерма обох видів вкрита залозистими трихомами двох типів. З обох боків листка *A. foeniculum* трапляються залозисті трихоми з двоклітинною ніжкою та двоклітинною голівкою. З абаксіального боку таких трихом значно більше, а у *A. urticifolia* з верхнього (адаксіального боку) вони відсутні (табл. 1, рис. 1). Також у досліджених видів з абаксіального боку є 8-клітинні ефіроолійні майже сидячі залозисті трихоми (рис. 2). Кількість залозистих і незалозистих трихом в *A. foeniculum* втричі більша, а кількість ефіроолійних сидячих залозистих трихом на 60 % більша, ніж у *A. urticifolia* (табл.1).

Встановлено, що листки ювенільних особин обох видів характеризуються більшою кількістю простих і залозистих трихом порівняно з генеративними.

Листки вкриті одношаровою епідермою та кутикулою. У рослин *A. urticifolia* епідерма товща, ніж у іншого виду, який досліджували. Потовщення епідерми листків протягом онтогенезу спостерігають в особин обох видів.

Таблиця 1. Анатометричні параметри вегетативних і генеративних органів *A. foeniculum* та *A. urticifolia* в онтогенезі

Анатометричні показники	<i>Agastache foeniculum</i>		<i>Agastache urticifolia</i>	
	<i>j</i>	<i>g</i>	<i>j</i>	<i>g</i>
Листок				
Товщина адаксіальної епідерми, мкм	11,97 ± 2,00	14,82 ± 2,30*	15,65 ± 2,60 [^]	14,07 ± 2,70*
Товщина з.кл.ст. ад.еп., мкм	3,73 ± 0,70	4,24 ± 1,20*	3,70 ± 1,10	3,48 ± 0,90 [^]
Товщина абаксіальної епідерми, мкм	9,13 ± 2,10	11,26 ± 2,00*	11,43 ± 1,70 [^]	11,20 ± 1,70
Товщина з.кл.ст. аб.еп., мкм	2,35 ± 0,60	2,59 ± 1,00	2,22 ± 0,80	2,65 ± 0,90
Товщина стовпчастої паренхіми, мкм	86,65 ± 14,00	86,66 ± 11,70	88,75 ± 12,80	105,49 ± 16,60* [^]
Товщина губчастої паренхіми, мкм	59,18 ± 13,50	70,13 ± 12,10*	74,22 ± 10,50 [^]	92,58 ± 16,80* [^]
Товщина листка, мкм	178,68 ± 12,80	194,16 ± 20,40*	192,61 ± 21,00 [^]	229,30 ± 20,70* [^]
Довж. простих трихом з ад. боку, мкм	26,11 ± 6,10	22,49 ± 5,20	30,45 ± 1,20	28,01 ± 3,30
Довж. простих з аб. боку, мкм	120,44 ± 33,50	115,73 ± 30,20	186,67 ± 20,70 [^]	176,67 ± 32,00 [^]
Площа епідермоцитів ад. боку, мкм ²	406 ± 110	436 ± 94	619 ± 227 [^]	918 ± 198* [^]
Площа епідермоцитів аб. боку, мкм ²	366 ± 118	322 ± 66	334 ± 97	319 ± 102
Кількість епідермоцитів аб. еп., шт./мм ²	1451±178	1708±184*	1819±217 [^]	2020±172 [^]
Кількість продихів, шт./мм ²	381,20 ± 34,00	345,50 ± 19,30*	454,80 ± 51,40 [^]	376,90 ± 32,70* [^]
Довжина продихів, мкм	21,55 ± 3,41	19,90 ± 1,06	18,52 ± 2,29 [^]	19,72 ± 2,14*
Ширина продихів, мкм	15,76 ± 1,73	13,02 ± 1,89*	13,35 ± 1,27 [^]	14,20 ± 1,46*
Продиховий індекс	0,21 ± 0,01	0,17 ± 0,02*	0,20 ± 0,03	0,16 ± 0,02*
Кількість ефіроолійних залоз. трихом з аб. боку, шт./мм ²	27,07 ± 8,59	19,06 ± 3,87	16,36 ± 5,21 [^]	13,48 ± 4,57
Кількість залоз. трихом з ад. боку, шт./мм ²	28,88 ± 4,47	20,21 ± 4,47*	–	–
Кількість залоз. трихом з аб. боку, шт./мм ²	37,90 ± 11,28	34,65 ± 8,66	11,55 ± 4,33 [^]	7,58 ± 3,06* [^]
Кількість простих трихом з ад. боку, шт./мм ²	161,40 ± 27,00	125,60 ± 4,60*	53,10 ± 8,60 [^]	32,50 ± 6,10* [^]
Черешок				
Товщина адаксіальної епідерми, мкм	18,40 ± 2,20	16,15 ± 2,40	18,25 ± 3,70	19,42 ± 2,40 [^]
Товщина з.кл.ст. ад.еп., мкм	7,10 ± 1,70	5,20 ± 1,70*	4,97 ± 1,40 [^]	5,55 ± 1,50
Товщина абаксіальної епідерми, мкм	17,22 ± 2,80	15,74 ± 2,80	18,31 ± 3,70	20,42 ± 2,00* [^]
Товщина з.кл.ст. аб.еп., мкм	5,87 ± 1,30	7,52 ± 2,40	7,04 ± 1,10 [^]	9,33 ± 1,80* [^]
Довжина трихом з ад. боку, мкм	48,84 ± 12,60	59,36 ± 14,60*	53,96 ± 7,80	39,16 ± 3,60* [^]
Довжина трихом з аб. боку, мкм	40,60 ± 7,30	43,97 ± 13,00	45,43 ± 7,50	60,57 ± 17,50* [^]

j: ювенільні особини; *g*: генеративні особини; *з.кл.ст. ад.еп.*: зовнішня клітинна стінка адаксіальної епідерми; *з.кл.ст. аб.еп.*: зовнішня клітинна стінка абаксіальної епідерми; *: $p < 0,05$ порівняно з ювенільною стадією онтогенезу; [^]: порівняно з *Agastache foeniculum* у тій самій стадії онтогенезу.

Стовпчаста паренхіма складається з двох шарів клітин прямокутної форми. Потовщення листка під час росту рослини відбувається шляхом стовпчастої та губчастої паренхіми. Показники товщини листка та шарів паренхіми більші у *A. urticifolia*. Губчаста паренхіма містить великі міжклітинники. Ефіроолійні залозисті трихоми розміщуються у криптах. Заглиблення в листковій пластинці формуються внаслідок ущільнення губчастої паренхіми. Провідні пучки колатерального типу.

Черешки видів, що досліджували, увігнуті з адаксіального боку. Залозисті трихоми з 2-клітинною голівкою в *A. urticifolia* майже не виявляють з абаксіального боку, а в *A. foeniculum* такі трихоми визначили з обох боків черешка. Ефіроолійні залозисті трихоми виявили в обох видів з абаксіального боку, їхня кількість переважає в *A. foeniculum* (табл. 1).

Черешки різновікових особин обох видів з обох боків вкриті 1–2-клітинними простими трихомами. Як і для

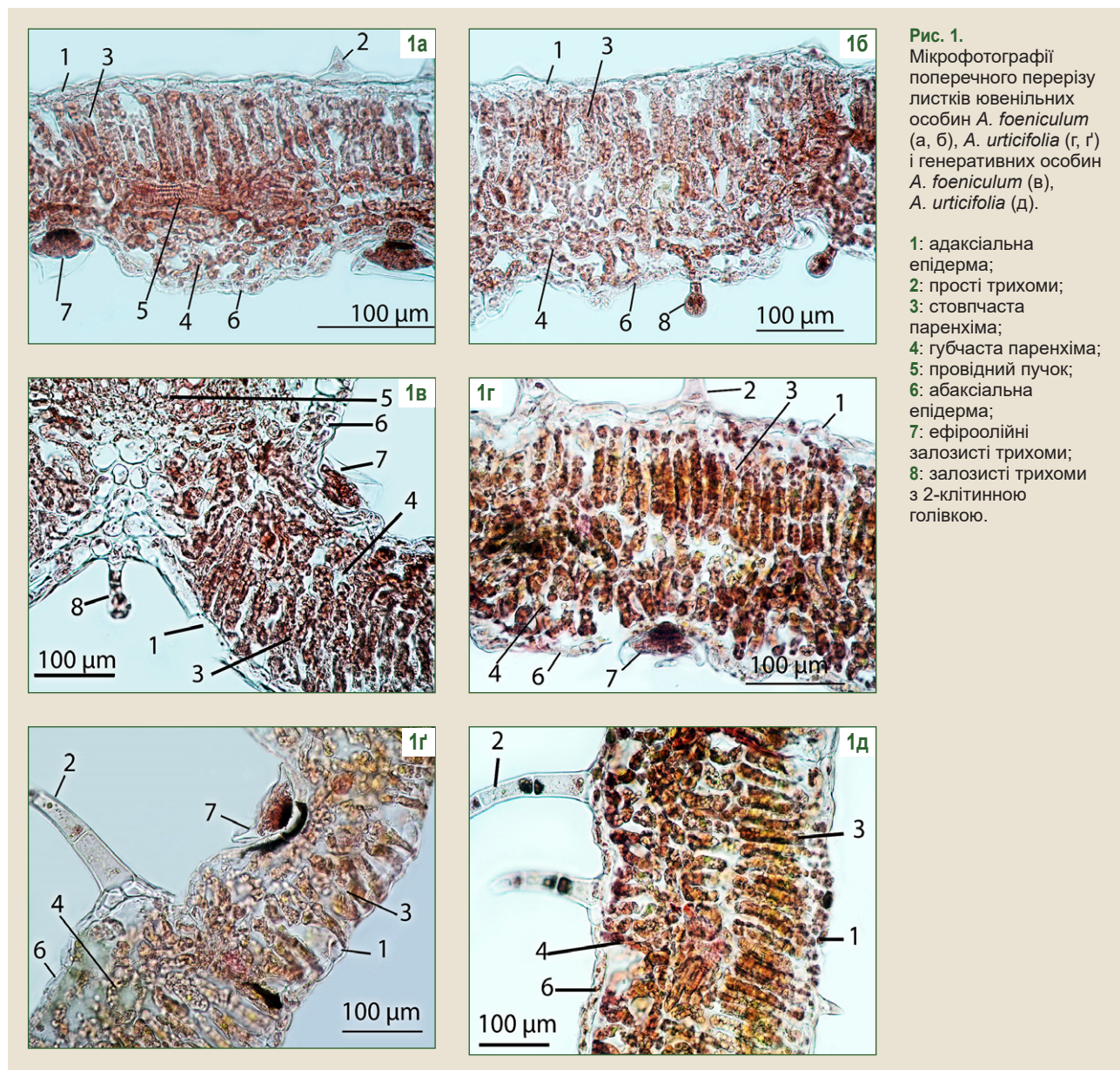


Рис. 1. Мікрофотографії поперечного перерізу листків ювенільних особин *A. foeniculum* (а, б), *A. urticifolia* (г, г') і генеративних особин *A. foeniculum* (в), *A. urticifolia* (д).

- 1: адаксіальна епідерма;
- 2: прості трихоми;
- 3: стовпчаста паренхіма;
- 4: губчаста паренхіма;
- 5: провідний пучок;
- 6: абаксіальна епідерма;
- 7: ефіроолійні залозисті трихоми;
- 8: залозисті трихоми з 2-клітинною голівкою.

листків, для черешків *A. urticifolia* характерна товстіша епідерма, ніж в іншого виду, який вивчали. Під епідермою розміщена кутова коленхіма: 6 шарів з абаксіального боку та у бічних відростках, 1–2 шари з адаксіального та латерального боків черешка. Під коленхімою в латеральній частині черешка розміщена хлоренхіма, кількість шарів якої зменшується до абаксіального боку. Паренхіма черешка складається з клітин округлої форми з потовщеними клітинними стінками. Провідна система представлена колатеральними пучками, одним великим центральним та двома дрібними в бічних відростках (рис. 2).

Стебла різновікових особин видів, що досліджували, мають подібну будову. Стебло в розрізі чотирикутної форми внаслідок скупчення кутової коленхіми у кутах. Одношарова епідерма вкрита кутикулою; наявні 1–2-клітинні прості трихоми, залозисті трихоми з 2-клітинною голівкою та 8-клітинні ефіроолійні залозисті трихоми.

Стебло *A. foeniculum* густіше опушене порівняно з *A. urticifolia*. Визначено тенденцію до зменшення кількості трихом протягом онтогенезу.

Під епідермою розміщені 3–5 шарів хлоренхіми, первинна флоема утворює майже суцільний склеренхімний шар, колатеральний провідний пучок замкнутий, потовщення ксилеми відбувається в чотирьох кутах стебла (рис. 3). Значна частина стебла представлена серцевинною паренхімою, клітини якої мають ознаки здерев'яніння.

Пелюстки двох видів подібні за будовою: епідерма одношарова, наявні залозисті (дуже рідко ефіроолійні) та прості трихоми. У паренхімі багато включень, які відсутні у вегетативних органах (можливо, дубильні речовини); міжклітинники великі. У *A. urticifolia* пелюстка дещо товстіша й містить менше залозистих і простих трихом (рис. 4).

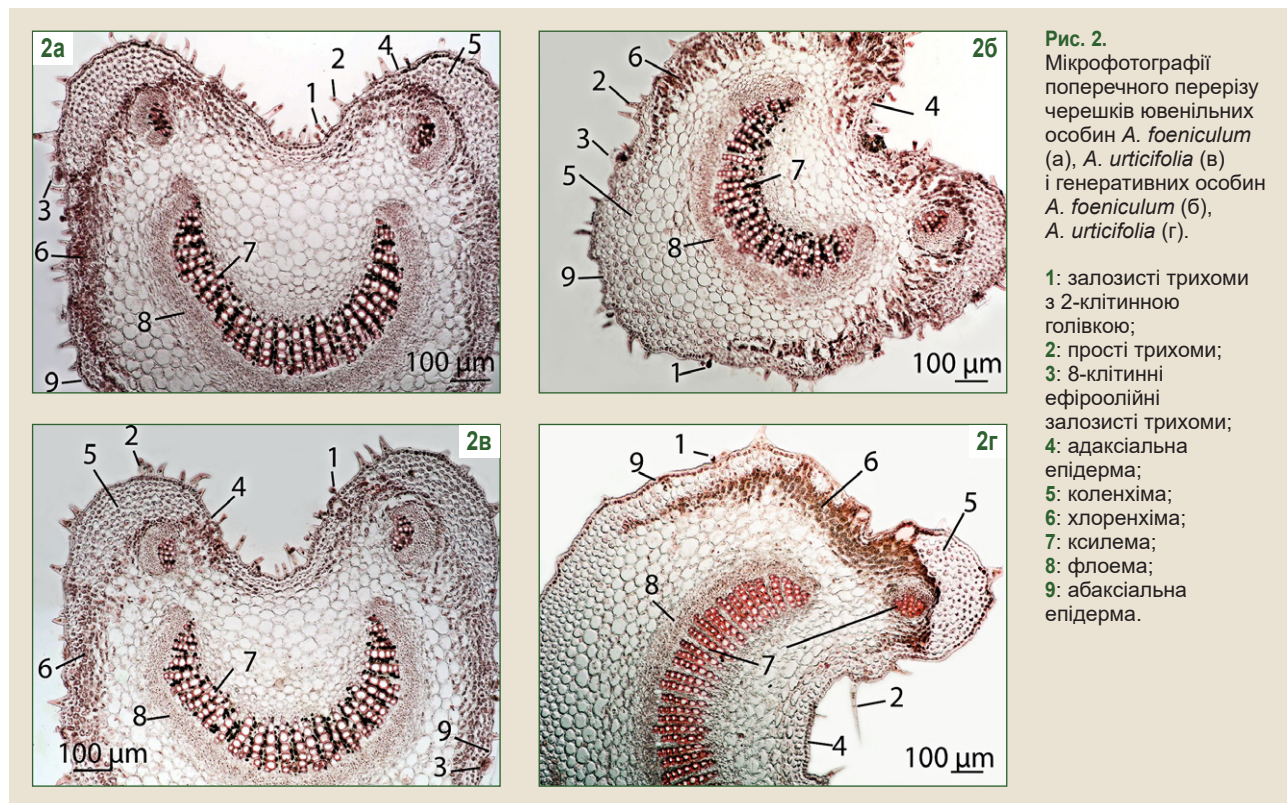


Рис. 2. Мікрофотографії поперечного перерізу черешків ювенільних особин *A. foeniculum* (а), *A. urticifolia* (в) і генеративних особин *A. foeniculum* (б), *A. urticifolia* (г).

- 1: залозисті трихоми з 2-клітинною голівкою;
- 2: прості трихоми;
- 3: 8-клітинні ефіроолійні залозисті трихоми;
- 4: адаксіальна епідерма;
- 5: коленхіма;
- 6: хлоренхіма;
- 7: ксилема;
- 8: флоема;
- 9: абаксіальна епідерма.

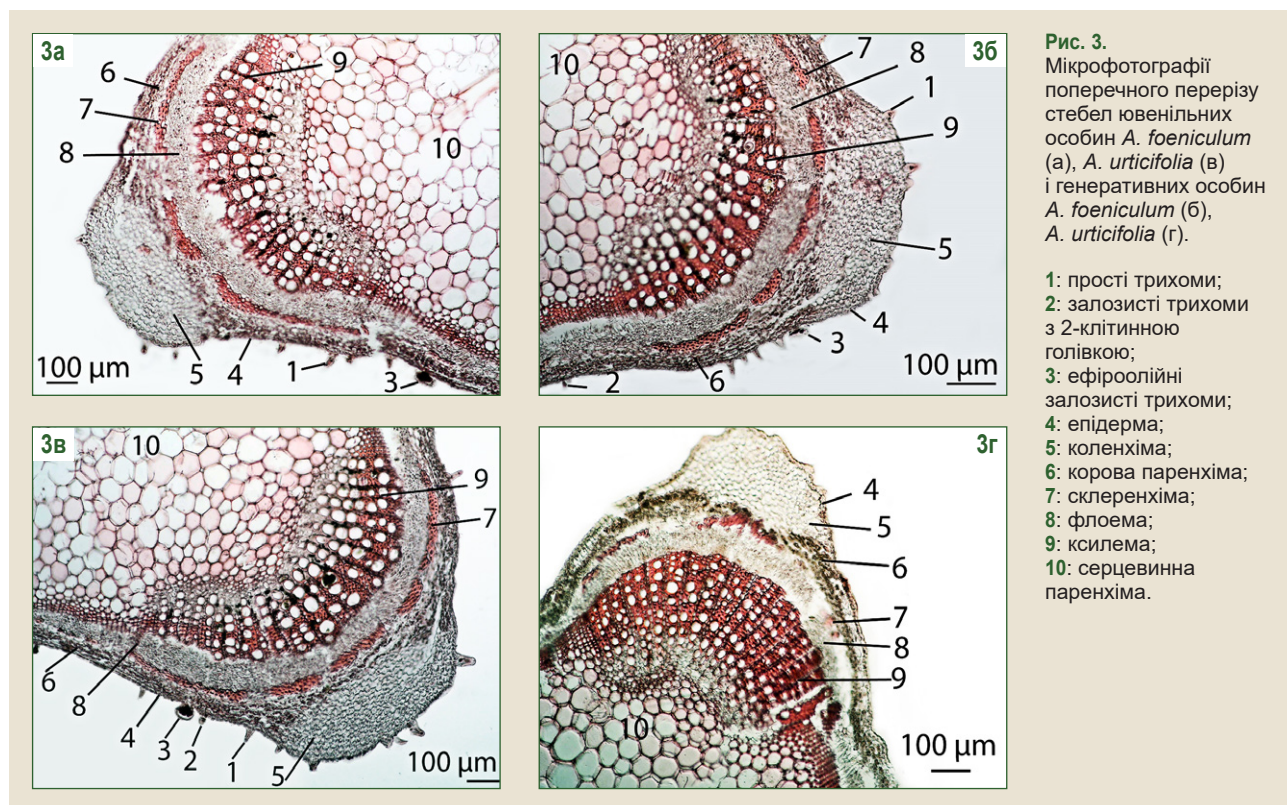


Рис. 3. Мікрофотографії поперечного перерізу стебел ювенільних особин *A. foeniculum* (а), *A. urticifolia* (в) і генеративних особин *A. foeniculum* (б), *A. urticifolia* (г).

- 1: прості трихоми;
- 2: залозисті трихоми з 2-клітинною голівкою;
- 3: ефіроолійні залозисті трихоми;
- 4: епідерма;
- 5: коленхіма;
- 6: корова паренхіма;
- 7: склеренхіма;
- 8: флоема;
- 9: ксилема;
- 10: серцевинна паренхіма.

Висновки

1. Анатомічне дослідження дало можливість встановити спільні для *A. foeniculum* та *A. urticifolia* мікроскопічні ознаки будови листків, черешків, стебел і пелюсток.

2. Виявили анатомічні відмінності, які можна використовувати як ключові показники якості під час стандартизації досліджених видів та ідентифікації сировинного матеріалу:

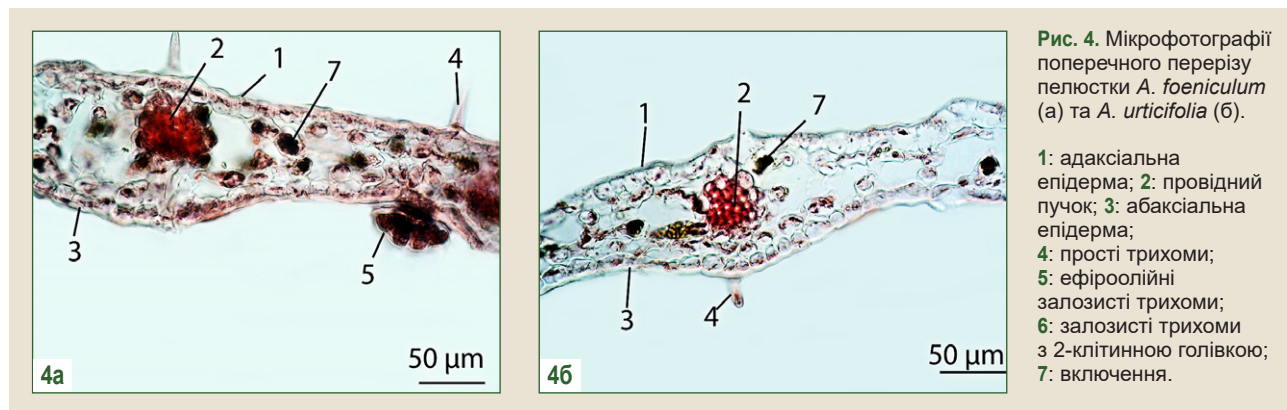


Рис. 4. Мікрофотографії поперечного перерізу пелюстки *A. foeniculum* (а) та *A. urticifolia* (б).

1: адаксіальна епідерма; 2: провідний пучок; 3: абаксіальна епідерма; 4: прості трихоми; 5: ефіроолійні залозисті трихоми; 6: залозисті трихоми з 2-клітинною голівкою; 7: включення.

– опушення листків простими трихомами з абаксіального боку в *A. foeniculum* рівномірне, густе, трихоми 1–2-клітинні, короткі; в *A. urticifolia* – розсіяне, переважно по жилках, трихоми 2–4-клітинні, довгі;

– в *A. urticifolia*, на відміну від *A. foeniculum*, з адаксіального боку листка та абаксіального боку черешка відсутні залозисті трихоми з 2-клітинною ніжкою і 2-клітинною голівкою, кількісно їх втричі менше; в *A. foeniculum* ефіроолійних сидячих залозистих трихом на 60 % більше;

– стебла *A. foeniculum* густіше опушені порівняно з *A. urticifolia*;

– пелюстки *A. urticifolia* містять меншу кількість залозистих і простих трихом порівняно з *A. foeniculum*;

– показники товщини епідерми різних органів більші в *A. urticifolia*; товщина листків і пелюсток також більша, ніж в *A. foeniculum*.

3. Встановили анатомічні відмінності будови вегетативних органів різновікових особин досліджуваних видів, що пов'язані зі збільшенням їхніх розмірів:

– листки ювенільних особин обох видів характеризуються більшими показниками кількості продихів на одиницю площі, більшими розмірами; вищим значенням продихового індексу; більшою кількістю простих і залозистих трихом різних типів порівняно з генеративними;

– для листків генеративних рослин обох видів виявили збільшення кількості епідермальних клітин на одиницю площі, потовщення епідермального шару та шарів паренхіми;

– протягом онтогенезу відбувається зменшення щільності опушення черешків і стебел різними типами трихом; кількість залозистих трихом менша в генеративній стадії в обох видів.

За результатами анатомічного дослідження можна стверджувати, що визначення типу опушення, його локалізації та рясності може бути надійним критерієм для діагностики видів, які вивчали. Сировина *A. foeniculum* має більшу цінність в аспекті продуктивності ефірної олії, оскільки характеризується більшою кількістю ефіроолійних залозистих трихом.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні анатомо-морфологічних досліджень видів для встановлення варіабельності морфопараметрів,

зокрема під час онтогенетичного розвитку, розробленні ключових ознак вікових груп і періодизації онтогенезу; здійсненні на цій основі комплексного порівняльного вивчення динаміки накопичення БАР.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Гуртовенко І. О., асистент каф. фармацевтичної хімії та фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

Коновалова О. Ю., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії та фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

Щербакова О. Ф., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, Національний науково-природничий музей НАН України, м. Київ, Україна.

Меньшова В. О., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, Ботанічний сад імені академіка О. В. Фомина ННЦ «Інститут біології» Національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна.

Гудзенко О. І., асистент каф. фармацевтичної хімії та фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:

Гуртовенко И. А., ассистент каф. фармацевтической химии и фармакогнозии, ЧБУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Коновалова Е. Ю., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии и фармакогнозии, ЧБУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Щербакова О. Ф., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Национальный научно-природный музей НАН Украины, г. Киев, Украина.

Меньшова В. А., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Ботанический сад имени академика А. В. Фомина ННЦ «Институт биологии» Национального университета имени Тараса Шевченко, г. Киев, Украина.

Гудзенко О. И., ассистент каф. фармацевтической химии и фармакогнозии, ЧБУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Information about authors:

Gurtovenko I. O., Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Kyiv Medical University, Ukraine.

Konovalova O. Yu., Dr.hab., Professor, Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Kyiv Medical University, Ukraine.

Shcherbakova O. F., PhD, Senior Researcher, National Science Museum of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Men'shova V. O., Ph.D., Senior Researcher, Botanical Garden n.a. acad. O.V. Fomin NSC "Institute of Biology" of the Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine.
Hudzenko O. I., Teaching Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Kyiv Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Корнілова О.О. Сучасні проблеми стандартизації лікарської рослинної сировини / О.О. Корнілова, О.Є. Макарова // Управління якістю в фармації : матеріали ІХ наук.-практ. конф. (м. Харків, 22 травня 2015 р.). – X. : Вид-во НФаУ, 2015. – С. 64–65.
- [2] An Overview of Agastache Research / R.G. Fuentes-Granados, M.P. Widrechner, L.A. Wilson // *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. – 1998. – Vol. 6(1). – P. 69–97.
- [3] Інтродукція рідкісних трав'янистих рослин у ботанічному саду ім. акад. О.В. Фоміна / В.І. Березкіна, В.О. Меньшова // Вісник Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. Інтродукція та збереження рослинного різноманіття. – 2011. – Вип. 29. – С. 12–15.
- [4] Воробьева Т.А. Некоторые биологические особенности видов рода *Agastache* Clayton ex Gronov в условиях среднего Урала / Т.А. Воробьева // Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій : матеріали третьої міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Полтава, 15–16 травня 2014 р.). – Полтава, 2014. – С. 10–14.
- [5] Lint H. A revision of *Agastache* / H. Lint, C. Epling // *American Midland Naturalist*. – 1945. – Vol. 33(1). – P. 207–230.
- [6] Zielinska S. Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus *Agastache* (Lamiaceae) / S. Zielinska, A. Matkowski // *Phytochem Rev.* – 2014. – Vol. 13. – Issue 2. – P. 391–416.
- [7] Antifungal Effects of Thyme, *Agastache* and *Satureja* Essential Oils on *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Fusarium solani* / A. Ownagh, A. Hasani, K. Mardani, S. Ebrahimzadeh // *Veterinary Research Forum*. – 2010. – Vol. 1. – №2. – P. 99–105.
- [8] Romeis – *Mikroskopische Technik* / by München, R. Oldenbourg, 1948. – 695 p.
- [9] Баранова М.А. Классификация морфологических типов устьиц / М.А. Баранова // *Ботанический журнал*. – 1985. – Т. 70. – №12. –

С. 1585–1595.

- [10] Захаревич С.Ф. К методике описания листа / С.Ф. Захаревич // *Вестник Ленинградского университета*. – 1954. – № 4. – С. 65–75.

References

- [1] Kornilova, O. O., & Makarova, O. Ye. (2015) Suchasni problemy standartyzatsii likarskoi roslynnoi syrovyny [Modern problems of standardization of medicinal plant material]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii* Proceedings of the IX Scientific and Practical Conference, (pp. 64–65). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [2] Fuentes-Granados, R. G., Widrechner, M. P., & Wilson, L. A. (1998) An Overview of Agastache Research. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 6(1), 69–97. doi: 10.1300/J044v06n01_09.
- [3] Berezkina, V. I., & Menshova, V. O. (2011) Introduktsiia ridskinykh travianystrykh roslyn u botanichnomu sadu im. akad. O.V. Fomina [Introduction of rare herbaceous plants in the botanical garden n.a. acad. O.V. Fomin]. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu im. Tarasa Shevchenka. Introduktsiia ta zberezhenia roslynnoho riznomanittia*, 29, 12–15. [in Ukrainian].
- [4] Vorob'eva, T. A. (2014) Nekotorye biologicheskie osobennosti vidov roda Agastache Slayton ex Gronov v usloviyakh srednego Urala [Some biological features of the Agastache Clayton ex Gronov species in conditions of the average Ural]. *Likarske roslynystvo: vid dosvidu mynuloho do novitnikh tekhnolohii* Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference, (pp. 10–14). Poltava [in Russian].
- [5] Lint, H., & Epling, C. (1945) A revision of *Agastache*. *American Midland Naturalist*, 33(1), 207–230. doi: 10.2307/2421328.
- [6] Zielinska, S., & Matkowski, A. (2014) Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus *Agastache* (Lamiaceae). *Phytochem Rev.*, 13(2), 391–416.
- [7] Ownagh, A., Hasani, A., Mardani, K., & Ebrahimzadeh, S. (2010) Antifungal Effects of Thyme, *Agastache* and *Satureja* Essential Oils on *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Fusarium solani*. *Veterinary Research Forum*, 1(2), 99–105.
- [8] München, R. Oldenbourg (eds) (1948) *Romeis – Mikroskopische Technik*.
- [9] Baranova, M. A. (1985) Klassifikaciya morfologicheskikh tipov ust'ic [Classification of morphological types of stomata]. *Botanicheskij zhurnal*, 70(12), 1585–1595. [in Russian].
- [10] Zakharevich, S. F. (1954) K metodike opisaniya lista [To the technique of sheet description]. *Vestnik Leningradskogo universiteta*, 4, 65–75. [in Russian].



Впровадження концепції соціальної відповідальності в діяльність фармацевтичних організацій

Н. О. Ткаченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Оскільки соціальна відповідальність бізнесу є добровільним внеском підприємців у розвиток суспільства, то етичні питання, особисті мотиви й інші складові формування соціально відповідальної поведінки суб'єктів фармації потребують детального вивчення з урахуванням рівнів її формування: особистий – колективний – суспільний.

Мета роботи – визначення рівня розуміння сутності поняття «соціальна відповідальність» фахівцями фармації, їхньої думки щодо наявних перешкод для розвитку соціальної відповідальності фармацевтичними організаціями в Україні та мотивів впровадження практик соціальної відповідальності у фармацевтичну діяльність.

Матеріали та методи. Проаналізували результати соціологічного опитування фармацевтичних фахівців декількох областей України. Протягом роботи використали методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння, анкетування та узагальнення. Під час дослідження респондентам запропонували анкету з комбінованими запитаннями щодо розуміння представниками практичної фармації поняття «соціальна відповідальність фармацевтичної організації», перешкод для розвитку практик соціальної відповідальності та мотивів впровадження соціальної відповідальності у фармацевтичну діяльність.

Висновки. Більшість фармацевтичних фахівців знайома з поняттям «соціальна відповідальність», але повнота його визначення різниться. Сучасні фахівці практичної фармації не мають сформованої однотайної думки щодо прояву фармацевтичною організацією соціальної відповідальності. Виявлена розбіжність у вихідних дефініціях поняття зумовлює необхідність у роз'ясненні та поширенні інформації щодо концептуальних основ соціальної відповідальності з акцентуванням на галузеві особливості її прояву. Необхідно розробити єдиний підхід (освітні стандарти) у викладанні окремих тем організаційно-управлінських дисциплін на до- і післядипломному рівнях.

Основними перешкодами в розвитку соціально відповідальної поведінки фармацевтичних організацій фармацевтичні фахівці вбачають у неефективній підтримці держави та відсутності системи заохочення до такої поведінки фармацевтичних організацій, у відсутності фінансових можливостей для соціальних вкладень, а також у відсутності відповідної законодавчої бази з питань соціальної відповідальності. Більшість респондентів вважають «усвідомлення та прийняття зобов'язань перед суспільством» важливим стимулом для широкого впровадження практик соціальної відповідальності фармацевтичними організаціями.

Результати, що одержали, свідчать про низький рівень особистої (персональної) відповідальності фахівців, несформовану соціальну компетенцію сучасних спеціалістів фармації та бажання перекласти відповідальність на інших (переважання зовнішнього локус-контролю).

Внедрение концепции социальной ответственности в деятельность фармацевтических организаций

Н. А. Ткаченко

Учитывая, что социальная ответственность бизнеса – добровольный вклад предпринимателей в развитие общества, детального изучения требуют этические вопросы, личные мотивы и другие составляющие формирования социально ответственного поведения субъектов фармации с учетом уровней его формирования: личный – коллективный – общественный.

Цель работы – определение уровня понимания сути понятия «социальная ответственность» специалистами фармации, их мнения относительно существующих препятствий для развития социальной ответственности фармацевтическими организациями в Украине и мотивов внедрения практик социальной ответственности в фармацевтическую деятельность.

Материалы и методы. Проанализировали результаты социологического опроса специалистов фармации нескольких областей Украины. В ходе работы использованы методы информационного поиска, систематизации, сравнения, анкетирования и обобщения. В ходе исследования респондентам предложена анкета с комбинированными вопросами относительно понимания представителями практической фармации понятия «социальная ответственность фармацевтической организации», препятствий для развития практик социальной ответственности фармацевтическими организациями и мотивов внедрения социальной ответственности в фармацевтическую деятельность.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133498>

УДК: 005.35:615.1
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133498

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 238–244

Ключові слова: соціальна відповідальність, фармацевтична організація, фармацевтична діяльність.

E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Надійшла до редакції: 16.05.2018 // Після доопрацювання: 21.05.2018 // Прийнято до друку: 22.05.2018

Выводы. Большинство специалистов практической фармации знакомо с понятием «социальная ответственность», но полнота его определения разнится. Современные специалисты не имеют единого мнения относительно проявления фармацевтической организацией социальной ответственности. Обнаруженная существенная разобщенность в исходных дефинициях понятия обуславливает необходимость в разъяснении и распространении информации о концептуальных основах социальной ответственности с акцентом на отраслевые особенности ее проявления. Необходимо разработать единый подход (образовательные стандарты) в преподавании отдельных тем организационно-управленческих дисциплин на до- и последипломном уровнях.

Основными препятствиями в развитии социально ответственного поведения фармацевтических организаций специалисты фармации видят в неэффективной поддержке государства и отсутствии системы поощрения такого поведения фармацевтических организаций, в отсутствии финансовых возможностей для социальных вложений, а также в отсутствии соответствующей законодательной базы по вопросам социальной ответственности. Большинство респондентов считают «осознание и принятие обязательств перед обществом» важным стимулом для широкого внедрения практик социальной ответственности фармацевтическими организациями.

Полученные результаты свидетельствуют о низком уровне личной (персональной) ответственности специалистов, несформированной социальной компетенции современных специалистов фармации и желании переложить ответственность на других (преобладание внешнего locus-контроля).

Ключевые слова: социальная ответственность, фармацевтическая организация, фармацевтическая деятельность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 238–244

Introduction of the concept of social responsibility in the activity of pharmaceutical organizations

N. O. Tkachenko

In respect that the social responsibility of business is employers' voluntary contribution to the development of society, detailed study requires ethical issues, personal motives and other components of the formation of socially responsible behavior of the pharmacy's subjects, taking into account the levels of its formation: personal – collective – public.

The aim of the study is to determine the level of understanding of the essence of the concept of “social responsibility” by pharmacy specialists, their views on existing obstacles to the development of social responsibility by pharmaceutical organizations in Ukraine and the motives for introducing social responsibility practices in pharmaceutical activities.

Materials and methods. The materials of the study were the results of a sociological survey of pharmacy specialists from several regions of Ukraine. In the course of the work, methods of information retrieval, systematization, comparison, questioning and generalization were used.

In the course of the study, the respondents were asked a questionnaire with combined questions regarding the understanding by representatives of practical pharmacy of the concept of “social responsibility of a pharmaceutical organization”, obstacles to the development of social responsibility practices by pharmaceutical organizations and the motives for introducing social responsibility in pharmaceutical activities.

Conclusions. Most experts in practical pharmacy are familiar with the concept of “social responsibility”, but the completeness of its definition is different. Modern specialists do not have a common opinion regarding the manifestation of social responsibility by the pharmaceutical organization. A significant disunity in the initial definitions of the concept is found to necessitate the clarification and dissemination of information on the conceptual foundations of social responsibility with an emphasis on the branch features of its manifestation. It is necessary to develop a unified approach (educational standards) in teaching certain topics of organizational and managerial disciplines at the pre- and post-graduate level.

The main obstacles in the development of socially responsible behavior of pharmaceutical organizations are seen by pharmacy specialists in the ineffective support of the state and the absence of a system to encourage such behavior of the pharmaceutical organization, lack of financial opportunities for social investments, and lack of an appropriate legislative framework for social responsibility. An important incentive for widespread implementation of social responsibility practices by pharmaceutical organizations, most respondents consider “awareness and commitment to society”.

The obtained results testify low level of personal responsibility of specialists, the unformed social competence of modern pharmacists and the desire to shift responsibility to others (the predominance of the external locus of control).

Key words: social responsibility, pharmaceutical societies, pharmacies, pharmaceutical activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 238–244

Про соціальну відповідальність (СВ) в Україні заговорили на початку 2000 років, коли проблема ефективного управління діяльністю фармацевтичних підприємств (ФП), в тому числі соціальною складовою, набула важливого значення. Сьогоднішній етап розвитку соціальної політики ФП України, що орієнтована на потреби суспільства, характеризується відставанням практичної реалізації належної СВ від підвищеного інтересу фармацевтичних науковців до різних її складових.

Певним аспектам СВ підприємництва приділяли увагу як закордонні (П. Друкер, Р. Фрімен, М. Мескон, А. Керолл), так і вітчизняні науковці (О. Ф. Новікова, А. М. Колот, Ю. С. Братішко, А. А. Котвіцька, Є. Г. Книш, О. В. Посилкіна, В. М. Толочко, Л. М. Унгурян). У роботах фармацевтичного спрямування проаналізовано регуляторну базу управління СВ ФП [1], досліджено сучасний стан СВ найбільших аптечних мереж м. Харкова [2], запропоновано галузеву методику оцінювання

системи СВ фармацевтичного бізнесу [3], проаналізовано законодавчо-нормативне регулювання системи соціального захисту працівників аптечних закладів [4].

Незважаючи на наявність масиву наукових праць, впровадження концепції СВ залишається дослідженим фрагментарно, що підтверджується численними випадками порушень вимог чинного законодавства, безвідповідальністю суб'єктів фармацевтичного бізнесу та наявністю різних підходів до розкриття сутності СВ [5,6].

Аналіз наукових джерел показав: розуміння СВ науковцями (на перетині теоретико-методологічних, методичних і практичних аспектів у межах різних суспільних наук) суттєво різняться, відбувається плутанина та змішування понять. Оскільки СВ підприємництва є добровільним внеском підприємців у розвиток суспільства [7], то етичні питання, особисті мотиви й інші складові формування соціально відповідальної поведінки суб'єктів фармації потребують детального вивчення з урахуванням рівнів її формування: особистий – колективний – суспільний.

Попередньо здійснили опитування фахівців фармації (ФФ) за спеціальністю «Загальна фармація» та «Організація та управління фармацією» Запорізької та Київської областей щодо процесу впровадження СВ у практичну фармацію [8].

Мета роботи

Визначення рівня розуміння сутності поняття «СВ» фахівцями фармації, їхньої думки щодо наявних перешкод для розвитку СВ ФО в Україні та мотивів впровадження практик СВ у фармацевтичну діяльність.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалами дослідження були результати соціологічного опитування ФФ декількох областей України: Дніпропетровської, Запорізької, Кіровоградської, Київської, Миколаївської, Одеської, Херсонської, Черкаської. Протягом роботи використали методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння, анкетування та узагальнення.

У процесі опитування взяли участь 175 ФФ, які працюють у роздрібному сегменті фармацевтичного ринку і мають вищу фармацевтичну освіту, та 107 студентів фармацевтичного факультету ЗДМУ, котрі навчаються за заочною (дистанційною) формою, тобто отримують вищу освіту (ВО), працюючи в аптеці. Серед 175 анкетованих ФФ представники управлінської ланки (директор, завідувач аптеки, заступник завідувача) – 48 %, провізори – 52 %.

Поділ за віком (282 опитаних): особи до 25 років – 32,3 %, 26–35 років – 31,2 %, 36–45 років – 17,7 %, 46–55 – 12,8 %, понад 55 років – 6 %.

Результати

За результатами анкетування, абсолютна більшість опитаних (83 %) відзначили, що термін «СВ» їм знайомий,

Таблиця 1. Аналіз результатів анкетування щодо СВП ФО за підгрупами респондентів

Спрямова-ність	Складова СВП ФО	ФФ з ВО, %	Студенти, %
зовнішня	виробництво (продаж) якісної продукції або надання якісних послуг	76,0	61,7
	захист довкілля	28,0	30,1
	повна сплата податків	32,0	30,1
	благодійність і спонсорство	20,0	23,4
	створення нових робочих місць	32,5	32,7
	виконання в повному обсязі ділових (партнерських) зобов'язань	22,3	17,1
	розвиток місцевих спільнот і громад, взаємодія з ними	12,0	17,1
	участь у загальнодержавних соціальних програмах	47,4	39,3
	надання додаткових пільг для «соціальних категорій» населення	46,3	40,2
	взаємодія з місцевою владою	16,6	15,9
зовнішньо-внутрішня	дотримання вимог чинного законодавства, що регулює діяльність ФО	62,3	51,4
	впровадження інноваційних технологій у виробничий процес	26,3	20,6
	співпраця з професійними навчальними закладами	30,3	24,3
	підтримка молодого спеціаліста; бажання співпрацювати з молодими фахівцями	45,7	57,0
	регулярні соціальні інвестиції	26,9	21,5
внутрішня	виплата обґрунтованої заробітної плати	39,4	32,7
	виплата офіційної заробітної плати	45,7	41,1
	соціальне страхування	54,9	0,0
	додаткове медичне страхування співробітників	45,7	48,6
	дотримання норм техніки безпеки	44,0	36,4
	дотримання норм тривалості відпустки	40,6	28
	надання матеріальної та моральної допомоги співробітникам	33,1	34,6
	виплата лікарняного та витрат на відрядження	49,7	48,6
	дотримання норм робочого часу та відсутність понаднормової праці	49,1	35,5
	розвиток людських ресурсів через навчання та підвищення кваліфікації	40,0	25,2
	підвищення умов кар'єрного зростання та самореалізації співробітників	41,1	37,4
	залучення співробітників до управління фармацевтичною організацією (стимулювання ініціативності співробітників)	35,4	23,4

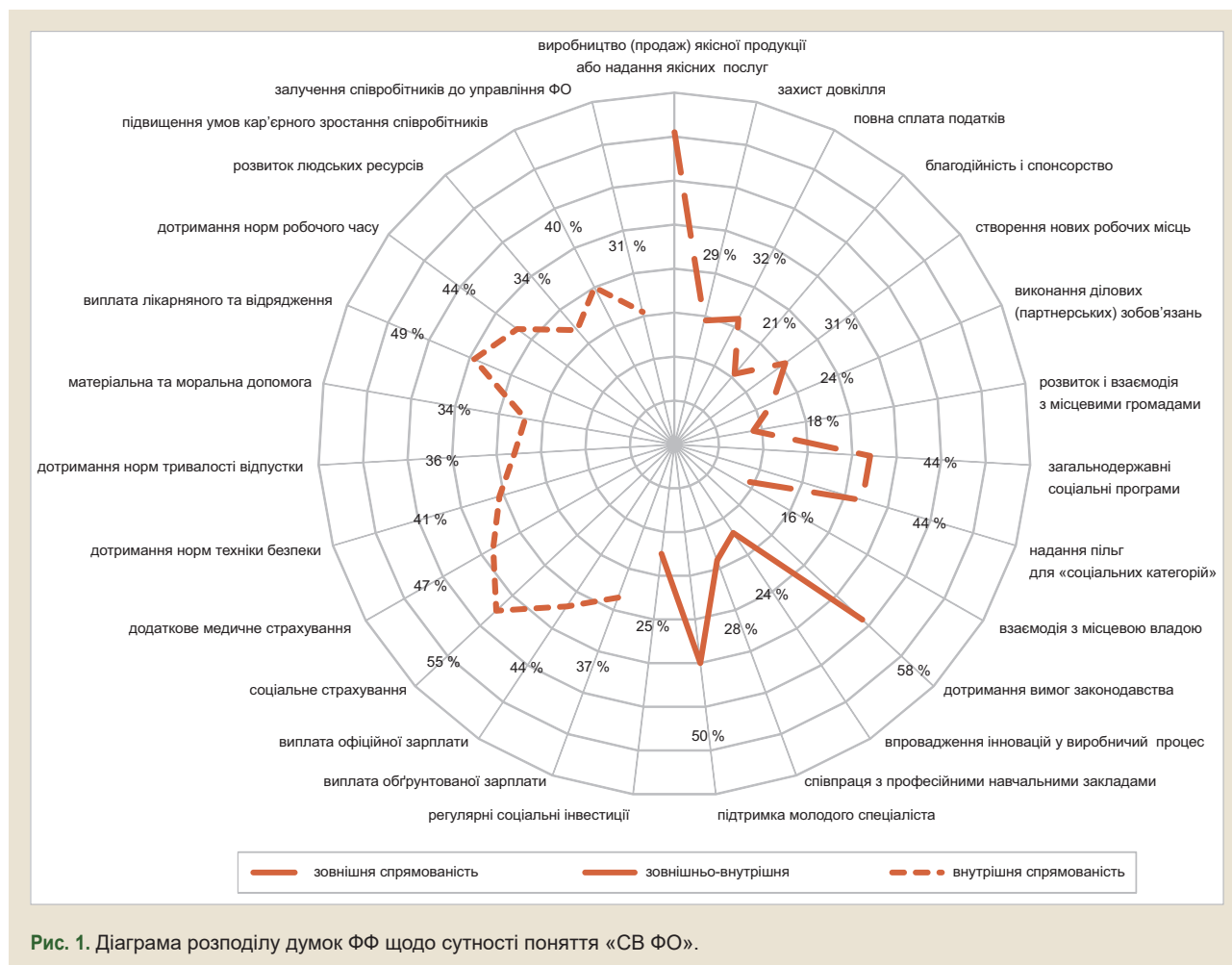


Рис. 1. Діаграма розподілу думок ФФ щодо сутності поняття «СВ ФО».

12 % респондентів мали труднощі під час відповіді, 5 % опитаних із таким поняттям не знайомі.

Для уточнення, що саме ФФ вкладають у поняття «СВ» та повноту його змісту, запропонували 27 характеристик соціально відповідальної поведінки (СВП) ФО. Перелік складових СВП сформувавали за допомогою контент-аналізу наукової літератури та згрупували у три блоки: зовнішнього спрямування, внутрішнього спрямування, зовнішнього і внутрішнього спрямування. Детальна інформація про кожну складову СВП ФО наведена в таблиці 1 у порівнянні відповідей, що надані ФФ з ВО (1 підгрупа) та студентами (2 підгрупа). Для зручності опрацювання результатів умовно поділили на групи відповіді респондентів. Група А визначалась показниками обиравання респондентами характеристик від 100 % до 80 %; група В – від 79 % до 60 %; група С – від 59 % до 40 %; група D – від 39 % до 20 %, група E – менше ніж 20 %.

Аналіз відповідей показав, що до групи А не належить жодна зі складових СВ, тобто більшість опитаних нині не мають сформованої одноставної думки щодо прояву ФО СВ.

У групу В респонденти 1 підгрупи включили 2 характеристики. Тобто для більшості ФФ (76,0 %) СВП ФО проявляється у виробництві (продажу) якісної продукції

та наданні якісних послуг, а також дотриманні вимог чинного законодавства, що регулює діяльність ФО. У 2 підгрупі – це тільки 1 характеристика, тобто для 61,7 % студентів СВП ФО проявляється тільки як виробництво (продаж) якісної продукції і надання якісних послуг.

Для групи С також характерна розбіжність у відповідях між двома підгрупами респондентів. Так, за результатами анкет ФФ із ВО виявили 12 варіантів відповідей. Це свідчить, що лише половина опитаних розуміють СВ як виробництво (продаж) якісної продукції або надання якісних послуг; повне виконання вимог чинного законодавства, яке регулює діяльність фармацевтичних організацій; участь у загальнодержавних соціальних програмах; надання додаткових пільг для «соціальних категорій» населення; бажання співпрацювати і підтримка молодого спеціаліста; виплата офіційної заробітної плати; соціальне та медичне страхування співробітників; дотримання норм техніки безпеки; виплата лікарняного та витрат на відрядження; дотримання норм робочого часу і відпустки; відсутність понаднормової праці; розвиток людських ресурсів і залучення співробітників до управління ФО.

Відповіді респондентів 2 підгрупи (студентів) дали змогу сформуванню в групі С лише 6 характеристик: виробництво (продаж) якісної продукції або надання якісних

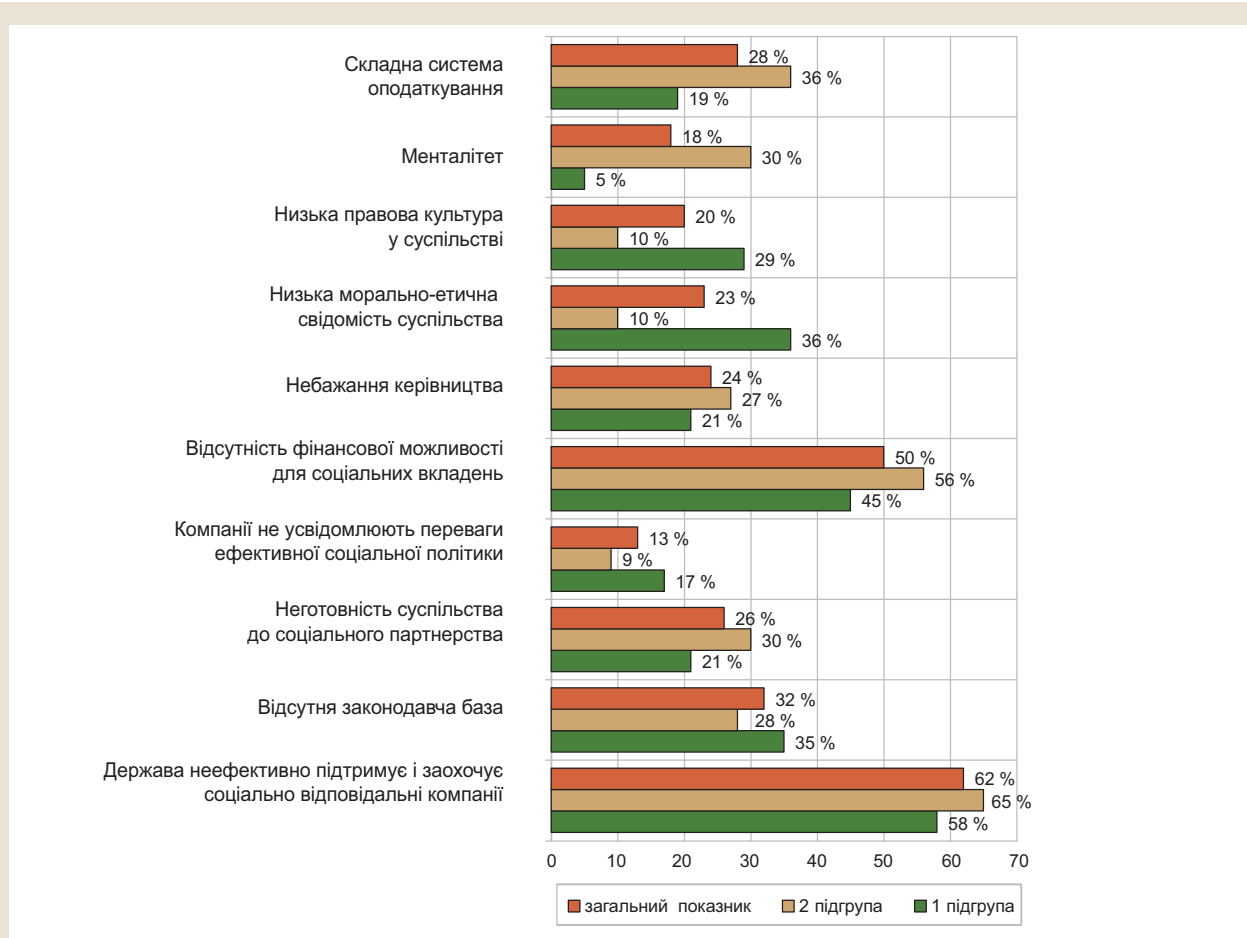


Рис. 2. Діаграма розподілу думок респондентів щодо перешкод для розвитку СВ ФО.

послуг; повне виконання вимог чинного законодавства, яке регулює діяльність фармацевтичних організацій; надання додаткових пільг для «соціальних категорій» населення; бажання співпрацювати та підтримка молодого спеціаліста; виплата офіційної заробітної платні; додаткове медичне страхування та виплата лікарняного, витрат на відрядження.

Група D визначена варіантами відповідей ФФ, які розуміють СВ повніше, і становить 30 % в обох підгрупах. Але кількість характеристик різниться в підгрупах. Для 1 підгрупи цей показник становить 11 характеристик (зовнішнього спрямування), а для 2 підгрупи – 16 характеристик як зовнішнього, так і внутрішнього спрямування.

До групи E належать варіанти відповідей із показником нижче ніж 20 %. Такі складові, як взаємодія та розвиток місцевих спільнот, громад і взаємодія з місцевою владою включили в поняття СВ поведінки тільки 12,0 % і 16,0 % респондентів 1 підгрупи та 17,0 % і 15,9 % респондентів 2 підгрупи відповідно. Крім того, 17 % студентів назвали ще одну характеристику – «виконання в повному обсязі ділових (партнерських) зобов'язань». Жоден студент не позначив «соціальне страхування».

Загальна картина щодо сучасного стану розуміння

представниками практичної фармації поняття «СВ ФО» наведена на рис. 1.

У відповідях на запитання: «У чому Ви вбачаєте основні перешкоди для розвитку соціальної відповідальності фармацевтичного бізнесу?» також отримали розбіжність думок респондентів двох підгруп (рис. 2).

Однак більшість опитаних в обох підгрупах головними перешкодами вважають «неефективну підтримку державою СВ ФО, відсутність системи заохочення до СВП інших компаній» (58 % і 65 % відповідно) та «відсутність фінансових можливостей для соціальних внесків» (45 % і 56 %), що пояснюється сучасним економічним спадом у країні.

Враховуючи, що сучасні ФФ повинні вміти визначати заходи, що можуть забезпечити досягнення цілей або поліпшити результати діяльності, запропонували запитання: «Які заходи необхідно вжити для розширення практики СВ поведінки підприємців?» Результати анкетування наведені на рис. 3.

Майже однакова кількість респондентів основними заходами вважає інформування населення про соціальні проекти і програми ФО (72 % опитаних) та посилення державного контролю за діяльністю ФО (62 % респондентів).



Рис. 3. Діаграма розподілу думок респондентів щодо заходів для розвитку СВ ФО.



Рис. 4. Діаграма розподілу думок ФФ щодо мотивів впровадження СВ ФО.

Для з'ясування, що може спонукати підприємців до реалізації СВ у галузі фармації респондентам запропонували 8 варіантів основних мотивів і надали можливість сформулювати інші відповіді на власний розсуд (рис. 4).

Мотив «усвідомлення та прийняття зобов'язання перед суспільством» 64 % респондентів вважають одним з основних аспектів, які стимулюють. Мотив «очікування суспільства» вважають дієвим стимулом тільки 9 % опитаних. Під час з'ясування названих мотивів негативним фактом стало те, що доволі невелика кількість респондентів (15 %) відзначили такий важливий аспект для організації, як «спадкування корпоративних традицій».

Висновки

1. Більшість ФФ знайома з поняттям СВ, але повнота його визначення різниться. Сучасні фахівці практичної фармації не мають сформованої однотайної думки щодо прояву ФО СВ. Виявлена істотна розбіжність у вихідних дефініціях поняття СВ зумовлює необхідність у роз'ясненні та поширенні інформації щодо концептуальних основ СВ з акцентуванням на галузеві особливості її прояву. Необхідно розробити єдиний підхід (освітні стандарти) у викладанні окремих тем організаційно-управлінських дисциплін на до- і післядипломному рівні.

2. Основними перешкодами в розвитку СВ ФО фахівці фармації вбачають у неефективній підтримці держави та відсутності системи заохочення до СВП ФО, у відсутності фінансових можливостей для соціальних внесків, а також у відсутності відповідної законодавчої бази з питань СВ. Важливим стимулом для широкого впровадження практик СВ ФО більшість респондентів вважають «усвідомлення та прийняття зобов'язання перед суспільством».

Результати свідчать про низький рівень особистої (персональної) СВ ФФ, несформовану соціальну компетенцію сучасних ФФ і бажання перекласти відповідальність на інших (переважання зовнішнього локус-контролю).

Перспективи подальших досліджень. Планується розглянути систему формування соціальної компетенції ФФ як обов'язкової складової професійних компетенцій протягом професійного життєвого циклу з опрацюванням пропозицій щодо оптимізації зазначеного процесу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Ткаченко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармацевції, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Номер ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8566-5938>

Сведения об авторе:

Ткаченко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Tkachenko N. O., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Посилкіна О.В. Аналіз регуляторної бази управління соціальною відповідальністю фармацевтичних підприємств / О.В. Посилкіна, Ю.С. Братішко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2018. – №1(53). – С. 28–34.
- [2] 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 фармацевції. – 2014. – №2(34). – С. 36–41.
- [3] Братішко Ю.С. Використання методів економіко-математичного моделювання для оцінки системи соціальної відповідальності фармацевтичних підприємств / Ю.С. Братішко // Молодий вчений. – 2015. – №4(19). – С. 140–143.
- [4] Аналіз законодавчо-нормативного регулювання системи соціального захисту працівників аптечних закладів України / В.М. Толочко, Т.Ф. Музика, М.В. Зарічкова, О.М. Должнікова // Соціальна фармацевція в охороні здоров'я. – 2015. – Т. 1. – №1. – С. 12–17.
- [5] Звіт про підсумки діяльності державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками у 2017 році // Аптека. – 2018. – №7(1128) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apтека.ua/article/446640>.
- [6] Братішко Ю.С. Зовнішня соціальна відповідальність фармацевтичних компаній / Ю.С. Братішко // Молодий вчений. – 2016. – №4(31). – С. 276–280.

- [7] Руководство по социальной ответственности. Международный стандарт ISO 26000:2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:26000:ed-1:v1:en>.
- [8] Ткаченко Н.О. Соціальна відповідальність: погляд практичної фармацевції / Н.О. Ткаченко // ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference / editors prof. L.N. Katjuhin, I.A. Salov, I.S. Danilova, N.S. Burina. – Karlovy Vary ; Kyiv, 2018. – С. 302–306.

References

- [1] Posylkina, O. V., & Bratishko, Yu. S. (2018). Analiz rehulyatornoi bazy upravlinnia sotsialnoi vidpovidalnistiu farmatsevtichnykh pidpryemstv [Regulatory base analysis of managing the pharmaceutical companies social responsibility]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 1(53), 28–34. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.18.8>
- [2] Cherkashyna, A. V., & Kotvitska, A. A. (2014). Doslidzhennia suchasnoho stanu sotsialnoi vidpovidalnosti naibilshykh aptechnykh merezh 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, 36–42. [in Ukrainian].
- [3] Bratishko, Yu. S. (2015). Vykorystannia metodiv ekonomiko-matematichnoho modeliuвання dlia otsinky systemy sotsialnoi vidpovidalnosti farmatsevtichnykh pidpryemstv [Application of methods of economic-mathematical modelling for the assessment of system of social responsibility of pharmaceutical enterprises]. *Molodyi vchenyi*, 4, 140–143. [in Ukrainian].
- [4] Tolochko, V. M., Muzika, T. F., Zarichkova, M. V., & Dolgnikova, O. M. (2015). Analiz zakonodavcho-normatyvnoho rehulyuvannia systemy sotsialnoho zakhystu pratsivnykiv aptechnykh zakladiv Ukrainy [Analysis of legislative and normative regulation of the social protection system of pharmacy employees in Ukraine]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 1(1), 12–17. [in Ukrainian].
- [5] (2018). Zvit pro pidsumky diyalnosti derzhavnoi sluzhby Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotyky u 2017 rotsi [Report on the results of the activities of the Ukrainian civil service for drugs and drug control in 2017]. *Apteka*, 7(1128). Retrieved from <https://www.apтека.ua/article/446640>.
- [6] Bratishko, Yu. S. (2016). Zovnishnia sotsialna vidpovidalnist farmatsevtichnykh kompanii [External social responsibility of pharmaceutical companies]. *Molodyi vchenyi*, 4, 276–280. [in Ukrainian].
- [7] (2010). *Rukovodstvo po social'noj otvetstvennosti. Mezhdunarodnyj standart ISO 26000:2010* [Guidance on social responsibility. International standard. ISO 26000:2010]. Retrieved from <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:26000:ed-1:v1:en>.
- [8] Tkachenko, N. O. (2018) Sotsialna vidpovidalnist: pohliad praktychnoi farmatsii [Social responsibility: the view of practical pharmacy]. *ADVANCES OF SCIENCE: Proceedings of articles the international scientific conference* / L.N. Katjuhin, I. A. Salov, I. S. Danilova, N. S. Burina (Eds.), (P. 302–306). Karlovy Vary; Kyiv. [in Ukrainian].



Перспективи використання тенектеплази при ішемічному інсульті з погляду доказовості

О. Р. Левицька¹, Б. П. Громовик¹, Г. М. Пришляк²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Комунальна міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Львів, Україна

Одним із сучасних методів лікування хворих на ішемічний інсульт (ІІ), який має найвищий рівень доказовості, є системна тромболітична терапія (ТЛТ). Це ключове втручання, яке може знизити інвалідність після ІІ. Для системної ТЛТ дозволено використовувати єдиний лікарський засіб (ЛЗ) – альтеплазу (рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA). Проте цей ЛЗ має певні обмеження до застосування та низку серйозних ускладнень. Це зумовлює необхідність дослідження інших ЛЗ, які можна застосовувати для системної ТЛТ. Одним із таких ЛЗ може стати тенектеплаза (TNK-tPA).

Мета роботи – пошук та узагальнення доказових даних щодо використання тенектеплази, а також оцінювання її переваг для тромболітичної терапії при ІІ.

Матеріали та методи. Матеріали: систематичні огляди, результати метааналізів і клінічних досліджень (КД). Застосували методи інформаційного пошуку, аналізу й синтезу та графічно-математичного оцінювання.

Результати. З баз даних доказової медицини DORIS (дослідження щодо інсульту) і Medline Національної медичної бібліотеки США, а також бази даних КД виділили один систематичний огляд, два метааналізи, п'ять завершених КД, на підставі яких узагальнили доказову базу використання тенектеплази при ІІ. Графічно-математичне оцінювання засвідчило: за такими показниками, як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 місяці, співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу тенектеплаза переважає, а за вартістю поступається альтеплазі. Коефіцієнт конкурентоспроможності в тенектеплазі в 4,3 раза вищий, ніж в альтеплазі.

Висновки. Тенектеплаза за обраними критеріями порівняння має чималі переваги перед альтеплазою, тому може стати її альтернативою, враховуючи майже аналогічний профіль безпеки й ефективності, а також більшу зручність використання. Для підтвердження чи спростування цього необхідні наступні масштабні КД, позаяк інтереси хворих на ІІ мають бути пріоритетом систем охорони здоров'я.

Перспективы использования тенектеплазы при ишемическом инсульте с точки зрения доказательности

О. Р. Левицкая, Б. П. Громовик, Г. Н. Пришляк

Одним из современных методов лечения больных с ишемическим инсультом (ИИ), имеющим самый высокий уровень доказательности, является системная тромболитическая терапия (ТЛТ). Это ключевое вмешательство, которое может снизить инвалидность после ИИ. Для проведения системной ТЛТ разрешено использовать единственное лекарственное средство (ЛС) – альтеплазу (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA). Однако это ЛС имеет определенные ограничения к применению и ряд серьезных осложнений. Это предопределяет необходимость исследований других ЛС, которые можно применять для системной ТЛТ. Одним из таких ЛС может стать тенектеплаза (TNK-tPA).

Цель работы – поиск и обобщение доказательных данных по использованию тенектеплазы, а также оценка ее преимуществ для тромболитической терапии при ИИ.

Материалы и методы. Материалы: систематические обзоры, результаты мета-анализов и клинических исследований (КИ). Использовали методы информационного поиска, анализа и синтеза, графически-математической оценки.

Результаты. Из баз данных доказательной медицины DORIS (исследования по инсульту) и Medline Национальной медицинской библиотеки США, а также базы данных КИ выделен один систематический обзор, два мета-анализа, пять завершенных КИ, на основании которых обобщена доказательная база использования тенектеплазы при ИИ. Графически-математическая оценка показала, что по таким показателям, как реканализация через 24 ч, функциональные результаты через 3 месяца, соотношение польза/риск, способ введения, селективность к фибрину, период полувыведения и устойчивость к воздействию ингибитора активатора плазминогена I типа тенектеплаза превышает, а по стоимости уступает альтеплазе. Коэффициент конкурентоспособности тенектеплазы в 4,3 раза выше, чем альтеплазы.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133489>

УДК: 615.22:616.831-005.1:001.8
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133489

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 245–250

Ключові слова: інсульт, тромболітична терапія, тенектеплаза

E-mail: levytska.oksana@gmail.com, hromovyk@gmail.com

Надійшла до редакції : 17.04.2018 // Після доопрацювання: 24.04.2018 // Прийнято до друку: 04.05.2018

Выводы. Тенектеплаза по выбранным критериям сравнения имеет значительные преимущества перед альтеплазой, поэтому может стать ее вероятной альтернативой, учитывая почти аналогичные профиль безопасности и эффективности, а также большее удобство в использовании. Для подтверждения или опровержения этого необходимы дальнейшие широкомасштабные КИ, так как интересы больных с ИИ должны быть приоритетом системы здравоохранения.

Ключевые слова: инсульт, тромболитическая терапия, тенектеплаза.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 245–250

Prospects of tenecteplase use for ischemic stroke in evidence-based approach

O. R. Levytska, B. P. Hromovyk, G. M. Pryshlyak

One of the modern evidence-based methods for treating patients with ischemic stroke is systemic thrombolytic therapy. Only alteplase is allowed for systemic thrombolytic therapy. But this medical drug have restriction to use and a number of serious complications. It causes the need for research other medicines for thrombolysis treating. One of these drugs can be tenecteplase.

The aim of work. To research and generalize evidential data on the use of tenecteplase, as well as to assess its benefits in thrombolytic therapy for ischemic stroke.

Materials and methods. Materials: systematic reviews, results of meta-analyses and clinical trials. Methods: information search, analysis and synthesis, and graphical and mathematical evaluation.

Results. One systematic review, two meta-analyses, and five completed clinical trials were singled out from the Database of Research into Stroke (DORIS) and the Medline database of the National Medical Library of the United States, as well as from clinical trial databases. These findings were utilized to summarize evidential data for tenecteplase use with ischemic stroke. The graphical and mathematical evaluation revealed that according to the following indicators: 24 hour recanalization, functional results after 3 months, benefit/risk ratio, administration method, fibrin-selectivity, half-life and resistance to the inhibitor of the type 1 plasminogen activator, tenecteplase is superior to alteplase, however in terms of the cost the former is inferior to the latter. Competitiveness coefficient of tenecteplase is 4.3 times higher than the one of alteplase.

Conclusions. Based on the chosen comparison criteria, tenecteplase has significant advantages over alteplase and therefore may be used as its likely alternative, given almost similar safety profile and effectiveness, as well as better usability. To confirm or refute this, further large-scale clinical trials are required.

Key words: stroke, thrombolytic therapy, tenecteplase.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 245–250

Системну тромболітичну терапію (ТЛТ) вважають методом лікування хворих на ішемічний інсульт (ІІ) найвищого рівня доказовості [1–3]. Єдиним лікарським засобом (ЛЗ), який дозволений для системної ТЛТ при ІІ, є альтеплаза – рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (recombinant tissue plasminogen activator – rtPA). Цей ЛЗ вводять внутрішньовенно в дозі 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг) (10 % дози болюсно, решту – шляхом інфузії протягом 60 хв) у проміжку часу («вікна терапевтичних можливостей»), упродовж якого терапевтичні заходи будуть мати найбільший ефект (не більше ніж 4,5 год від початку перших симптомів ІІ) [3]. Але навіть після своєчасної системної ТЛТ rtPA майже 40 % хворих на ІІ залишаються інвалідами або помирають. Крім того, використання альтеплази часто супроводжується геморагічною трансформацією ІІ [4]. З розширенням межі «вікна терапевтичних можливостей» до 4,5–6,0 год ефективність ТЛТ знижується, натомість підвищується ризик ускладнень, як-от внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) [5]. Час проведення ТЛТ є провідним чинником, який пов'язаний із геморагічною трансформацією ІІ [6].

Це зумовлює необхідність дослідження інших ЛЗ, які можна застосовувати для ТЛТ. Одним із таких ЛЗ може стати тенектеплаза (ТНК-тРА). Зараз цей ЛЗ використовують як тромболітик під час гострого інфаркту міокарда [7]. Тенектеплаза створена як похідне альтеплази

за рекомбінантною ДНК-технологією, має в 14 разів більшу специфічність (селективність) до фібрину, ніж альтеплаза. Висока специфічність до фібрину асоціюється з меншим ризиком важких кровотеч. Тенектеплаза порівняно з альтеплазою у 80 разів стійкіша до впливу інгібітора активатора плазміногену І типу. Період напіввиведення тенектеплази майже в 5 разів довший, ніж в альтеплази, що дає змогу використовувати її як одноразову внутрішньовенну болюсну інфузію. Тенектеплаза має еквівалентну ефективність щодо rtPA. Крім того, вона викликає меншу кількість нецеребральних ускладнень [8]. Низка досліджень показала перевагу тенектеплази над альтеплазою [9–12]. Враховуючи це, тенектеплазу розглядають як імовірну альтернативу альтеплазі [4,13]. Тим більше, що сучасна медицина вже має певний досвід практичного використання цього ЛЗ при ІІ [11].

Мета роботи

Пошук та узагальнення доказових даних щодо використання тенектеплази, а також оцінювання її переваг для тромболітичної терапії при ІІ.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети використовували систематичні огляди (СО), результати метааналізів (МА) та клінічних досліджень (КД) [14] із таких баз даних (БД) доказової

Таблиця 1. Критерії оцінювання альтеплази та тенектеплази

Критерій порівняння	Назва ЛЗ	
	альтеплаза 0,9 мг/кг	тенектеплаза 0,4 мг/кг
	значення (відносна величина)	
1. Реканалізація через 24 год	43 % (0,61)	71 % (1)
2. Функціональні результати через 3 міс.	63 % (0,98)	64 % (1)
3. Користь/ризик	2,68 (0,46)	5,80 (1)
4. Спосіб введення	Болюс 5–10 с + інфузія 60 хв (0,003)	Болюс 5–10 с (1)
5. Селективність до фібрину	1 (0,07)	14 (1)
6. Період напіввиведення	4–5 хв (0,2)	24,0 ± 5,5 хв (1)
7. Стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу	1 (0,01)	80 (1)
8. Вартість	24945,38 грн (1)	38345,58 грн (0,65)

Джерело: власна розробка на підставі [3,7,8,13,17,20,23].

медицини (ДМ), як DORIS (Database of Research in Stroke – БД досліджень щодо інсульту) та Medline Національної медичної бібліотеки США (US National Library of Medicine, NLM), з її електронно-пошуковою системою PubMed, а також із БД клінічних досліджень (КД) Clinical Trials. Період пошуку: січень–лютий 2018 р. Для цього застосували такі методи та прийоми: інформаційного пошуку, аналізу та синтезу, графічно-математичного оцінювання [15].

Результати

Пошук дав змогу ідентифікувати один СО, два МА та п'ять завершених КД щодо використання тенектеплази при ІІ. У дослідженні TEMPO-1 (2012–2014 рр.), яке присвячене оцінюванню активності тенектеплази (دوزи 0,1 мг/кг або 0,25 мг/кг) при малому ІІ, встановлено: через 90 днів 66 % пацієнтів мали відмінний функціональний результат [16]. MA Tsivgoulis G. et al. (2014 р.) засвідчив, що серед медикаментозних і механічних методів реперфузії при гострому ІІ найбільш ефективним є внутрішньовенна ТЛТ із тенектеплазою (коефіцієнт користі/ризик (Benefit-to-risk ratio, BRR) – 5,80). BRR для внутрішньовенного тромболітизму з альтеплазою становив 2,68 [17]. В СО Mandava P. et al. (2014 р.) показано, що перфузія після використання тенектеплази є кращою, ніж при використанні альтеплази ($p < 0,05$) [18]. MA Huang X. et al. (2016 р.) не виявив відмінності між будь-якою дозою тенектеплази (0,1 мг/кг; 0,25 мг/кг; 0,4 мг/кг) та стандартною дозою альтеплази щодо кінцевих точок ефективності та безпеки [19]. У рандомізованому КД NOR-TEST (2017 р.) встановлено, що хороший функціональний результат через 3 місяці після лікування мали 64 % пацієнтів у групі тенектеплази та 63 % хворих у групі альтеплази (відношення шансів (ВШ): 1,08; 95 % довірчі інтервали (ДІ): 0,80–1,38; $p = 0,52$) [12]. Аналіз двох рандомізованих КД, виконаний Bivard A. et al. (2017 р.), показав: пацієнти, яких лікували тенектепла-

зою, мали більшу швидкість реканалізації через 24 год (71 % для тенектеплази та 43 % для альтеплази, $p < 0,001$). Крім того, в пацієнтів із групи тенектеплази спостерігали кращі функціональні результати через 90 днів (ВШ: 4,82; 95 % ДІ: 1,02–7,84, $p = 0,05$) [20]. КД TIAS (2018 р.) [21] підтвердило безпечність і доцільність використання тенектеплази поза межами «вікна терапевтичних можливостей» (від 4,5 до 24,0 год) [22].

Враховуючи доказові дані, оцінили тенектеплазу та альтеплазу за графічно-математичною методикою визначення конкурентоспроможності [15]. При цьому використали такі ЛЗ виробництва Boehringer Ingelheim (Німеччина):

1. Актилізе® (альтеплаза), ліофіл. д/р-ну д/інф. 50 мг фл, із розчинником у фл 50 мл, № 1 – мінімальна закупівельна ціна станом на лютий 2018 р. – 12472,69 грн.

2. Металізе® (тенектеплаза) ліофіл. д/р-ну д/ін. 50 мг фл, із розчинником у шприцах 10 мл, № 1 – мінімальна закупівельна ціна станом на лютий 2018 р. – 38345,58 грн.

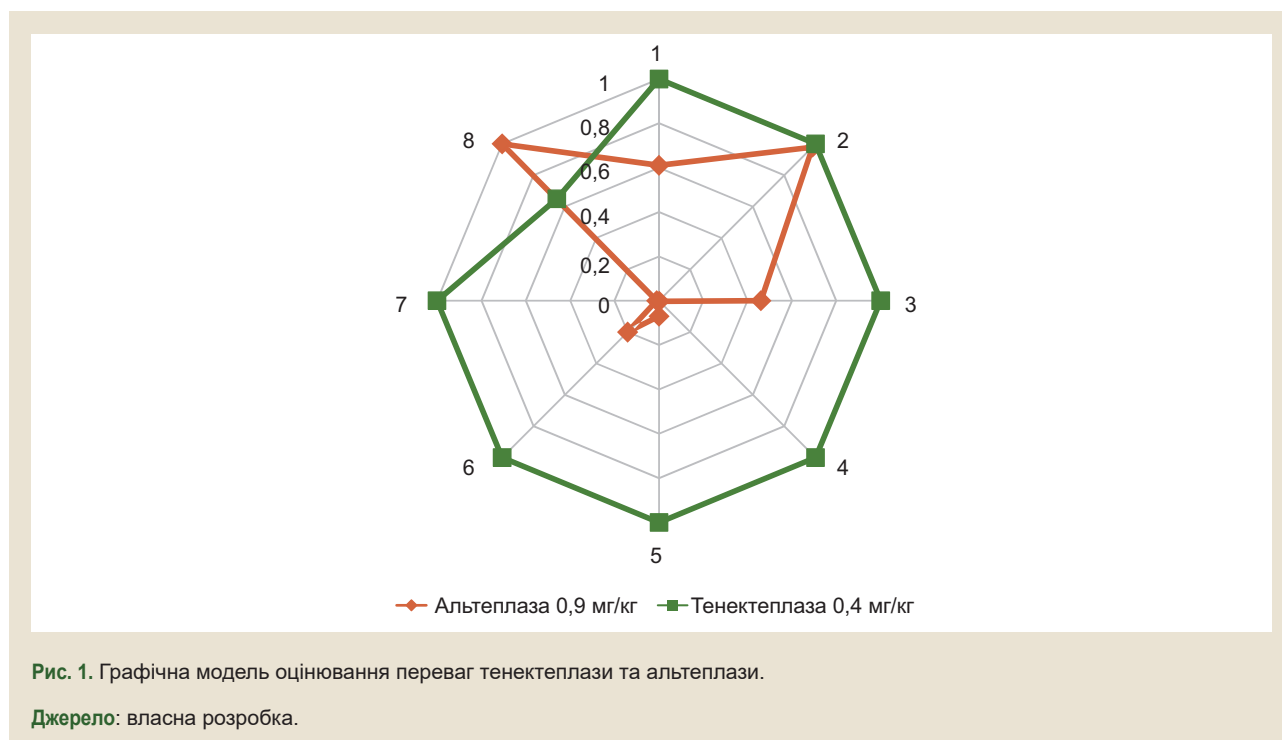
Для хворого стандартної статури (дорослий пацієнт, який має вагу 70 ± 5 кг, зріст 170 ± 10 см) доза альтеплази з розрахунку 0,9 мг/кг становитиме $63,0 \pm 4,5$ мг, або 2 фл Актилізе. Доза тенектеплази з розрахунку 0,4 мг/кг (NOR-TEST) становитиме $28,0 \pm 2,0$ мг, тобто 1 фл Металізе.

Критерії, за якими здійснили оцінювання, наведені в табл. 1 та на рис. 1.

Встановлено, що коефіцієнт конкурентоспроможності для альтеплази становить 0,60, а для тенектеплази – 2,59, тобто в 4,3 раза вищий, ніж альтеплази.

Обговорення

Графічно-математичне оцінювання ЛЗ засвідчило, що за такими показниками, як реканалізація через 24 год, функціональні результати через 3 місяці, співвідношення користь/ризик, спосіб введення, селективність до фібрину, період напіввиведення та стійкість до впливу інгібітора активатора плазміногену I типу тенектеплаза переважає,



а за вартістю поступається альтеплазі. Конкурентна перевага тенектеплази за більшістю оцінюваних параметрів свідчить про перспективність її досліджень при ІІ.

Поряд з тим, на думку Behrouz R., ініціювання проспективних масштабних КД цього ЛЗ при ІІ, з одного боку, потребує відхилення від стандарту лікування ІІ. З іншого боку, постає питання щодо фінансування КД, адже порівнюється ЛЗ із доказами ефективності класу І (альтеплаза) з іншим ЛЗ, клінічна перевага якого не була визначена.

Альтеплазу та тенектеплазу нині виробляють 3 фармацевтичні підприємства: Boehringer Ingelheim (Німеччина), Hoffmann-La Roche Ltd (Канада), Genentech Inc. (США). Затверджені показання до використання альтеплази при ІІ, а тенектеплази під час інфаркту міокарда дають змогу цим підприємствам отримати чималі прибутки. Через те можлива заміна альтеплази на тенектеплазу при ІІ є не вигідною для них, позаяк спричинить несприятливий фінансовий результат [13]. Тому питання щодо здійснення наступних КД тенектеплази при ІІ є складним, але не позбавленим сенсу. Слід зауважити, що, незважаючи на наведені труднощі, такі КД були заплановані та тривають.

Висновки

Тенектеплаза за обраними критеріями порівняння має значні переваги перед альтеплазою, тому може стати її ймовірною альтернативою, враховуючи майже аналогічний профіль безпеки та ефективності, а також більшу зручність для використання. Для підтвердження чи спростування цього необхідні наступні масштабні КД, позаяк інтереси хворих на ІІ мають бути пріоритетом системи охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки сьогодні триває низка КД, що присвячені використанню тенектеплази при ІІ, плануємо виконати моніторинг, аналіз та узагальнення найновіших результатів одразу після оприлюднення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Левицька О. Р., канд. фарм. наук, доцент каф. організації та економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Пришляк Г. М., головний невролог управління охорони здоров'я м. Львова, завідувач другого неврологічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, м. Львів, Україна.

Сведения об авторах:

Левицкая О. Р., канд. фарм. наук, доцент каф. организации и экономики фармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Пришляк Г. Н., главный невролог управления здравоохранения г. Львова, заведующая вторым неврологическим отделением Коммунальной городской клинической больницы скорой медицинской помощи, г. Львов, Украина.

Information about authors:

Levytska O. R., PhD, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Hromovyk B. P., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halatsky Lviv

National Medical University, Lviv, Ukraine.
 Pryshlyak G. M., Chief Neurologist of Health Administration of the Lviv City, Head of the 2nd Neurological Department of the Communal City Clinical Hospital of Ambulance, Lviv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008 / The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee // *Cerebrovascular Disease*. – 2008. – Vol. 25. – Issue 5. – P. 457–507.
- [2] AHA/ASA Guideline. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson // *Stroke*. – Vol. 49. – P. eXXX–eXXX.
- [3] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога : затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті» від 03.08.2012 р. №602 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod3ykpmd.pdf.
- [4] Гиляров М.Ю. Новые возможности и перспективы применения тенектеплазы в реперфузионной терапии больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом / М.Ю. Гиляров, Е.В. Константинова // *Русский медицинский журнал «Медицинское обозрение»*. – 2014. – №31. – С. 2181–2185.
- [5] Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke beyond the therapeutic window: a Meta-analysis / L.N. Zhu, D. Chen, T. Chen et al. // *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 16(2). – P. 64–70.
- [6] Зозуля І.С. Ефективність застосування тромболітичної терапії при ішемічному церебральному інсульті / І.С. Зозуля, Ю.М. Мартинчук // *Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. – 2013. – №22(2). – С. 85–98.
- [7] Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром з елеватацією сегмента ST : затверджено наказом МОЗ України від 02.07.2014 р. №455 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod455_ukp_2014.pdf.
- [8] Davydov L. Tenecteplase: a review / L. Davidov, J.W. Cheng // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol. 23(7). – P. 982–997.
- [9] A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke / E.C. Haley, P.D. Lyden, K.C. Johnston, T.M. Hemmen // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36(3). – P. 607–612.
- [10] A Randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke / M. Parsons, N. Spratt, A. Bivard et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366(12). – P. 1099–1107.
- [11] Thrombolysis for acute ischemic stroke tenecteplase in the emergency department of a Moroccan hospital / A. Belkouch, S. Jidane, N. Chouaib et al. // *PanAfr. Med. J.* – 2015. – Vol. 21. – P. 37.
- [12] Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial / N. Logallo, V. Novotny, J. Assmus et al. // *Lancet Neurol.* – 2017. – Vol. 16(10). – P. 781–788.
- [13] Behrouz R. Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: An updated review / R. Behrouz // *J. Neurol.* – 2014. – Vol. 261(6). – P. 1069–72.
- [14] Glasziou P. Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best evidence to improve patient care / P. Glasziou, C. Del Mar, J. Salisbury. – London : BMJ Books, 2003. – 132 p.
- [15] Громовик Б.П. Методи наглядного аналізу в маркетингово-логістичних дослідженнях фармацевтичних підприємств : методичні рекомендації / Б.П. Громовик. – Л., 2003. – 22 с.
- [16] Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion / S.B. Coutts, V. Dubuc, J. Mandzia et al. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(3). – P. 769–774.
- [17] Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive meta-analysis of clinical trials / G. Tsivgoulis, J. Alleman, A.D. Barreto et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – A77.
- [18] A severity-adjusted systematic analysis demonstrates a 3 hour ceiling to improve upon iv rt-PA / P. Mandava, A.K. Sarma, S.D. Shah, T.A. Kent // *Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 37. – Suppl 1. – P. 27.

- [19] Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials / X. Huang, R. MacLissac, J.L.P. Thompson et al. // *International Journal of Stroke*. – 2016. – Vol. 11(5). – P. 534–543.
- [20] Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials / A. Bivard, X. Huang, C.R. Levi et al. // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89(1). – P. 62–67.
- [21] Penumbra Based Novel Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke (TIAS) [Electronic resources]. – Retrieved from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02101606.
- [22] Penumbra Imaging-Based Thrombolysis with Tenecteplase Is Feasible up to 24 Hours after Symptom Onset / M. Kate, R. Wannamaker, H. Kamble et al. // *Journal of Stroke*. – 2018. – Vol. 20(1). – P. 122–130.
- [23] Pharmbase [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmbase.com.ua/> (доступ: 02.2018 р.).

References

- [1] The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee (2008) Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis.*, 25(5), 457–507. doi: 10.1159/000131083.
- [2] Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., et al. (2018). AHA/ASA Guideline. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49, eXXX–eXXX. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
- [3] (2012) Unifikovanyi klinichniy protokol medychnoi dopomohy. Systemnyi trombolizys pry ishemichnomu insulti (ekstrena, vtorynna (spetsializovana) medychna dopomoha [Unified clinical protocol for medical care. Systemic thrombolysis with ischemic stroke (emergency, secondary (specialized) medical aid]. Retrieved from http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod3ykpmd.pdf [in Ukrainian].
- [4] Gilyarov, M. Yu. & Konstantinova, E. V. (2014). Novyye vozmozhnosti i perspektivy primeniya tenekteplazy v reperfuzionnoy terapii bol'nykh s infarktomyokarda i bol'nykh s ishemicheskim insul'tom [New possibilities and prospects for the use of tenecteplase in reperfusion therapy of patients with myocardial infarction and patients with ischemic stroke]. *Russkij medicinskij zhurnal «Medicinskoe obozrenie»*, 31, 2181–2185. [in Russian].
- [5] Zhu, L. N., Chen, D., Chen, T., Lin, Y., Xu, D. & Liu, L. (2016). Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis for treating acute ischemic stroke beyond the therapeutic window: a Meta-analysis. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 16(2), 64–70. doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.02.002.
- [6] Zozulia, I. & Martynchuk, Yu. (2013). Efektyvnist zastosuvannia trombolitichnoi terapii pry ishemichnomu tserebralnomu insul'tii [Efficacy of thrombotic therapy in case of ischemic cerebral stroke]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka*, 22(2), 85–98. [in Ukrainian].
- [7] (2014) Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii. Hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation. Acute coronary syndrome with segment elevation ST]. Retrieved from http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod455_ukp_2014.pdf. [in Ukrainian].
- [8] Davydov, L. & Cheng, J. W. (2001). Tenecteplase: a review. *Clin. Ther.*, 23(7), 982–997. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80086-2.
- [9] Haley, E. C. Jr., Lyden, P. D., Johnston, K. C., & Hemmen, T. M. (2005). A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*, 36(3), 607–612. doi: 10.1161/01.STR.0000154872.73240.e9.
- [10] Parsons, M., Spratt, N., Bivard, A., Campbell, B., Chung, K., Miteff, F., et al. (2012). A Randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.*, 366(12), 1099–1107. doi: 10.1056/NEJMoa1109842.
- [11] Belkouch, A., Jidane, S., Chouaib, N., Elboubi, A., Nebhani, T., Sirbou, R., et al. (2015). Thrombolysis for acute ischemic stroke tenecteplase in the emergency department of a Moroccan hospital. *PanAfrMed J.*, 21, 37. doi: 10.11604/pamj.2015.21.37.6491.
- [12] Logallo, N., Novotny, V., Assmus, J., Kvistad, C. E., Altheld, L., Ronning, O. M., et al. (2017). Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3,

- randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.*, 16(10), 781–788. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
- [13] Behrouz, R. (2014). Intravenous tenecteplase in acute ischemic stroke: An updated review. *J Neurol.*, 261(6), 1069–1072. doi: 10.1007/s00415-013-7102-0.
- [14] Glasziou, P. P., Del Mar, C. & Salisbury, J. (2003). Evidence-based medicine workbook: Finding and applying the best research evidence to improve patient care. London: BMJ Books.
- [15] Hromovyk, B. P. (2003). *Metody nahliadnoho analizu v marketyynho-vo-lohistrychnykh doslidzhenniakh farmatsevtichnykh pidpriemstv [Methods of visual analysis in marketing and logistics researches of pharmaceutical companies: methodical recommendations]*. Lviv. [in Ukrainian].
- [16] Coutts, S. B., Dubuc, V., Mandzia, J., Kenney, C., Demchuk, A. M., Smith, E. E., et al. (2015). Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke*, 46(3), 769–74. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008504.
- [17] Tsigoulis, G., Alleman, J., Barreto, A. D., Molina, C. A., & Alexandrov, A. V. (2014) Comparative efficacy of different acute reperfusion therapies for acute ischemic stroke: a comprehensive meta-analysis of clinical trials. *Stroke*, 45, A77.
- [18] Mandava, P., Sarma, A. K., Shah, S. D. & Kent, T. A. (2014). A severity-adjusted systematic analysis demonstrates a 3 hour ceiling to improve upon iv rt-PA. *Cerebrovascular Diseases*, 37(1), 27.
- [19] Huang, X., MacIsaac, R., Thompson, J. L., Levin, B., Buchsbaum, R., Haley, E. C. et al. (2016). Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke*, 11(5), 534–543. doi: 10.1177/1747493016641112.
- [20] Bivard, A., Huang, X., Levi, C. R., Spratt, N., Campbell, B. C. V., Cheripelli, B. K., et al. (2017). Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: Analysis of 2 trials. *Neurology*, 89(1), 62–67. doi: 10.1212/WNL.0000000000004062.
- [21] Penumbra Based Novel Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke (TIAS). *Clinical Trials.gov*. Retrived from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02101606>.
- [22] Kate, M., Wannamaker, R., Kamble, H., Riaz, P., Gioia, L. C., Buck, B., et al. (2018). 1. Penumbra Imaging-Based Thrombolysis with Tenecteplase Is Feasible up to 24 Hours after Symptom Onset. *Journal of Stroke*, 20(1), 122–130. doi: 10.5853/jos.2017.00178.
- [23] *Pharmbase*. Retrived from <http://pharmbase.com.ua>.