

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 11, № 3(28), вересень – грудень 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)
проф. 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

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 Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литва)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
акад. НАН України, проф. В. П. Черних (Харків)

Editorial Board

Editor-in-Chief – O. I. Panasenko
Deputy Editor-in-Chief – A. H. Kaplaushenko
Deputy Editor-in-Chief – S. Ya. Dotsenko
Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshev (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. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)

Scientific Editorial Board

V. P. Chernykh (Kharkiv, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
K. S. Makhmudzhanova (Tashkent, Uzbekistan)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

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

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

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

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку
Вченою радою ЗДМУ
протокол № 3 від 16.10.2018 р.
Підписано до друку
17.10.2018 р.

Редакція:
Начальник редакційно-видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савєленко
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. № 10/18.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 11 No. 3 2018

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

Submit papers are peer-reviewed

Mayakovsky Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

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

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2018



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С.

Синтез, будова та властивості *N*-*R*-амідів 2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти

Завада О. О., Ткаченко О. В.,
Журавель І. О.

Синтез похідних 3-[2-(1*H*-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів

Романенко М. І., Долгих О. П., Іванченко Д. Г.,
Александрова К. В., Поліщук Н. М.

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних гідразиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоцетової кислоти

Жамали Карим, Гладішев В. В., Лисянська А. П.
Вивчення структурно-механічних властивостей мазей з амінексилом

Рухмакова О. А., Карпенко І. А., Ярних Т. Г.
Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту

Редькина Е. А., Гладішев В. В., Бурлака Б. С.
Изучение структурно-механических свойств суппозиторий с клопидогрелем

Чумак О. О., Безрукавий Є. А.
Обґрунтування вибору антиадгезійних компонентів у складі шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастої

Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.
Дослідження анагетичної активності 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Пругло Є. С.
Антидепресивна активність бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Данільченко Д. М.
Дослідження анагетичної дії похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Луць В. В., Количева Н. Л., Гладішев В. В.
Порівняльне вивчення антимікробної активності композиційних м'яких лікарських форм для диференційованої терапії мікозів стоп

Цеменко К. В., Кіреєв І. В., Комісаренко М. А.,
Кошовий О. М.
Діуретична активність фітосубстанцій із листя брусниці звичайної

ORIGINAL RESEARCH

254 Hotsulia A. S.
Synthesis, structure and properties of *N*-*R*-amides and hydrazides of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid

260 Zavada O. O., Tkachenko O. V.,
Zhuravel I. O.
Synthesis of 3-[2-(1*H*-imidazol-2-yl)-alkyl]-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one derivatives

264 Romanenko M. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. H.,
Aleksandrova K. V., Polishchuk N. M.
Synthesis, physical-chemical and biological properties of derivatives of 3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetic acid hydrazide

270 Zhamaly Karym, Hladyshev V. V., Lysianska A. P.
The study of structural-mechanical characteristics of the ointment with aminexil

276 Rukhmakova O. A., Karpenko I. A., Yarnykh T. H.
Experimental substantiation of the base of the nasal gel for viral rhinitis treatment

281 Redkina Ye. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S.
The study of structural-mechanical characteristics of suppositories with clopidogrel

286 Chumak O. O., Bezrukavyye Ye. A.
Justification of antiadhesive components choice for the composition of effervescent tablets with thick extract of betula verrucosa leaves

292 Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.
Analgesic activity of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones

296 Pruhlo Ye. S.
Antidepressant activity of 4-amino-5-(alkyl-, aryl-, heteryl)-1,2,4-triazole-3-thione benzylidene derivatives

302 Danilchenko D. M.
The study of analgesic effect of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thion derivatives

306 Luts V. V., Kolycheva N. L., Hladyshev V. V.
Comparative study of antimicrobial activity of composite semisolid dosage forms for differentiated therapy of foot mycosis

312 Tsemenko K. V., Kireiev I. V., Komisarenko M. A.,
Koshovyi O. M.
Diuretic activity of phytosubstances from *Vaccinium vitis-idaea* leaves



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цикало Т. О., Тржецинський С. Д., Гришина О. В., Рябчун В. К.

Дослідження елементного складу рижію посівного (*Camelina sativa* (L.) Crantz) та рижію дрібноплодного (*Camelina microcarpa* Andr.)

Сидоренко О. М., Сидоренко М. О., Тимошев М. П.
Епідеміологія раку щитовидної залози наприкінці ХХ та на початку ХХІ століття в Україні та Запорізькій області

Самура Б. Б.
Взаємозв'язки між галектином-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії: результати 3-річного проспективного дослідження

Солодовник В. А., Ткаченко Н. А., Гладышева С. А.
Изучение ценовой конъюнктуры украинского рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головы

Ал Нукарі Абдулкарім, Бушуєва І. В., Гладышева С. А.
Позиціонування ноотропних лікарських засобів на національному ринку

Алексеев О. Г.
Суб'єкти та підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері України

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Шевченко А. І., Шатовський Ю. О., Мельничук А. П., Андріанов О. М.
«Цукрова» пухлина легені. Рідкісний клінічний випадок

ОГЛЯДИ

Аніщенко М. А.
Правові проблеми запобігання корупції в державних і комунальних закладах охорони здоров'я

ORIGINAL RESEARCH

318 Tsykalo T. O., Trzhetsynskiy S. D., Hryshyna O. V., Riabchun V. K.

The study of the elemental composition of *Camelina sativa* (L.) Crantz and *Camelina microcarpa* Andr.

322 Sydorenko O. M., Sydorenko M. O., Tymoshev M. P.
The epidemiology of thyroid cancer in the twentieth and early twenty-first century in Ukraine and Zaporizhzhia region

326 Samura B. B.
Interactions between galectin-3 and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission: results of 3-year prospective study

332 Solodovnyk V. A., Tkachenko N. O., Hladysheva S. A.
Study of Ukrainian price market of medicines for scalp seborrheic dermatitis treatment

339 Al Nukari Abdulkarim, Bushuieva I. V., Hladysheva S. A.
Positioning of nootropics in the national market

346 Aleksieiev O. H.
Subjects and basis of legal responsibility in the pharmaceutical sphere of Ukraine

CASE REPORT

350 Shevchenko A. I., Shatovskiy Yu. O., Melnychuk A. P., Andrianov O. M.
“Sugar” tumor lung. Rare clinical case

REVIEW

354 Anishchenko M. A.
Legal problems of the corruption prevention in state and municipal health care institutions

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (CША)

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

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

BASE (Bielefeld Academic Search Engine): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%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-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5

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

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

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



Synthesis, structure and properties of *N*-*R*-amides and hydrazides of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid

A. S. Hotsulia

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Introduction. Heterocyclic compounds are the foundation on which the creation of medicines is successfully carried out. One such system is 1,2,4-triazole and 3-methylxanthine. These heterocycles are characterized by wide range of biological properties, along with low toxicity.

The purpose of this work was to synthesize and investigate the properties of *N*-*R*-amides and hydrazides 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid ($R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$) when changing the conditions of the chemical process.

Methods and results. As initial key reagents we used 7'-((3-thio-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)-3'-methylxanthine and ethers of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl]-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid, which were prepared according to known procedures from available raw materials. In the course of studies, it was found that when heated in ethanol the corresponding primary or secondary alkylamines (methylamine, ethylamine, monoethanolamine, diethylamine) or ammonia solution from prop-1-yl 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl]-1,2,4-triazole-3-ylthio]ethanoate, then the corresponding amidated derivatives of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl]-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid are created. The corresponding amides were obtained by reacting 7'-((3-thio-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)methyl)-3'-methylxanthine with 2-chloroacetamide in a high yield sodium hydroxide medium. Hydrazides of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl]-1,2,4-triazole-3-ylthio]ethane acid are synthesized by the interaction of the corresponding esters of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl]-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid with an aqueous hydrazine hydrate solution in ethanol. The structure of the obtained compounds is confirmed by the data of elemental analysis, ^1H NMR spectroscopy, IR-spectrophotometry. Individuality was established using thin-layer chromatography and chromatography-mass spectrometry. For synthesized compounds, preliminary screening was performed using the PASS On-line[®] software and molecular docking. The optimal methods for the preparation hydrazides and amides of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl]-1,2,4-triazole-3-ylthio]ethane acid were developed. The production of amides in two alternative pathways using the starting thiol and the ester, derived from it, was studied: it was established that the interaction of the starting thiol with 2-chloroacetamide runs with a larger yield of the reaction product in comparison with the reaction of the corresponding ester with ammonia. The results of physical-chemical analysis of synthesized compounds was interpreted. This preliminary assessment of the possible manifestation of anti-inflammatory activity was given. The probability of manifestation of this type of activity was not high.

Conclusions. 19 amides and 3 hydrazide of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl]-1,2,4-triazole-3-ylthio]ethane acid were obtained with high yields and purity, their structure was proven and properties were investigated.

Синтез, будова та властивості *N*-*R*-амідів 2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти

A. С. Гоцуля

Гетероциклічні сполуки – фундамент, на якому успішно відбувається створення лікарських засобів. Одними з таких систем є 1,2,4-тріазол і 3-метилксантин. Похідним цих гетероциклічних систем притаманний широкий спектр біологічних властивостей і невисока токсичність.

Мета роботи – синтез і дослідження властивостей *N*-*R*-амідів і гідразидів 2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти ($R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$) при зміні умов перебігу хімічного процесу.

Матеріали та методи. Як ключові вихідні реагенти використали 7'-((3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)-3'-метилксантин та ефіри 2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)метил]-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]етанової кислоти, які отримали за відомими методиками з доступної сировини.

Результати. Встановили, що при нагріванні в етанолі відповідних первинних чи вторинних алкіламінів (метиламін, етиламін, моноетаноламін, діетиламін), розчину амоніаку з проп-1-іл-2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)метил]-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]етаноатом утворюються відповідні амідовані похідні 2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)метил]-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]етанової кислоти. Взаємодією 7'-((3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)-3'-метилксантину з 2-хлорацетамідом у середовищі розчину натрій гідроксиду з високими виходами одержали відповідні аміди. Гідразиди 2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)метил]-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]етанової кислоти синтезовані взаємодією відповідних естерів 2-[4-*R*-5-(3'-метилксантин-7'-іл)метил]-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]етанової кислоти з водним розчином гідразин гідрату в середовищі етанолу. Структура сполук підтверджена даними елементного аналізу, спектроскопії ^1H ЯМР,

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/144557>

UDC: 547.857.4'792'292.057.022.03
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144557

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 254–259

Key words: 1,2,4-triazole, 3-methylxanthine, physical-chemical properties, molecular docking.

E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 31.07.2018 // Revised: 16.08.2018 // Accepted: 29.08.2018

ІЧ-спектрофотометрії. Індивідуальність встановили за допомогою тонкошарової хроматографії та хромато-мас-спектрометрії. Для синтезованих сполук виконали попередній розрахунковий скринінг за допомогою програмного продукту PASS On-line® та молекулярного докінгу. Розробили оптимальні методи одержання гідразидів та амідів 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-іл)метил)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]етанової кислоти. Дослідили одержання амідів за двома альтернативними шляхами з використанням вихідного тіолу та отриманого на його основі естеру: встановлено, що взаємодією вихідного тіолу з 2-хлорацетамідом перебігає з більшим виходом продукту реакції порівняно з реакцією взаємодії відповідного естеру з амоніаком. Інтерпретували результати фізико-хімічного аналізу синтезованих сполук. Здійснили попереднє оцінювання можливої появи протизапальної активності – імовірність не висока.

Висновки. З високими виходами та чистотою одержали 19 амідів і 3 гідразиди 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-іл)метил)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]етанової кислоти, довели їх структуру та дослідили властивості.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, 3-метилксантин, фізико-хімічні властивості, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 254–259

Синтез, строение и свойства *N-R-амидов 2-[4-R-5-(3'-метилксантин-7'-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты*

А. С. Гоцуля

Гетероциклические соединения – фундамент, на котором успешно происходит создание лекарственных средств. Одними из таких систем являются 1,2,4-триазол и 3-метилксантин. Производным данных гетероциклов присущ широкий спектр биологических свойств наряду с невысокой токсичностью.

Цель работы – синтез и исследование свойств *N-R-амидов и гидразидов 2-[4-R-5-(3'-метилксантин-7'-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты* ($R = CH_3, C_2H_5, C_6H_5$) при изменении условий протекания химического процесса.

Материалы и методы. В качестве ключевых исходных реагентов использованы 7'-((3-тио-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-3'-метилксантин и эфиры 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-илтио]етанової кислоти, которые получены по известным методикам из доступного сырья.

Результаты. В ходе исследований установлено, что при нагревании в этаноле соответствующих первичных или вторичных алкиламинов (метиламин, этиламин, моноэтаноламин, диэтиламин) или раствора аммиака с проп-1-ил-2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-илтио]этаноем образуются соответствующие амиды 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-илтио]этанової кислоти. Взаимодействием 7'-((3-тио-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-3'-метилксантина с 2-хлорацетамидом в среде раствора натрия гидроксида с высокими выходами получены соответствующие амиды. Гидразиды 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-илтио]этанової кислоти синтезированы взаимодействием соответствующих эфиров 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-илтио]этанової кислоти с водным раствором гидразин гидрата в среде этанола. Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, спектроскопии 1H ЯМР, ИК-спектрофотометрии. Индивидуальность установлена с помощью тонкослойной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Для синтезированных соединений проведен предварительный расчетный скрининг с помощью программного продукта PASS On-line® и молекулярного докинга. Разработаны оптимальные методы получения гидразидов и амидов 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-илтио]этанової кислоти. Исследовано получение амидов по двум альтернативными путям с использованием исходного тиола и полученного на его основе эфира: установлено, что взаимодействием исходного тиола с 2-хлорацетамидом протекает с большим выходом продукта реакции по сравнению с реакцией взаимодействия соответствующего эфира с аммиаком. Интерпретированы результаты физико-химического анализа синтезированных соединений. Дана предварительная оценка возможного проявления противовоспалительной активности – вероятность невысокая.

Выводы. С высокими выходами и чистотой получены 19 амидов и 3 гидразиды 2-[4-R-5-((3'-метилксантин-7'-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-илтио]этанової кислоти, доказана их структура и исследованы свойства.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, 3-метилксантин, физико-химические свойства, молекулярный докінг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 254–259

Introduction

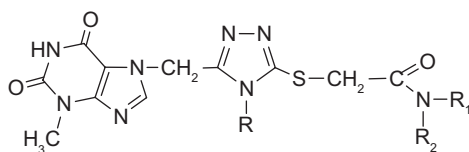
One of the important tasks of modern pharmaceutical science is the search for new biologically active substances that have high efficiency and low toxicity [1,6–8]. In our time there is a considerable interest in the derivatives of various heterocyclic systems [3]. There are no exceptions to 1,2,4-triazole and 3-methylxanthine, which are important synthones for the synthesis of various biologically active compounds on their basis [4,5,10]. Objective reasons for the search for a number of these derivatives are the high synthetic and pharmacological potential of these synthones. Our attention was drawn to previously unexplored amides and hydrazides of 2-[4-R-5-((3'-methylxanthin-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid [2,4–6,9].

The purpose

The purpose of the work is to synthesize new amides and hydrazides of 2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid and investigate their properties.

Materials and methods

As the key starting reagents we used alkyl-2-(4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio ethanoates, which were obtained according to well-known techniques from available raw materials. In the course of studies, it was found that when heated in ethanol, the corresponding amines (ammonia, methylamine, ethylamine, monoethanolamine, diethanolamine) with prop-1-yl ester

Table 1. Characterization data of synthesized compounds

Compound	R	R ₁	R ₂	M. p., °C	Molecular formula	Yield, %
3.1	CH ₃	H	H	226–228	C ₁₂ H ₁₄ N ₈ O ₃ S	82
3.2	CH ₃	H	NH ₂	231–233	C ₁₂ H ₁₅ N ₉ O ₃ S	76
3.3	CH ₃	H	CH ₃	202–204	C ₁₃ H ₁₆ N ₈ O ₃ S	69
3.4	CH ₃	H	C ₂ H ₅	286–288	C ₁₄ H ₁₈ N ₈ O ₃ S	75
3.5	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	217–219	C ₁₆ H ₂₂ N ₈ O ₃ S	78
3.6	CH ₃	H	C ₂ H ₄ OH	265–268	C ₁₄ H ₁₈ N ₈ O ₄ S	81
3.7	CH ₃	H	C ₆ H ₄ -4-Br	197–199	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₈ O ₃ S	64
3.8	C ₂ H ₅	H	H	241–243	C ₁₃ H ₁₆ N ₈ O ₃ S	76
3.9	C ₂ H ₅	H	NH ₂	229–231	C ₁₃ H ₁₇ N ₉ O ₃ S	77
3.10	C ₂ H ₅	H	CH ₃	214–216	C ₁₄ H ₁₈ N ₈ O ₃ S	68
3.11	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	289–291	C ₁₅ H ₂₀ N ₈ O ₃ S	80
3.12	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	233–235	C ₁₇ H ₂₄ N ₈ O ₃ S	73
3.13	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₄ -4-Br	220–222	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₈ O ₃ S	69
3.14	C ₆ H ₅	H	H	237–239	C ₁₇ H ₁₆ N ₈ O ₃ S	76
3.15	C ₆ H ₅	H	NH ₂	198–200	C ₁₇ H ₁₇ N ₉ O ₃ S	83
3.16	C ₆ H ₅	H	CH ₃	232–234	C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₃ S	71
3.17	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	233–235	C ₁₉ H ₂₀ N ₈ O ₃ S	75
3.18	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	225–227	C ₁₉ H ₂₀ N ₈ O ₃ S	63
3.19	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₄ OH	231–233	C ₁₉ H ₂₀ N ₈ O ₄ S	86
3.20	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ -2-Br	187–189	C ₂₃ H ₁₉ BrN ₈ O ₃ S	64
3.21	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ -4-Br	212–214	C ₂₄ H ₁₉ F ₃ N ₈ O ₃ S	67
3.22	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	179–181	C ₂₄ H ₂₂ N ₈ O ₄ S	76

2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid, then the corresponding amidated derivatives of 2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetate acid are created. The solvent was evaporated, the residue was crystallized. Interaction of 7'-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)-3'-methylxanthine with 2-chloroacetamide in the NaOH presence led to high yields of corresponding amides (Fig. 1). Hydrazides of 2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetate acid were synthesized by the reaction of the corresponding esters of 2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid with an aqueous hydrazine hydrate solution in ethanol medium (Fig. 1).

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out using methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined in open capillary tubes in a "Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100" (SRS, USA). The elemental

analysis (C, H, N) was performed using the "Elementar vario EL cube" analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). IR spectra (4000 – 400 cm⁻¹) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ¹H NMR spectra (400 MHz) were recorded at "Varian-Mercury 400" spectrometer with SiMe₄ as internal standard in DMSO-*d*₆ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument "Agilent 1260 Infinity HPLC" equipped with a mass spectrometer "Agilent 6120" (method of ionization – electrospray (ESI)).

Amides of 2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid (Table 1). Method A. To 0.01 mol of prop-1-yl 2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetate and 35 ml of propan-1-ol 0.01 mol of amine was added, and mixture was heated for 3 hours. Filtrate was cooled, diluted with 50 ml of water. The resulting precipitate was filtered off and recrystallized from 1,4-dioxane (3.3–3.6, 3.10–3.13, 3.16–3.19) or ethanol (3.2, 3.9, 3.15). White

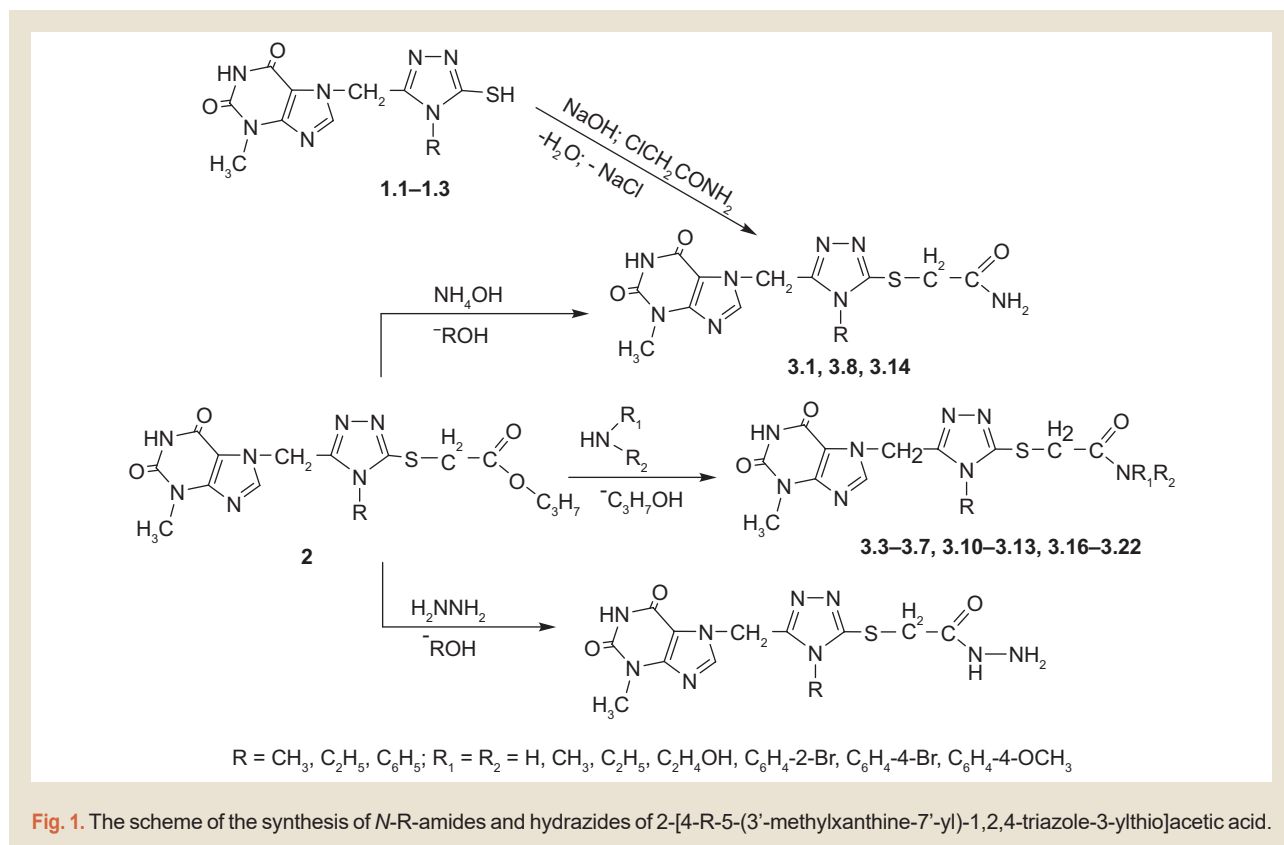


Fig. 1. The scheme of the synthesis of *N*-*R*-amides and hydrazides of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid.

crystals, slightly soluble in water and alcohols. *Method B.* A mixture of 0.01 mol of ester and 10 ml 25 % aqueous ammonia was refluxed for 12 hours. The obtained solution was evaporated to dryness, the residue was crystallized from ethanol. White crystals, slightly soluble in water and alcohols (3.1, 3.8, 3.14). *Method C.* To a solution of 0.021 mol of sodium hydroxide in 40 ml of water 0.02 mol of 7'-((4-*R*-5-thio-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline was added. The mixture was stirred until dissolved. Subsequently, 0.02 mol of alkylation agent (2-chloroacetamide, *N*-(2-bromo-phenyl)-2-chloroacetamide, *N*-(4-bromophenyl)-2-chloroacetamide, 2-chloro-*N*-(4-methoxyphenyl)acetamide) in methanol or propan-2-ol was added to the obtained solution. The obtained solution was evaporated to dryness, the residue was crystallized from ethanol. White crystals, slightly soluble in water (3.1, 3.7, 3.8, 3.13, 3.14, 3.20-3.22).

*Hydrazides of 2-[4-*R*-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]-acetate acid (Table 1).* A mixture of 0.010 mol of the corresponding ester and 0.011 mol of $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 50 ml of ethanol was boiled for 1 hour. The resulting precipitate was filtered off, washed with ethanol and dried. White crystalline substances, practically insoluble in water and slightly soluble in alcohols (3.2, 3.9, 3.15).

Molecular docking. Based on the data obtained through the online service PASS on-line, we have selected compounds for further confirmation of possible activity (anti-inflammation) *in silico*. Studies were carried out by molecular docking as an approach to the search for molecules with affinity for a specific biological target. As biological targets, we used such

macromolecules from Protein Data Bank (PDB): the enzyme COX-2 in combination with indomethacin and celecoxib (PDB ID – 3LN1) [7]. The choice of biological targets is made due to literary data on the mechanism of action of anti-infectious agents [1]. The research methodology consisted of the following stages: 1) preparation of the ligand: construction of structural formulas of compounds using program MarvinSketch 6.3.0 and their preservation in mol-format [8]; generation of 3D structure of compound formulas – molecular modeling (Hyper Chem 8 program using the method of molecular mechanics MM+ and semi-empirical quantum mechanical method PM3, with the maximum number of cycles and Polak-Ribiere algorithm and preservation of molecules in PDB files); use AutoDockTools-1.5.6 to convert PDB – to PDBQT files [9]; 2) preparation of enzymes: removal of water molecules and ligand from a file using the software package Discovery Studio 4.0 and preservation of the enzyme in PDB format [10]; use AutoDockTools-1.5.6 to convert PDB- to PDBQT-files [9]; 3) actual molecular docking: implementation of docking with the program «Vina» with the following spatial parameters of the active center of the enzyme: center_x = 18.37, center_y = -52.296, center_z = 53.949, size_x = 18, size_y = 16, size_z = 16 for COX-2 (3LN1) [11]; visualization of data using program Discovery Studio 4.0 [10].

Results and discussion

In the IR-spectra of the obtained compounds, the band of absorption valence of the amide group of primary amides was recorded in the region of 3480–3495 cm^{-1} and in the range

Table 2. Affinity (kcal/mol) of investigated compounds to cyclooxygenase-2

Sub.	Affinity, (kcal/mol) to COX-2 (3LN1)	Sub.	Affinity, (kcal/mol) to COX-2 (3LN1)	Sub.	Affinity, (kcal/mol) to COX-2 (3LN1)
3.1	-7.7	3.8	-7.7	3.15	-8.2
3.2	-7.1	3.9	-7.7	3.16	-7.7
3.3	-7.7	3.10	-7.7	3.17	-7.6
3.4	-7.6	3.11	-7.7	3.18	-7.7
3.5	-6.8	3.12	-7.1	3.20	-8.0
3.6	-7.7	3.13	-7.9	3.20	-8.1
3.7	-7.9	3.14	-7.7	Celecoxib	-12.1

3390–3415 cm^{-1} (CONH_2), as well as at 1630–1675 cm^{-1} (CONH_2). The absorption bands of the valence fluctuations of secondary amides were recorded in the region of 3135–3310 cm^{-1} . The band of deformation fluctuations of the N-H bond was observed in the range 1605–1621 cm^{-1} .

In the IR-spectrum of hydrazide, an intense absorption band was observed in the region of 1660–1665 cm^{-1} . The band of valence oscillations of the chemical bonds C=C and C=N involved in conjugation has a frequency of 1620–1625 cm^{-1} .

In ^1H NMR spectra of synthesized compounds there are signals of protons with chemical displacements, which confirm the structure of the obtained compounds. Signals of alkyl and aryl protons of the amide residue are observed: methylene groups in the range of 3.75–3.85 ppm, aromatic protons multiplets – for compounds 3.14–3.22 (7.35–8.16 ppm) and the proton of the CONH group (7.05–7.13 ppm). Intense signals of the protons of the methyl group of the xanthine fragment are fixed in the range of 3.35–3.37 ppm, the signals of the methyl group of the triazolium fragment are observed in the region at 3.62–3.66 ppm. The signal of the methine proton of the xanthine fragment is written as a singlet in the region of 8.05–8.12 ppm. The protons of the thiomethylene fragment resonates at 3.88–4.00 ppm. as a singlet. In compounds 3.20–3.22 the magnetic properties of the protons of the phenyl substituent of the triazole fragment and the aryl fragment of the amide group were so close that their resonance frequencies practically coincided.

In the mass spectrum, there is a peak of the molecular ion and peaks of fragment ions, which confirm this structure.

Based on molecular docking data, it was found that the compounds that were tested for the study are characterized by a moderate level of affinity for the COX-2 enzyme (Table 2).

For one of the compounds with the highest affinity, the complex of the active site of the enzyme COX-2 was visualized and it was established that 2-((5-((3'-methylxanthin-7'-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides are characterized by the formation of hydrogen bonds of the second Nitrogen atom of the triazole fragment and the Sulfur atom of the $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ fragment with the amino acid residues TYR341 and ARG106 respectively.

The comparable values of the scoring functions of the reference preparations and the compound under study indicate

the thermodynamic probability and energy favorability of the formation of complexes between the molecule of the substance under study and the specified receptor.

Conclusions

A universal method for the preparation of *N*-R-amides and hydrazides of 2-[4-R-5-(3'-methylxanthine-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid were developed. It was established that reaction product yield of the interaction of the starting thiol with 2-chloroacetamide is greater than that of the reaction of the corresponding ester with ammonia.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand the line of this class of compounds to identify promising biologically active compounds among them.

Funding

The research is carried out within the SRW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis of new biologically active substances – derivatives of 4-R- (amino)-1,2,4-triazolyl-3-thione 5-(alkyl-, aryl-, heteryl) derivatives for the creation of original drugs with analgesic, actoprotective, antimicrobial, diuretic and anti-inflammatory action" state registration number 0115U003470 (2015–2017).

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4-R-(аміно)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анальгетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією» № держреєстрації 0115U003470 (2015–2017).

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Hotsulia A. S., PhD, Associate Professor, the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Anshul, C., & Amanpreet, K. (2014) Extensive study on microwave assisted synthesis of monocyclic heterocyclic compounds. *International journal of universal pharmacy and bio sciences*, 3(1), 133–135.
- [2] Bechara, W. S., Khazhieva, I. S., Rodriguez, E., & Charette, A. B. (2015) Synthesis of 3,4,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles via the addition of hydrazides to activated secondary amides. *Org. Lett.*, 17(5), 1184–1187. doi: 10.1021/acs.orglett.5b00128.
- [3] Chenglu, Zhang, Huan, Xi, Yuting, Sha, Xiaona, Sun, Chuanyin, Li, Jing, Wang, & Yizheng, Li. (2017) Synthesis and bioactivity of novel bis-heterocyclic amide modified sulfide derivatives. *Chinese Journal of Applied Chemistry*, 34(3), 308–315. doi: 10.11944/j.issn.1000-0518.2017.03.160352.
- [4] El-Wahab, H., Hamdy, A. -R. M., Gamal-Eldin, S. A., & El-Gendy, M. A. (2011) Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 540–552.
- [5] Franklim, T. N., Freire-de-Lima, L., Diniz, J., Previato, J., Castro, R., Mendonça-Previato, L., & Lima, M. (2013) Synthesis and trypanocidal evaluation of novel 1,2,4-triazoles-3-thiones derived from natural piperine. *Molecules*, 18, 6366–6382. doi: 10.3390/molecules18066366.
- [6] Pachuta-Stec, A., Kosikowska, U., Chodkowska, A., Pitucha, M., Malm, & A., Jagiełło-Wójtowicz, E. (2012) Biological activity of novel *N*-substituted amides of endo-3-(3-methylthio-1,2,4-triazol-5-yl)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylic acid and *N*-substituted amides of 1-(5-methylthio-1,2,4-triazol-3-yl)cyclohexane-2-carboxylic acids. *Z. Naturforsch*, 67, 123–128. doi: 10.5560/ZNC.2012.67c0123.
- [7] Ruping, T., Linhong, J., Mou, C., Yin, J., Bai, S., Hu, D., et al. (2015) Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. *Chemistry Central Journal*, 7, 30. doi: 10.1186/1752-153X-7-30.
- [8] Sydorenko, L. V., Ukrainets, I. V., & Alieksieieva, T. B. (2009) Syntez ta vyvchenia antymikobakterialnoi aktyvnosti monoftorbenzylamid 1-R-4-hidroksy-2-okso-1,2-dihidrokinolin-3-karbonovykh kyslot [The synthesis and study of the antimycobacterial activity of monofluorobenzylamides of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids]. *Visnyk farmatsii*, 2(58), 12–15. [in Ukrainian].
- [9] Ukrainets, I. V., Sydorenko, L. V., Horokhova, O. V., et al. (2004) Syntez, budova ta protytuberkulozni vlastyvoli N-R-amidiv 1-tsyklopropil-2-okso-4-hidroksy-1,2,5,6,7,8-heksahidrokinolin-3-karbonovi kysloty [Synthesis, structure and anti-tuberculosis properties of *N-R*-amides 1-cyclopropyl-2-oxo-4-hydroxy-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid]. *Visnyk farmatsii*, 2(38), 7–12. [in Ukrainian].
- [10] Ukrainets I. V., Sidorenko L. V., Horokhova O. V. (2004) Syntez, budova ta protytubercuberculozni vlastyvoli N-R-amidiv 1-tsyklopropil-2-okso-4-hidroksy-1,2,5,6,7,8-heksahidrokinolin-3-karbonovykysloty. *Visnyk farmatsii*, 2(38): 7-12. [in Ukrainian].
- [11] Vikas, G. R., Kiran, G., & Vinayak, D. (2014) Synthesis, characterization and study of some *N*-substituted aryl-2-((4-((substituted Aryl carbamoyl)methyl)-5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl)acetamide. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(2), 21–34.



Синтез похідних 3-[2-(1*H*-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів

О. О. Завада, О. В. Ткаченко, І. О. Журавель

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Перспективними біологічно активними речовинами є похідні імідазолу та хіназоліну, що входять до структури відомих протигрибкових лікарських препаратів і речовин із протитуберкульозною та протимікробною дією. Поряд з цим відзначимо, що відомості щодо синтезу та властивостей похідних хіноліну, що містять фрагмент 2-аміноалкілімідазолу, практично відсутні. Виходячи з цього, актуальним є питання розроблення нових препаративних методик синтезу похідних хіназоліну з фрагментом 2-аміноалкілімідазолу.

Мета роботи – розширення синтетичного потенціалу похідних 2-аміноалкілімідазолів, дослідження їхньої реакційної здатності та синтез нових похідних 3-[2-(1*H*-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів.

Матеріали та методи. Методи органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати. Проаналізували структури, котрі є найперспективнішими як потенційні протимікробні засоби. Для синтезу нових біологічно активних сполук обрали стратегію поєднання в одній молекулі фрагментів хіназоліну з імідазольним залишком. Такий підхід, на наш погляд, має сприяти підвищенню ліпофільних властивостей кінцевої молекули, що є однією з ключових вимог до протимікробних засобів. 3-заміщені 2-тіоксохіназолін-4-они 3а-і отримували взаємодією 2-(α,β -аміноалкіл)імідазолів із метиловим естером 2-ізотіоціанатобензойної кислоти. Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ. Структуру одержаних 2-тіоксохіназолін-4-онів підтверджено даними ¹H ЯМР-спектроскопії. Мультиплетність і розташування сигналів протонів повністю відповідають запропонованій будові сполук.

Висновки. Дослідили можливість використання нових похідних аміноалкілімідазолів як аміної компоненти в реакції гетероциклізації з о-ізотіоціанатоестерами. Вперше здійснено синтез 3-[2-(1*H*-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів.

Синтез производных 3-[2-(1*H*-имидазо-2-ил)-алкил]-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов

О. А. Завада, Е. В. Ткаченко, И. А. Журавель

Перспективными биологически активными веществами являются производные имидазола и хиназолина, которые входят в структуру известных противогрибковых лекарственных препаратов, а также веществ с противотуберкулезной и противомикробной активностью. Наряду с этим следует отметить, что сведения по синтезу и свойствам производных хинолина, содержащих фрагмент 2-аминоалкилимидазола, практически отсутствуют. Исходя из этого, актуальным становится вопрос разработки новых препаративных методик синтеза производных хиназолина с фрагментом 2-аминоалкилимидазола.

Цель работы – расширение синтетического потенциала производных 2-аминоалкилимидазолов, исследования их реакционной способности и синтез новых производных 3-[2-(1*H*-имидазол-2-ил)алкил]-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов.

Материалы и методы. Методы органического синтеза, физические и физико-химические методы анализа органических соединений (¹H ЯМР-спектроскопия, элементный анализ).

Результаты. Проанализированы структуры, которые являются наиболее перспективными в качестве потенциальных противомикробных средств. Для синтеза новых биологически активных соединений нами выбрана стратегия сочетания в одной молекуле фрагментов хиназолина с имидазольным остатком. Такой подход, на наш взгляд, должен способствовать повышению липофильных свойств молекулы, что является одним из ключевых требований к противомикробным средствам. 3-замещенные 2-тиоксохиназолин-4-оны получали взаимодействием 2-(α,β -аминоалкил)имидазола с метиловым эфиром 2-изотиоцианатобензойной кислоты. Контроль образования продуктов реакции осуществляли методом ТСХ. Структура полученных 2-тиоксохиназолин-4-онов подтверждена данными ¹H ЯМР-спектроскопии. Мультиплетность и расположения сигналов протонов полностью соответствуют предложенному строению соединений.

Выводы. Исследована возможность использования новых производных аминалкилимидазолов в качестве аминного компонента в реакции гетероциклизации с о-изотиоцианатоэфиром. Впервые синтезированы производные 3-[2-(1*H*-имидазол-2-ил)-алкил]-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она.

Ключевые слова: имидазолы, хиназолины, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 260–263

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/144579>

УДК: 547.856.1:547.781.1:57.088.6
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144579

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 260–263

Ключові слова: імідазоли, хіназоліни, синтез.

E-mail: o.o.zavada@ukr.net

Надійшла до редакції: 28.08.2018 // Після доопрацювання: 05.09.2018 // Прийнято до друку: 07.09.2018

Synthesis of 3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-alkyl]-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives

O. O. Zavada, O. V. Tkachenko, I. O. Zhuravel

Promising biologically active substances are derivatives of imidazole and quinazoline, which are part of the structure of known antifungal drugs and substances with anti-TB and antimicrobial activity. In addition, it should be noted that information on the synthesis and properties of quinoline derivatives containing a fragment of 2-aminoalkylimidazole is practically absent. Proceeding from this, the issue of developing new preparative methods for the synthesis of quinazoline derivatives with a fragment of 2-aminoalkylimidazole appears.

Aim. Expanding the synthetic potential of 2-aminoalkylimidazolol, the study of reactivity and synthesis of new 3-[2-(1H-imidazole-2-yl)-alkyl]-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives.

Materials and methods. Methods of organic synthesis; Physical and physical-chemical methods of analysis of organic compounds (NMR spectroscopy ¹H, elemental analysis).

Results. The work analyzes the structures that are most promising as potential antimicrobial agents. For the synthesis of new biologically active compounds, we have chosen the strategy of combining quinazoline fragments with an imidazole residue in one molecule. Such an approach, in our opinion, should contribute to increasing the lipophilic properties of the final molecule, which is one of the key requirements for antimicrobial agents. 3-Substituted 2-thioxoquinazolin-4-one was prepared by reacting 2-(α,β -aminoalkyl) imidazoles and with methyl ester of 2-isothiocyanato-benzoic acid. Control of the formation of reaction products was carried out by TLC. The structure of the obtained 2-thioxoquinazolin-4-one was confirmed by ¹H-NMR spectroscopy. The multiplicity and location of the protons are fully consistent with the proposed structure of the compounds.

Conclusions. The possibility of using new aminoalkylimidazole derivatives as an amine component in the reaction of heterocyclicization with o-isothiocyanatoester was investigated. 3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-alkyl]-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one was synthesized for the first time.

Key words: imidazoles, quinazolines, synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 260–263

Останнім часом чималий інтерес як біологічно активні речовини викликають сполуки, що поєднують у своїй структурі декілька гетероциклічних фрагментів. Такий підхід до драг-дизайну дає можливість одержувати речовини з більш вираженими біологічними властивостями та розширеним спектром терапевтичної дії. У цьому аспекті перспективними є похідні імідазолу та хіназоліну, зокрема ці фрагменти входять до структури відомих протигрибкових лікарських препаратів і речовин, що в доклінічних дослідженнях показали себе як сполуки з широким спектром біологічної активності [1–12].

Однак відзначимо, що відомості щодо синтезу та властивостей похідних хіноліну, що містять фрагмент 2-аміноалкілімідазолу, практично відсутні. Отже, розроблення методик синтезу похідних хіназоліну з фрагментом 2-аміноалкілімідазолу можна вважати своєчасним та актуальним дослідженням.

Мета роботи

Дослідження загальних закономірностей синтезу похідних хіназоліну, що містять фрагмент 2-аміноалкілімідазолу, та одержання нових похідних 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів.

Матеріали і методи дослідження

Методи органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати та їх обговорення

Одним із поширених підходів до модифікації БАР є поєднання в одній молекулі різних фармакофорів, зокрема

гетероциклічних фрагментів, що може призвести як до синергізму відомих ефектів, так і до прояву нових видів фармакологічної активності. Вибір фармакофорних фрагментів для моделювання нових структур здійснюється на основі багатьох чинників, серед них найвагомішим є аналіз відомостей доказової медицини щодо підтвердженої фармакологічної дії речовин, що містять такий фрагмент.

Проаналізували основні базові структури [13], що викликали найбільшу зацікавленість розробників протимікробних засобів в останні роки. Для побудови фокусованої бібліотеки сполук із потенційними протимікробними, протигрибковими властивостями обрали стратегію поєднання в одній молекулі фрагментів хіназоліну з імідазольним залишком. Наявність алкільного ланцюжка між гетероциклічними системами, на наш погляд, має сприяти підвищенню ліпофільних властивостей кінцевої молекули, що є однією з ключових вимог до протимікробних засобів.

Нині розроблено ефективні методики синтезу конденсованих 3-заміщених 2-тіоксопіримідин-4-онів, що забезпечують високі виходи кінцевих продуктів і достатній рівень чистоти. Продовжуючи наукові дослідження, що проводяться на кафедрах Національного фармацевтичного університету протягом багатьох років, розглянули можливість використання 2-аміно-алкілімідазолів як аміноної компоненти в реакції гетероциклізації з о-ізотіоціанатоестерами.

3-заміщені 2-тіоксохіназолін-4-они **3a-i** отримували взаємодією 2-(α,β -аміноалкіл)імідазолів **1a-i** з метиловим естером 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **2** (рис. 1, табл. 1). Вихідні аміноалкілімідазоли одержували на основі амінокислот, при цьому фрагмент імідазолу формувався на основі активованої карбоксильної групи.

Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

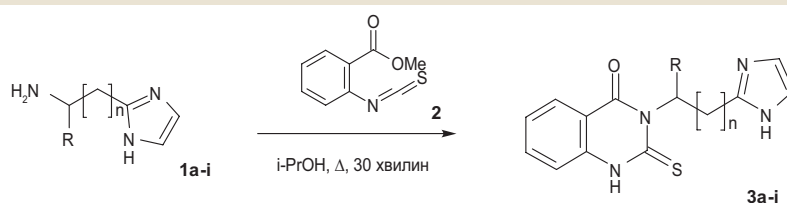


Рис. 1. Синтез нових 2-тіоксоімідазолін-4-онів.

Структуру одержаних 2-тіоксоімідазолін-4-онів **3a-i** підтверджено даними ^1H ЯМР-спектроскопії.

Так, ^1H ЯМР-спектри сполук **3a-i** характеризуються наявністю сигналів протонів бензольного кільця в області δ 8.02–7.25 м. ч. відповідної мультиплетності. Сигнали протонів $\text{CH}=\text{CH}$ імідазольного фрагмента виявили у вигляді двох синглетів при δ 7.10–7.22 м. ч. і 6.80–6.92 м. ч. Сигнал протона NH -групи піримідинового фрагмента зареєстровано у вигляді уширеного синглету при δ 13.20–12.78 м. ч., сигнал протона NH -групи імідазольного фрагмента – у вигляді уширеного синглету в області δ 14.83–13.54 м. ч. (табл. 2).

Мультиплетність і розташування сигналів решти протонів повністю відповідають запропонованій будові сполук.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу 3-заміщених 2-тіоксоімідазолін-4-онів **3a-i**. Розчиняли при помірному нагріванні в суміші 2-пропанолу (40 мл) і 50 % розчину КОН (6 мл) метиловий естер ізотіоціанатобензойної кислоти (50 ммоль, 9,66 г). До одержаного розчину поступово додавали 2-(α,β -аміноалкіл)імідазол (55 ммоль). Реак-

Таблиця 1. 3-[2-(1H-Імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрокіназолін-4(1H)-они

Сполука	n	R	Мол. ф-ла, М. м.	Вихід, %	N, % розр. експ.
3a	n = 0	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ 258.30	82	21.69 21.72
3b	n = 1	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ 272.33	85	20.57 20.59
3c	n = 2	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ 286.36	88	19.57 19.60
3d	n = 3	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ 300.38	81	18.65 18.69
3e	n = 0	CH_3	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ 272.33	84	20.57 20.61
3f	n = 0	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ 300.38	83	18.65 18.70
3g	n = 0	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ 314.41	87	17.82 17.86
3h	n = 0	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ 314.41	82	17.82 17.87
3i	n = 0	Bn	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ 348.43	84	16.08 16.11

Таблиця 2. Дані ^1H ЯМР-спектрів 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрокіназолін-4(1H)-онів

Код сполуки	^1H -ЯМР, δ , м. ч.
3a	14.74–14.80 (br. s, 1H, NH), 12.78 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.64 (t, 1H, H-7), 7.45 (d, 1H, H-8), 7.20–7.24 (m, 2H, H-6+CH), 6.84 (s, 1H, CH), 4.28–4.32 (t, 2H, CH_2)
3b	14.80–14.83 (br. s, 1H, NH), 12.80 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.66 (t, 1H, H-7), 7.47 (d, 1H, H-8), 7.22–7.25 (m, 2H, H-6+CH), 6.82 (s, 1H, CH), 3.90–3.94 (t, 2H, NCH_2), 2.06–2.10 (t, 2H, CH_2)
3c	13.80–13.83 (br. s, 1H, NH), 13.10 (s, 1H, NH), 7.88 (d, 1H, H-5), 7.68 (t, 1H, H-7), 7.46 (d, 1H, H-8), 7.28–7.33 (m, 2H, H-6+CH), 6.82 (s, 1H, CH), 3.63 (t, 2H, NCH_2), 2.18 (t, 2H, CH_2), 1.78–1.82 (m, 2H, CH_2)
3d	13.54–13.58 (br. s, 1H, NH), 12.82 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.68 (t, 1H, H-7), 7.47 (d, 1H, H-8), 7.28–7.33 (m, 2H, H-6+CH), 6.82 (s, 1H, CH), 3.60 (t, 2H, NCH_2), 2.21 (t, 2H, CH_2), 1.30–1.35 (m, 4H, 2 CH_2)
3e	14.20–14.25 (br. s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.66 (t, 1H, H-7), 7.42 (d, 1H, H-8), 7.24–7.27 (m, 2H, H-6+CH), 6.92 (s, 1H, CH), 4.83–4.85 (m, 1H, CH), 1.52 (s, 3H, CH_3)
3f	14.00–14.02 (br. s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.67 (t, 1H, H-7), 7.44 (d, 1H, H-8), 7.20–7.25 (m, 2H, H-6+CH), 6.92 (s, 1H, CH), 4.43–4.47 (m, 1H, CH), 2.50–2.54 (m, 1H, CH), 0.80 (s, 6H, 2 CH_3)
3g	13.85–13.92 (br. s, 1H, NH), 12.93 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.70 (t, 1H, H-7), 7.44 (d, 1H, H-8), 7.20–7.25 (m, 2H, H-6+CH), 6.96 (s, 1H, CH), 4.74–4.77 (m, 1H, CH), 2.16–2.20 (m, 2H, CH_2), 1.79–1.82 (m, 1H, CH), 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.80 (s, 3H, CH_3)
3h	13.88–13.94 (s, 1H, NH), 13.03 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.70 (t, 1H, H-7), 7.42 (d, 1H, H-8), 7.18–7.23 (m, 2H, H-6+CH), 6.92 (s, 1H, CH), 4.48–4.51 (m, 1H, NCH), 1.43–1.46 (m, H, CH), 1.38–1.40 (m, 2H, CH_2), 0.98 (s, 3H, CH_3), 0.80 (s, 3H, CH_3)
3i	13.90–14.02 (br. s, H, NH), 12.97 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.74 (t, 1H, H-7), 7.46 (d, 1H, H-8), 7.18–7.25 (m, 7H, H-6+CH+Ar-H), 6.94 (s, 1H, CH), 5.02–5.10 (m, 1H, CH), 3.58–3.63 (m, 2H, CH_2)

ційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (100 мл) і підкислювали ацетатною кислотою (до pH = 7). Відфільтрований осад кристалізували з суміші пропанол-2/DMF (1:1).

Висновки

1. Досліджено можливість використання нових похідних аміноалкілімідазолів як аміної компоненти в реакції гетероциклізації з *o*-ізотіоціанатоестерами для конструювання комбінаторної бібліотеки структур, що містять декілька фармакофорних угруповань, зокрема фрагменти хіназоліну та імідазолу. Вперше здійснено синтез 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів.

Перспективи подальших досліджень. Оцінювання потенційної біологічної активності та експериментальне вивчення біологічної дії одержаних молекул.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Завада О. О., канд. фарм. наук, асистент каф. медичної та біоорганічної хімії, Харківський національний медичний університет, Україна. ORCID: 0000-0002-2963-7676

Ткаченко О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управління якістю, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. Журавель І. О., д-р хім. наук, професор, зав. каф. клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Сведения об авторах:

Завада О. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. медицинской и биорганической химии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управления качеством, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина. Журавель И. А., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Information about authors:

Zavada O. O., PhD, Teaching Assistant of the Department of Medical and Bioorganic Chemistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine. Tkachenko O. V., PhD, Teaching Assistant of the Quality Management Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Zhuravel I. O., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Clinical Biochemistry, Forensic Toxicology and Pharmacy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Список літератури

- [1] [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.prous.com>
- [2] [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.beilstein.com>
- [3] Quinazoline Derivatives and Pharmacological Activities. A Review / B. Vijayakumar, P. Prasanthi, K. Muni Teja, et al. // International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis (IJMCA). – 2013. – Vol. 3. – №1. – P. 10–21.
- [4] Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives / D. He, M. Wang, S. Zhao, et al. // Fitoterapia. – 2017. – Vol. 119. – P. 136–149.
- [5] Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016) / A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, et al. // Expert Opin Ther Pat. – 2018. – Vol. 28. – №4. – P. 281–297.
- [6] Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: the advances continue / I. Khan, A. Ibrar, W. Ahmed, A. Saeed // Eur J Med Chem. – 2015. – Vol. 27. – Issue 90. – P. 124–169.

- [7] Quinazolinones, Quinazolinthiones, and Quinazolinimines as Nitric Oxide Synthase Inhibitors: Synthetic Study and Biological Evaluation / M.E. Camacho, M. Chayah, M.E. Garcia, et al. // Arch Pharm (Weinheim). – 2016. – Vol. 349. – Issue 8. – P. 638–650.
- [8] Birhan Y.S. Synthesis and antileishmanial evaluation of some 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinone derivatives / Y.S. Birhan, A.A. Bekhit, A. Hymete // Org Med Chem Lett. – 2014. – Vol. 4. – Issue 1. – P. 1–10.
- [9] Sahu A. Antileishmanial Drug Discovery: Synthetic Methods, Chemical Characteristics, and Biological Potential of Quinazolines and its Derivatives / A. Sahu, D. Kumar, R.K. Agrawal // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. – 2017. – Vol. 16. – Issue 1. – P. 3–32.
- [10] Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: synthetic approaches and multifarious applications / I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas, A. Saeed // Eur J Med Chem. – 2014. – Vol. 9. – Issue 76. – P. 193–244.
- [11] Synthesis and Antimicrobial Activity of Quinazolinone Thione Derivatives of Tetralone / A. Sandeep, Y. Sandeep, A. Navneet, DR. B.P Nagori // Int. J. Inv. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 1. – Issue 5. – P. 456–461.
- [12] Dan Wang. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities / Dan Wang, Feng Gao // Chemistry Central Journal. – 2013. – Vol. 7. – P. 95.
- [13] PASS Online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>.
- [14] Синтез и противомикробная активность 2-алкилтио-3-N-замещенных тieno[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов / Е.В. Ткаченко, С.В. Власов, И.А. Журавель и др. // Научные ведомости БелГУ. Медицина Фармация. – 2013. – №25(168). – Вып. 24/1. – С. 131–138.
- [15] Структурна модифікація амінокислот: синтез 2-(α,β,ω -аміноалкіл)імідазолів / О.В. Борисов, О.О. Завада, І.О. Журавель, С.М. Коваленко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11. – Вип. 1(41). – С. 66–69.

References

- [1] Retrieved from <http://www.prous.com>
- [2] Retrieved from <http://www.beilstein.com>
- [3] Vijayakumar, B., Prasanthi, P., Muni Teja, K., Makesh Kumar Reddy, K., Nishanthi, P., Nagendramma, M., & Nishanthi, M. (2013) Quinazoline Derivatives & Pharmacological Activities. *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis (IJMCA)*, 3(1), 10–21.
- [4] He, D., Wang, M., Zhao, S., Shu, Y., Zeng, H., Xiao, C., et al. (2017) Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*, 119, 136–149. doi: 10.1016/j.fitote.2017.05.001.
- [5] Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Ali, S. A., Arshia, Ishiaq, M., & Khan KM. (2018) Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016). *Expert Opin Ther Pat*, 28(4), 281–297. doi: 10.1080/13543776.2018.1432596.
- [6] Khan, I., Ibrar, A., Ahmed, W., & Saeed, A. (2015). Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazolinone and quinazolinone skeletons: the advances continue. *Eur J Med Chem*, 27(90), 124–169. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.084.
- [7] Camacho, M. E., Chayah, M., Garcia, M. E., Fernández-Sáez, N., Arias, F., Gallo, M. A., & Carrión, M. D. (2016). Quinazolinones, Quinazolinthiones, and Quinazolinimines as Nitric Oxide Synthase Inhibitors: Synthetic Study and Biological Evaluation. *Arch Pharm (Weinheim)*, 349(8), 638–650. doi: 10.1002/ardp.201600020.
- [8] Birhan, Y. S., Bekhit, A. A., & Hymete, A. (2014). Synthesis and antileishmanial evaluation of some 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinone derivatives. *Org Med Chem Lett*, 4(1), 1–10. doi: 10.1186/s13588-014-0010-1.
- [9] Sahu, A., Kumar, D., & Agrawal, R. K. (2017). Antileishmanial Drug Discovery: Synthetic Methods, Chemical Characteristics, and Biological Potential of Quinazolines and its Derivatives. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 16(1), 3–32. doi: 10.2174/1871523016666170502120210.
- [10] Khan, I., Ibrar, A., Abbas, N., & Saeed, A. (2014). Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: synthetic approaches and multifarious applications. *Eur J Med Chem*, 9(76), 193–244. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.005.
- [11] Sandeep, A., Sandeep, Y., Navneet, A., & Nagori, DR. B.P. (2013). Synthesis and Antimicrobial Activity of Quinazolinone Thione Derivatives of Tetralone. *Int. J. Inv. Pharm. Sci*, 15, 456–461.
- [12] Dan, Wang, & Feng, Gao. (2013) Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*, 7, 95. doi: 10.1186/1752-153X-7-95.
- [13] PASS Online. Retrieved from <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>.
- [14] Tkachenko, E. V., Vlasov, S. V., Zhuravel' I. A., et al. (2013) Sintez i protivomikrobnaya aktivnost' 2-alkiltio-3-N-zameshennykh tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onov. *Nauchnye vedomosti BelGU. Medicina Farmaciya*, 25(168), 24/1, 131–138. [in Russian].
- [15] Borysov, O. V., Zavada, O. O., Zhuravel, I. O., & Kovalenko, S. M. (2013) Strukturna modyfikatsiia aminokyslot: syntez 2-(α,β,ω -aminoalkil)imidazoliv [Structural modification of amino acids: synthesis of 2-(α,β,ω -aminoalkyl)imidazoles]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 11, 1(41), 66–69. [in Ukrainian].



Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних гідразиду 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоцтової кислоти

М. І. Романенко, О. П. Долгих, Д. Г. Іванченко, К. В. Александрова, Н. М. Поліщук

Запорізький державний медичний університет, Україна

Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення ряду лікарських засобів (нігексин, сплантин, теокор тощо), які успішно застосовують донині. Робота з пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину не припиняється. Раніше встановили, що тіопохідні ксантину виявляють антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, протипухлинну, протимікробну, протизапальну, анагетичну активності.

Мета роботи – розроблення простих препаративних методик синтезу неописаних раніше похідних 7-етил-3-метилксантину як основи для створення оригінальних лікарських засобів протимікробної та протигрибкової дії.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Антибактеріальну та протигрибкову активність синтезованих речовин вивчили за методом двократних серійних розведень. Для дослідження застосували стандартні тест-штами: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Як розчинник сполук використовували диметилсульфоксид.

Результати. Нетривале нагрівання 3-метил-7-етил-8-тіоксантину з метилхлорацетатом у водно-спиртовому розчині натрій гідроксиду призводить до утворення відповідного естеру. Гідразинолізом метил(3-метил-7-етилксантиніл-8-)тіоацетату отримали 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоацетгідрозид, реакцією якого з ароматичними альдегідами синтезовані відповідні бензиліденгідрозиди 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіоцтової кислоти. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Дослідження протимікробної дії синтезованих сполук показали, що 8-тіопохідні 7-етил-3-метилксантину виявляють помірну та слабку активність у концентраціях 50–100 мкг/мл. 2-Метокси-5-бромобензиліденгідрозид виявляє виразну протигрибкову дію.

Висновки. Розроблена препаративна методика синтезу неописаних у фаховій літературі бензиліденгідрозидів 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіоцтової кислоти. За допомогою даних спектроскопії ПМР доведена будова синтезованих сполук та їхня наявність у вигляді суміші Е- та Z-ізомерів у співвідношенні 2:1. Вивчена протимікробна, протигрибкова дії цих сполук. Встановлені пріоритети для наступного пошуку біологічно активних сполук.

Синтез, физико-химические и биологические свойства производных гидразида 3-метил-7-этилксантинил-8-тиоуксусной кислоты

Н. И. Романенко, О. П. Долгих, Д. Г. Иванченко, Е. В. Александрова, Н. Н. Полищук

Широкий спектр биологической активности природных ксантинов стимулировал поиск биологически активных соединений среди их синтетических аналогов, что привело к созданию ряда лекарственных средств (нигексин, сплантин, теокор и др.), которые успешно применяют до настоящего времени. Работа по поиску новых биологически активных соединений среди производных ксантина не останавливается. Установлено, что тиопроизводные ксантина проявляют антиоксидантную, диуретическую, гипогликемическую, противоопухолевую, противомикробную, противовоспалительную, анальгетическую активности.

Цель работы – разработка простых препаративных методик синтеза неописанных ранее производных 3-метил-7-этил-ксантина как основы для создания оригинальных лекарственных средств противомикробного и противогрибкового действия.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом с использованием прибора ПТП (М). Элементный анализ выполнили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры сняты на спектрометре Bruker SF-400 (рабочая частота – 400 МГц, растворитель – ДМСО, внутренний стандарт – ТМС). Изучение антибактериальной и противогрибковой активности синтезированных веществ проводили по методу двукратных серийных разведений. Для исследования использовали стандартные тест-штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. В качестве растворителя соединений использовали диметилсульфоксид.

Результаты. Кратковременное нагревание 3-метил-7-этил-8-тиоксантина с метилхлорацетатом в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия ведет к образованию соответствующего эфира. Гидразинолизом метил(3-метил-7-этилксантинил-8-)тиоацетата

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/144586>

УДК: 547.857.4.057.03/04:615.28
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144586

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 264–269

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

E-mail: ivanchenko230181@gmail.com

Надійшла до редакції: 26.07.2018 // Після доопрацювання: 30.08.2018 // Прийнято до друку: 03.09.2018

получен 3-метил-7-етилксантинил-8-тіоацетгидразид, реакцією якого з ароматическими альдегідами синтезовані відповідні бензиденгідразиди 3-метил-7-етил-ксантинил-8-тіооцтової кислоти. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ПМР-спектроскопії. Дослідження протимікробного дії синтезованих сполук показало, що 8-тіооцтово-3-метил-7-етил-ксантинил проявляє помірну та слабку активність в концентраціях 50–100 мкг/мл. 2-Метокси-5-бромобензиденгідразид проявляє виражене протигрибкове дію.

Висновки. Розроблено препаративну методику синтезу неописаних в спеціалізованій літературі бензиденгідразидів 3-метил-7-етил-ксантинил-8-тіооцтової кислоти. З допомогою даних спектроскопії ПМР доведено будову синтезованих сполук та їх існування в формі суміші Е- та Z-ізомерів в співвідношенні 2:1. Досліджено протимікробне та протигрибкове дію отриманих сполук. Встановлено пріоритети для подальшого пошуку біологічно активних сполук.

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

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 264–269

Synthesis, physical-chemical and biological properties of derivatives of 3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetic acid hydrazide

M. I. Romanenko, O. P. Dolhikh, D. H. Ivanchenko, K. V. Aleksandrova, N. M. Polishchuk

A wide range of biological activity of natural xanthines stimulated the search of biologically active compounds among their synthetic analogues, which led to the creation of a number of medicines (Nihexinum, Proxiphyllinum, Protheobrominum, etc.), which have been successfully applied till present time. It should be noted that the search of new biologically active compounds among xanthine derivatives does not stop. Previously, we had found that xanthine thioderivatives exhibits antioxidant, diuretic, hypoglycemic, antitumor, antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic activity.

The aim of the work is to elaborate simple laboratory methods of 7-ethyl-3-methylxanthine derivatives synthesis, unspecified in scientific papers earlier, – the basis for the creation of original antimicrobial and antifungal medicines.

Materials and methods of research. The melting point has been determined with the help of an open capillary method with PTP-M device. Elemental analysis has been performed with the help of the instrument Elementar Vario L cube, NMR-spectra have been taken on a spectrometer Bruker SF-400 (operating frequency of 400 MHz, solvent DMSO, internal standard – TMS). Study of antimicrobial and antifungal activity of synthesized compounds has been performed by a two-fold serial dilution method. Standard test strains have been used for the study: Escherichia coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus ATCC 25923, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Candida albicans ATCC 885-653. Dimethylsulfoxide was used as the solvent of the compounds.

Results and their discussion. Under short-time heating up of 7-ethyl-3-methyl-8-thioxanthine with methyl chloroacetate in a water-ethanol solution of sodium hydroxide leads to the formation of the corresponding ester. 3-Methyl-7-ethylxanthinyl-8-thioacetylhydrazide was obtained by hydrazinolysis of methyl(3-methyl-7-ethylxanthinyl-8-thio)acetate. Corresponding 7-ethyl-3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid benzylidene hydrazides were obtained by the reaction of hydrazide with aromatic aldehydes. Structure of synthesized compounds was definitely proved by NMR-spectroscopy. Conducting primary screening research of antimicrobial activity of 8-thioderivatives of 7-ethyl-3-methylxanthine, which revealed moderate and weak activity in concentrations 50–100 mcg/ml. 2-Methoxy-5-bromobenzylidenehydrazide showed a pronounced antifungal effect.

Conclusions. The preparative method of synthesis of 7-ethyl-3-methylxanthinyl-8-thioacetic acid benzylidene hydrazides, unspecified in scientific papers earlier, was developed. The structure of the synthesized compounds and their existence in the form of a mixture of E- and Z-isomers in the ratio 2:1 was proved with the help of the NMR spectroscopy data. The antimicrobial and antifungal effects of the obtained compounds were studied. Priorities for further research of biologically active compounds have been outlined.

Key words: xanthine, organic synthesis, NMR-spectroscopy, antibacterial agents, antifungal agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 264–269

Широкий спектр біологічної активності природних ксантинів стимулював пошук біологічно активних сполук серед їхніх синтетичних аналогів, що призвело до створення ряду лікарських засобів (нігексин, сплантин, теокор тощо), які успішно застосовують донині [1]. Слід відзначити, що робота з пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних ксантину не припиняється [3–6]. Встановлено, що тіопохідні ксантину виявляють антиоксидантну, діуретичну, гіпоглікемічну, протипухлинну, протимікробну, протизапальну, анальгетичну активності [7–11].

Мета роботи

Розроблення простих препаративних методик синтезу неописаних раніше похідних 7-етил-3-метилксантину як

основи для створення оригінальних лікарських засобів протимікробної та протигрибкової дії.

Матеріали і методи дослідження

Для синтезу використовували реагенти фірм «Merk», «Avocado», «Aldrich».

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М (прилад для визначення температури плавлення твердих речовин, РФ). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube («Elementar», ФРН), ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота – 400 МГц, розчинник – ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС; «Bruker», ФРН). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Аналітичні дані синтезованих сполук наведено в таблицях 1, 2.

Синтез метил(3-метил-7-етилксантиніл-8-)тіоацетату (2). До розчину 2,26 г (10 ммоль) 7-етил-3-метил-8-тіоксантину (1) [12], 0,4 г (10 ммоль) NaOH у суміші 20 мл води та 20 мл етанолу додають 1 мл

(12 ммоль) метилхлорацетату та кип'яють 5 хв. Суміш охолоджують, додають 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного метанолу.

Синтез 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоацетгідразиду (3). До нагрітого розчину 14,9 г (50 ммоль) естеру (2) у суміші 80 мл води та 100 мл пропанолу-2 додають 20 мл (0,4 моля) гідразингідрату й кип'яють 5 хв, додають 40 мл води, кип'яють ще 25 хв, охолоджують, осад відфільтровують, промивають крижаною водою та кристалізують із води.

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (2–13)

Сполука	T _{плавл.} , °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	202–203	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	72,2
3	229–231	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	80,5
4	256–257	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₃ S	94,8
5	243–245	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	96,0
6	268–270	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	96,2
7	259–261	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	97,0
8	269–270	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	97,0
9	283–285	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₆ O ₄ S	94,0
10	260–262	C ₁₈ H ₁₉ BrN ₆ O ₄ S	92,9
11	294–295	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₅ S	96,2
12	283–285	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₅ S	96,2
13	287–289	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₅ S	92,3

Синтез бензиліденгідрозидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоацетової кислоти (4–13). Нагрівачи, розчиняють 0,9 г (30 ммоль) гідразиду (3) в суміші 20 мл води, 20 мл пропанолу-2 і 5 крапель HClконц. і додають 30 ммоль відповідного альдегіду. Кип'яють 10–15 хв, охолоджують, осад відфільтровують, промивають гарячою водою, пропанолом-2, діетиловим ефіром, сушать. Кристалізують із водного діоксану.

Антибактеріальну та протигрибкову активності синтезованих речовин вивчали за методом серійних розведень. Для дослідження застосовано стандартні тест-штами: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримали з баклабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідслужби України». Чутливість мікроорганізмів до новосинтезованих перспективних

Таблиця 2. Величини хімічного зсуву у ПМР-спектрах бензиліденгідрозидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіоацетової кислоти (2–13)

Сполука	δ-шкала, м.ч.									
	N ¹ H (с, 1H)	CH _{аром}	SCH ₂ (с, 2H)	N ² CH ₂ (кв, 2H)	N ³ CH ₃ (с, 3H)	N=CH (с, 1H)	NHCO (с, 1H)	OCH ₃ (с, 3H)	CCH ₃ (т, 3H)	Інші сигнали
2	11,04	–	4,13 (м, 4H)	4,13 (м, 4H)	3,25	–	–	3,63	1,26	–
3	11,0	–	3,88	4,18	3,29	–	9,25	–	1,25	4,25 (с, 2H) – NH ₂
4	11,05; 11,0	7,6 (м, 2H); 7,35 (м, 8H)	4,45 4,08	4,17	3,30	8,14 7,94	11,70 11,59	–	1,26	–
5	11,02	7,59; 7,50 (д, 2H); 6,94; 6,90 (д, 2H)	4,41 4,08	4,16	3,32	8,08 7,89	11,58 11,47	3,73	1,24	–
6	11,02	7,20 (с, 1H); 6,99 (м, 1H); 6,74 (м, 1H)	4,48 4,07	4,17	3,30	8,02 7,82	11,53 11,47	3,73	1,28	9,49 (с, 1H) – OH
7	11,0	7,30 (м, 1H); 7,02 (м, 2H)	4,44 4,07	4,17	3,30	8,42 8,22	11,73 11,55	3,78; 3,62	1,24	–
8	11,0	7,56 (д, 4H)	4,47 4,08	4,17	3,30	8,12 7,95	11,78 11,68	–	1,26	–
9	11,02	7,20 (с, 1H); 6,99 (м, 1H); 6,78 (м, 1H)	4,48 4,05	4,18	3,30	8,0 7,83	11,52 11,48	–	1,29 (м, 6H)	9,40 (с, 1H) – OH; 3,99 (кв, 2H) – OCH ₂
10	11,0	7,77 (с, 1H); 7,48 (м, 1H); 6,99 (м, 1H)	4,46 4,08	4,17	3,30	8,39 8,16	11,80 11,65	3,79	1,27	–
11	11,07; 10,99	7,98 (м, 2H); 7,65 (м, 2H)	4,44 4,09	4,16	3,30	8,57 8,22	12,04 11,97	–	1,28	–
12	11,0	8,41 (с, 1H); 8,18 (т, 1H); 8,02 (м, 1H); 7,65 (м, 1H)	4,50 4,11	4,17	3,30	8,49 8,06	11,98 11,85	–	1,27	–
13	11,03; 10,98	8,20 (дд, 2H); 7,85 (дд, 2H)	4,48 4,11	4,13	3,30	8,25 8,02	12,0 11,86	–	1,28	–

Таблиця 3. Антибактеріальна та протигрибкова активність синтезованих сполук

Сполука	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
4	100	200	100	200	100	200	100	100
5	100	200	100	200	100	200	100	100
6	100	200	100	200	50	100	100	100
7	100	200	100	200	50	100	50	100
8	100	200	100	200	50	100	50	100
9	100	200	100	200	50	100	100	100
10	100	200	100	200	50	100	25	50
11	100	200	100	200	50	100	100	100
12	100	200	100	200	100	200	100	100
13	100	200	100	200	100	200	100	200
Фурацилін	12,5	12,5	6,25	50	50	800	–	–
Кетоконазол	–	–	–	–	–	–	25	50

протимікробних сполук визначали відповідно до методичних рекомендацій [13]. Під час досліджень готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер–Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали в кожну пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (106 КУО/мл).

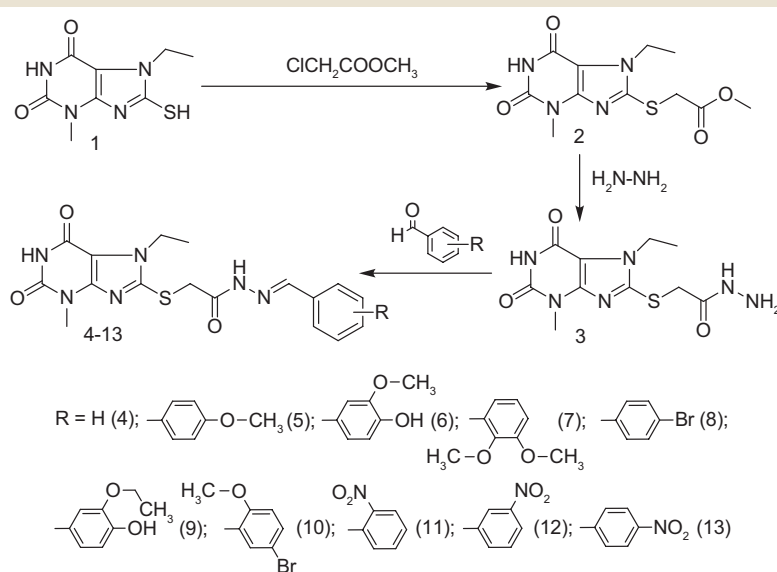
Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) і мінімальну бактеріоцидну/фунгіцидну концентрацію (МБцК/МфцК). Як розчинник сполук у дослідженнях

використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Додатково виконали контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик. Як еталони порівняння використовували фурацилін і кетоконазол (розчини в ДМСО). Результати вивчення протимікробної активності наведені в таблиці 3.

Результати та їх обговорення

Встановили, що нетривале нагрівання 3-метил-7-етил-8-тіоксантину (1) із метилхлорацетатом у водно-спиртовому розчині натрій гідроксиду призводить до утворення відповідного естеру (2) (рис. 1). Гідразинолізом метил(3-метил-7-етилксантиніл-8-)тіоацетату в суміші H_2O -пропанол-2 з високим виходом отримали гідразид (3), на основі якого реакцією з ароматичними альдегідами за наявності каталітичної кількості концентрованої хлоридної кислоти в середовищі H_2O -пропанол-2 синтезовані відповідні бензиліденгідразиди 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіооцтової кислоти (4–13).

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та спектроскопії ПМР (табл. 2). Так, у спектрі естеру (2) зафіксовано два синглети при 11,04 м.ч. та 3,25 м.ч., що зумовлені резонансним поглинанням протонів N^1H і N^3CH_3 груп. Протони метиленових груп, що зв'язані з атомами Нітрогену та Сульфуру, утворюють мультиплет при 4,13 м.ч. (4H), а протони метильних груп, зв'язані з атомами Карбону та Оксигену, зареєстровані як синглет при 3,63 м.ч. (3H) та триплет при 1,26 м.ч. (3H) відповідно. У спектрі гідразиду (3) відсутній синглет протонів метоксигрупи, зареєстровані два додаткові синглети при 9,25 м.ч. (1H) та 4,25 м.ч. (2H), що зумовлені резонансом протонів гідразидної групи. У ПМР-спектрах бензиліденгідразидів 4–13 сигнали протонів N^1H ,

**Рис. 1.** Схема синтезу бензиліденгідразидів 3-метил-7-етилксантиніл-8-тіооцтової кислоти.

N^3CH_3 та $N^7C_2H_3$ груп майже не змінилися (табл. 1) та відповідають їхній будові. Поглинання ароматичних протонів перебувають у межах 8,41–6,74 м.ч., що відповідає структурі як самого ароматичного кільця, так і замісників у бензолному ядрі. Метиленові протони, зв'язані з атомом Сульфуру, $NHCO-$ та $CH=N$ -протони у спектрах утворюють по два синглети з розподілом сумарної інтенсивності 2H:1H:1H відповідно, що вказує на наявність бензиліденгідрозидів у вигляді суміші E- та Z-ізомерів. Аналогічно [14] можна стверджувати, що E- та Z-ізомери утворюються у співвідношенні 2:1, оскільки інтенсивність одного сигналу вдвічі більша за інтенсивність іншого.

Аналіз результатів вивчення протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук (табл. 3) свідчить, що всі вони малоактивні щодо *E. coli* та *S. aureus* (МІК становить 100 мкг/мл). Більшість сполук виявляє помірну активність щодо *P. aeruginosa*. Бензиліденгідрозиди (6–11) виявляють інгібуючу дію у концентрації 50 мкг/мл та бактерицидну дію у концентрації 100 мкг/мл. Серед гідрозидів, які виявляють протигрибкову дію, слід відзначити сполуки 7, 8 та 10, і 2-метокси-5-бромобензиліденгідрозид (10) виявив найбільшу активність (МІК – 25 мкг/мл, МФЦК – 50 мкг/мл). Антигрибкова активність 2,3-диметокси- (7) та 4-бромобензиліденгідрозиду (8) нижча, ніж 2-метокси-5-бромобензиліденгідрозиду (10) удвічі.

Отже, можна припустити, що урізноманітнення алкоксигруп і комбінація з атомами галогенів може сприяти створенню ефективних лікарських засобів із відзначеною дією.

Висновки

1. Розроблена препаративна методика синтезу неописаних у фаховій літературі бензиліденгідрозидів 7-етил-3-метилксантиніл-8-тіоцтової кислоти.

2. За допомогою даних спектроскопії ПМР доведена будова синтезованих сполук та їхня наявність у вигляді суміші E- та Z-ізомерів у співвідношенні 2:1.

3. Вивчена протимікробна, протигрибкова дія отриманих сполук.

4. Встановлені пріоритети для наступного пошуку біологічно активних сполук.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,3,7,8-тетразаміщених ксантину та їх конденсованих похідних» № державної реєстрації 0115U003873 (2015–2019).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Долгих О. П., аспірант каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Іванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, старший викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Романенко Н. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Долгих О. П., аспирант каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Иванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Полещук Н.Н., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Romanenko M. I., Dr.hab., Professor, Professor of Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Dolhikh O. P., Aspirant of the Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ivanchenko D. H., PhD, Associate Professor of the Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Aleksandrova K. V., Dr.hab., Professor, Head of the Biological Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polishchuk N. M., PhD, Senior Lecturer of the Microbiology, Virology and Immunology Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – изд. 16-е, перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
- [2] Integrated synthesis and tasting of substituted xanthine based DPP4 inhibitors: application to drug discovery / W. Czechtizky, J. Dedio, B. Desai et al. // ACS Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 4. – №8. – P. 768–772.
- [3] Synthesis, structural and spectral analysis of some 8-substituted derivatives of 1,3,7-trimethylxanthine with antiproliferative activity / M. Georgieva, J. Mitkov, G. Momekov et al. // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol. 3. – №7. – P. 60–83.
- [4] Structure-5-HT receptor affinity relationship in a new group of 7-arylpiiperazynylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6(3H, 7H)-dione / P. Żmudzki, G. Chłoń-Rzepa, A.J. Bojarski et al. // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2015. – Vol. 348. – №4. – P. 229–241.
- [5] Synthesis and evaluation of a new series of 8-(2-nitroaryl)xanthines as adenosine receptor ligands / R. Bansal, G. Kumar, S. Rohilla, et al. // Drug Dev. Res. – 2016. – Vol. 77. – №5. – P. 241–250.
- [6] El-Kalyoubi S.A. One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: pyrimidodiazepines, lumazines, triazolouracil and xanthines / S.A. El-Kalyoubi, E.A. Fayed, A.S. Abdel-Razek // Chem. Cent. J. – 2017. – Vol. 11. – P. 66–78.
- [7] Іванченко Д.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,8-дизаміщених теоброміну. IV. 8-R-Тіопохідні 1-п-метилбензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3(19). – С. 4–8.
- [8] Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 8-R-тіопохідних 1-бензилтеоброміну / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, В.І. Корнієнко // Фармацевтичний журнал. – 2015. – №5. – С. 69–77.
- [9] Синтез та гіпоглікемічна дія похідних 7-н-бутил-3-метил-8-тіооксантину / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, Т.А. Шаралова та ін. // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №6. – С. 95–104.

- [10] Search of protein kinase CK2 inhibitors based on purine-2,6-diones derivatives / M.V. Protopopov, O.V. Ostrynska, D.H. Ivanchenko, et al. // *Ukr. Biochem. J.* – 2017. – Vol. 89. – Issue 5. – P. 32–39.
- [11] Ivanchenko D.G. Synthesis and antioxidant activity of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-aryloxypro-1-yl)theophyllines / D.G. Ivanchenko, N.I. Romanenko, V.I. Kornienko // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – Vol. 54. – №3. – P. 532–534.
- [12] Синтез 7-алкіл-8-тіоксантинов / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, Н.И. Пономаренко и др. // *Украинский химический журнал.* – 1989. – Т. 55. – №6. – С. 650–653.
- [13] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков та ін. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
- [14] Синтез та ПМР-спектроскопічне дослідження іліденгідразидів теобромін-8-іл-тіоалканових кислот / М.І. Романенко, Д.Г. Іванченко, О.Б. Рябицький, О.О. Мартинюк // *Вісник фармації* – 2011. – №3(67). – С. 33–39.
- [7] Ivanchenko, D. G. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 1,8-dyzamishchenykh teobrominu. IV. 8-R-Tiopokhidni 1-p-metylbenzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 1,8-disubstituted of theobromine. IV. 8-R-thioderivatives of 1-p-methylbenzyltheobromine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 4–8. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52389>.
- [8] Ivanchenko, D. H., Romanenko, M. I., Samura, B. O., & Kornienko, V. I. (2015). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti 8-R-tiopokhidnykh 1-benzylteobrominu [Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-R-thioderivatives of 1-benzyltheobromine]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 69–77. [in Ukrainian].
- [9] Romanenko, M. I., Ivanchenko, D. G., Sharapova, T. A., Bilay, I. M., & Aleksandrova, K. V. (2016). Syntez ta hipohlikemichna diia pokhidnykh 7-n-butyl-3-metyl-8-tioksantynu [Synthesis and hypoglycemic activity of 7-n-butyl-3-methyl-8-thioxanthine derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 95–104. [in Ukrainian].
- [10] Protopopov, M. V., Ostrynska, O. V., Ivanchenko, D. H., Starosyla, S. A., Bdzhol, V. G., Romanenko, M. I., & Yarmoluk, S. M. (2017). Search of protein kinase CK2 inhibitors based on purine-2,6-diones derivatives. *Ukr. Biochem. J.*, 89(5), 32–39. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.032>.
- [11] Ivanchenko, D. G., Romanenko, N. I., & Kornienko, V. I. (2018). Synthesis and antioxidant activity of 8-bromo-7-(2-hydroxy-3-aryloxypro-1-yl)theophyllines. *Chem. Nat. Compd.*, 54(3), 532–534.
- [12] Romanenko, N. I., Fedulova, I. V., Ponomarenko, N. I., Hnatov, N. I., Kliuev, N. A., Priimenko, B. A., et al. (1989). Sintez 7-alkil-8-tioksantynov [Synthesis of 7-alkyl-8-thioxanthines]. *Ukrainskij khimicheskij zhurnal*, 55(6), 650–653. [in Russian].
- [13] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Smirnov, V. V., Biriukova, S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobykh likarskykh zasobiv: metod. rekomendatsii [The study of the specific activity of antimicrobial medicines: method. recommendations]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [14] Romanenko, M. I., Ivanchenko, D. G., Ryabitsky, O. B., & Martynuk, O. O. (2011). Syntez ta PMR-spektroskopichne doslidzhennia ilidenhidrazydiv teobromin-8-il-tioalkanovykh kyslot [Synthesis and NMR-spectroscopic research of theobromine-8-yl-thioalkanic acids ylidenedhydrazides]. *Visnyk farmatsii*, 3, 33–39. [in Ukrainian].

References

- [1] Mashkovskij, M. D. (2016). *Lekarstvennye sredstva [Medical supplies]*. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
- [2] Czechtizky, W., Dedio, J., Desai, B., Dixon, K., Farrant, E., Feng, Q., et al. (2013). Integrated synthesis and tasting of substituted xanthine based DPP4 inhibitors: application to drug discovery. *Med. Chem. Lett.*, 4(8), 768–772. doi: [10.1021/ml400171b](https://doi.org/10.1021/ml400171b).
- [3] Georgieva, M., Mitkov, J., Momekov, G., Zlatkov, B., Peikov, P., & Zlatkov, A. (2014). Synthesis, structural and spectral analysis of some 8-substituted derivatives of 1,3,7-trimethylxanthine with antiproliferative activity. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(7), 60–83.
- [4] Żmudzki, P., Chłoń-Rzepa, G., Bojarski, A. J., Zygmunt, M., Kazek, G., Mordyl, B., & Pawłowski, M. (2015). Structure-5-HT receptor affinity relationship in a new group of 7-arylpiperazynylalkyl and 7-tetrahydroisoquinolinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethyl-1H-purine-2,6(3H, 7H)-dione. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 348(4), 229–241. doi: [10.1002/ardp.201400392](https://doi.org/10.1002/ardp.201400392).
- [5] Bansal, R., Kumar, G., Rohilla, S., Klotz, K. -N., Kachler, S., Young, L. C., & Harvey, A. L. (2016). Synthesis and evaluation of a new series of 8-(2-nitroaryl)xanthines as adenosine receptor ligands. *Drug Dev. Res.*, 77(5), 241–250. doi: [10.1002/ddr.21317](https://doi.org/10.1002/ddr.21317).
- [6] El-Kalyoubi, S. A., Fayed, E. A., & Abdel-Razek, A. S. (2017). One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils:



Изучение структурно-механических свойств мазей с аминексиллом

Жамали Карим, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Оценка реологических характеристик – важный и неотъемлемый фрагмент исследований по созданию мягких лекарственных форм для дерматологической практики.

Цель работы – изучение реологических свойств разработанных мазевых композиций с аминексиллом и аргановым маслом для возможности установления оптимального состава комбинированной мягкой лекарственной формы на основании результатов консистентной оценки.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали мази на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля и полиэтиленоксидной основе, обеспечивающие оптимальную высвобождаемость аминексила из этих гидрофильных носителей. Изучение структурно-механических характеристик композиций проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством.

Результаты. Установление зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для мазевых композиций с аминексиллом и аргановым маслом показало, что касательное напряжение сдвига лекарственных форм возрастает с увеличением скорости деформации, а вязкость композиций падает с возрастанием скорости сдвига. Такая зависимость свидетельствует о наличии структуры в изучаемых системах. Результаты позволяют оценить как более перспективную для изучения мазевую композицию с аминексиллом и аргановым маслом на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля.

Выводы. Консистентные свойства мазевой композиции на натрий-карбоксиметилцеллюлозной основе находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение «механической стабильности» (1,53) характеризует систему как исключительно тиксотропную, обеспечивающую восстанавливаемость систем после нагрузок, и позволяет прогнозировать стабильность реологических свойств при длительном хранении. Нахождение реограммы мази с аминексиллом и аргановым маслом на полиэтиленоксидной основе практически вне реологического оптимума консистенции мазей в совокупности с неустойчивостью композиции к интенсивному механическому воздействию указывают на нецелесообразность дальнейшего изучения данной рецептуры мягкой лекарственной формы для наружного применения. Значения коэффициентов динамического течения трихологической мягкой лекарственной формы для наружного применения на натрий-карбоксиметилцеллюлозной основе ($Kd_1 = 32,0 \%$; $Kd_2 = 72,0 \%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на кожные покровы или во время технологических операций изготовления. Сравнительный анализ значений «механической стабильности» мази с аминексиллом и аргановым маслом для наружного применения (1,53) и ее основы (1,38) позволяет прогнозировать отсутствие взаимодействия между действующими веществами и гидрофильным натрий-карбоксиметилцеллюлозным носителем данной композиции.

Вивчення структурно-механічних властивостей мазей з аминексиллом

Жамали Карим, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская

Оцінювання реологічних характеристик – важливий і невіддільний фрагмент досліджень зі створення м'яких лікарських форм для дерматологічної практики.

Мета роботи – вивчення реологічних властивостей розроблених мазевих композицій з аминексиллом та аргановою оливою для можливості виявлення оптимального складу комбінованої м'якої лікарської форми на підставі результатів консистентного оцінювання.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження використовували мазі на основі натрій-карбоксиметилцелюлозного глицерогелю та поліетиленоксидній основі, що забезпечують оптимальне вивільнення аминексилу з цих гідрофільних носіїв. Структурно-механічні характеристики композицій вивчили за допомогою ротацийного вискозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм.

Результати. Встановлення залежності величини ефективної в'язкості від швидкості зрушення для мазевих композицій з аминексиллом та аргановою оливою показало, що дотична напруга зсуву лікарських форм зростає зі збільшенням швидкості деформації, а в'язкість композицій зменшується зі зростанням швидкості зсуву. Така залежність свідчить про наявність структури в системах, що вивчаються. Результати дають змогу оцінити як перспективнішу для вивчення мазеву композицію з аминексиллом та аргановою оливою на основі натрій-карбоксиметилцелюлозного глицерогелю.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/144592>

УДК: 615.454.1:615.263.6].073/.074
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144592

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 270–275

Ключевые слова: аминексил, аргановое масло, мазь для наружного применения, алопеция, «механическая стабильность».

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 06.08.2018 // Після доопрацювання: 15.08.2018 // Прийнято до друку: 21.08.2018

Висновки. Консистентні властивості маzewої композиції на натрій-карбоксиметилцелюлозній основі перебувають у межах оптимуму реології консистенції мазей, а значення «механічної стабільності» (1,53) характеризує систему як тиксотропну, що забезпечує відновлюваність систем після навантажень, і дає змогу прогнозувати стабільність реологічних властивостей під час тривалого зберігання. Положення реограми мазі з аминексиллом та аргановою оливою на поліетиленоксидній основі майже поза оптимумом реології консистенції мазей разом із нестійкістю композиції до інтенсивної механічної дії вказують на недоцільність надалі вивчати цю рецептуру м'якої лікарської форми для зовнішнього застосування. Значення коефіцієнтів динамічної течії трихологічної м'якої лікарської форми для зовнішнього застосування на натрій-карбоксиметилцелюлозній основі ($K_{d1} = 32,0\%$; $K_{d2} = 72,0\%$) кількісно підтверджують задовільний ступінь розподілу системи під час нанесення на шкірні покриви або під час технологічних операцій виготовлення. Порівняльний аналіз значень «механічної стабільності» мазі з аминексиллом та аргановою оливою для зовнішнього застосування (1,53) та її основи (1,38) дає можливість прогнозувати відсутність взаємодії між діючими речовинами й гідрофільним натрій-карбоксиметилцелюлозним носієм цієї композиції.

Ключові слова: аминексил, арганова олива, мазь для зовнішнього застосування, алопеція, «механічна стабільність».

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 270–275

The study of structural-mechanical characteristics of the ointment with aminexil

Zhamaly Karym, V. V. Hladyshch, A. P. Lysianska

The estimation of rheological characteristics is an important and essential fragment of investigations for creating semisolid dosage forms for dermatologic practice.

The aim of work is the study of rheologic characteristics of developed ointment formulations with aminexil and argan oil to reveal the optimal composition of combined semisolid dosage form on the base of consistence estimation results.

Materials and methods. As the objects for investigation the ointments on the base of sodium carboxymethylcellulose glycerogel and polyethylenoxyde, which provide optimal releasing of aminexil from these hydrophilic devices, were used. Study of structural-mechanical characteristics of composition was carried out using the rotational viscosimeter "Rheotest 2" with cylinder device.

Results. Establishment of effective viscosity dependence from the shear speed for ointment compositions with aminexil and argan oil showed that the tangential shear stress in dosage forms increases with deformation speed rising, and viscosity of compositions decreases with shear speed rising. Such dependence is an evidence of structure in studying systems. Obtained results allow to estimate the ointment composition with aminexil and argan oil on the base of sodium carboxymethylcellulose glycerogel as more perspective for the further study.

Conclusions. It was revealed that consistent characteristics of the ointment composition on the base of sodium carboxymethylcellulose are situated within the limits of rheologic optimum of consistency for ointments, and "mechanical stability" value (1.53) characterizes the system as exceptionally thixotropic with providing the system recoverability after loading and allows to predict the stability of rheologic characteristics during long term of storage. The rheogram of ointment with aminexil and argan oil on the polyethylenoxyde base practically out of the rheologic optimum limits for ointments and in addition with instability to intensive mechanical stress indicates an inexpediency of further study of this composition of semisolid dosage form for external use.

Key words: aminexil, argan oil, skin ointment, alopecia, "mechanical stability".

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 270–275

Структурно-механические характеристики оказывают заметное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, способность выдавливаться из туб [1–3].

Удобство и легкость нанесения мази на ткани или слизистую ассоциируется у пациента с теми усилиями, которые он прилагает для распределения на поверхности кожи определенного количества мази. Этот процесс аналогичен тому, который происходит вовремя сдвига вязко-пластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, затрачиваемое пациентом, – не что иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости и может быть измерено инструментально [4,5].

В связи с этим оценка реологических характеристик – важный и неотъемлемый фрагмент исследований по созданию мягких лекарственных форм для дерматологической практики [6,7].

Сотрудниками кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета в результате комплексных физико-химических, фармако-технологических и биофармацевтических исследований предложены составы мягких лекарственных форм для наружного применения (мазей) с аминексиллом и аргановым маслом для терапии и профилактики алопеции [8–10].

Цель работы

Изучение реологических свойств разработанных мазевых композиций с аминексиллом и аргановым маслом для возможности установления оптимального состава комбинированной мягкой лекарственной формы на основании результатов консистентной оценки.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали мази на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глице-

рогеля и полиэтиленоксидной основе, обеспечивающие оптимальную высвобождаемость аминексила из этих гидрофильных носителей. Состав композиций представлен в *таблице 1*.

Изучение структурно-механических характеристик композиций проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством (свидетельство о поверке оборудования за №2-1796-18 від 05.04.2018 р. ГП «ЗНИЦСМС»). Для установления консистентных свойств системы навески мазевых композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса при температуре 20 °С. Затем цилиндр вращали в измерительном устройстве при 12 последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени. Разрушение структур изучаемых систем проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора на каждой из 12 скоростей сдвига при их уменьшении. На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем [11].

О степени разрушения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», которую вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [12].

Определение количественной оценки течения комбинированных мазей для наружного применения проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством путем определения вязкости системы при скоростях сдвига 3,0 с⁻¹ и 5,4 с⁻¹, соответствующих скорости движения ладони при распределении мягкой лекарственной формы по поверхности кожных покровов и вязкости системы при скоростях

Таблица 1. Состав экспериментальных мягких лекарственных форм с аминексилом и аргановым маслом для наружного применения

Компоненты	Основы-носители (№, %)	
	1	2
Аминексил	2,0	2,0
Масло аргановое	10,0	10,0
Натрий-КМЦ	2,0	
Глицерин	10,0	
Твин 80	2,0	2,0
Пропиленгликоль	20,0	20,0
Полиэтиленоксид 400		8,0
Полиэтиленоксид 1500		58,0
Вода очищенная до	100,0	100,0

сдвига 27,0 с⁻¹ и 145,8 с⁻¹, воспроизводящих скорость технологической обработки в процессе ее изготовления с дальнейшим расчетом коэффициентов динамического течения системы [13].

Результаты и их обсуждение

Установление зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для мазевых композиций с аминексилом и аргановым маслом показало, что касательное напряжение сдвига лекарственных форм возрастает с увеличением скорости деформации, а вязкость композиций падает с возрастанием скорости сдвига. Такая зависимость свидетельствует о наличии структуры в изучаемых системах. Результаты представлены в *таблицах 2 и 3*.

Реограммы течения мазей для топической терапии и профилактики алопеции стоп на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля и полиэтиленоксидном носителе представлены на *рис. 1 и 2*.

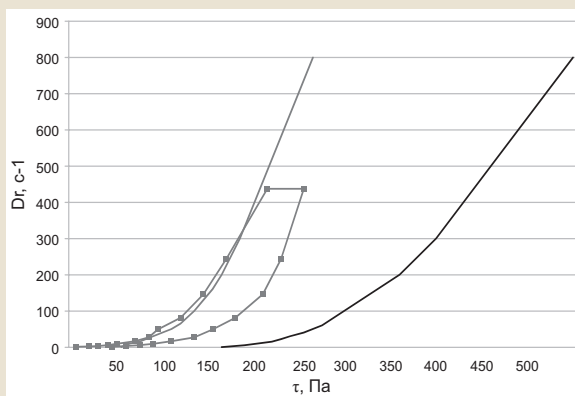


Рис. 1. Реограмма течения мягкой лекарственной формы с аминексилом и аргановым маслом для наружного применения на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля № 1.

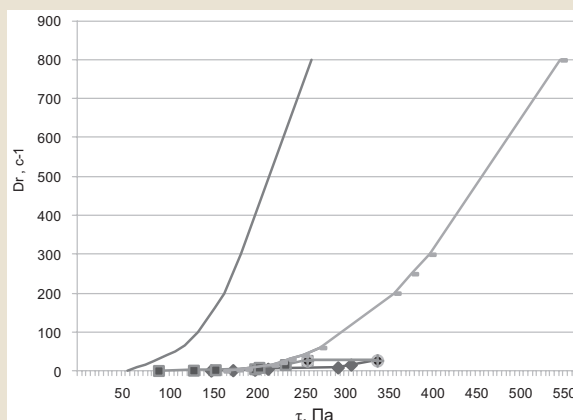


Рис. 2. Реограмма течения мягкой лекарственной формы с аминексилом и аргановым маслом для наружного применения на полиэтиленоксидной основе № 2.

Таблица 2. Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости мягкой лекарственной формы с аминексилом и аргановым маслом для наружного применения на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля № 1 в области изменения напряжений

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)
1	2	3	4	5	6
1,0	45,14	45,14	437,4	216,22	0,49
1,8	52,87	29,37	243,0	168,10	0,69
3,0	59,40	19,80	145,8	146,12	1,00
5,4	73,06	13,53	81,0	119,39	1,47
9,0	92,66	10,30	48,6	96,82	1,99
16,2	109,30	6,75	27,0	86,72	3,21
27,0	136,03	5,04	16,2	70,09	4,33
48,6	156,22	3,21	9,0	49,90	5,54
81,0	182,95	2,26	5,4	41,58	7,70
145,8	209,09	1,43	3,0	28,51	9,50
243,0	232,85	0,96	1,8	20,20	11,22
437,4	250,67	0,57	1,0	5,94	5,94

Таблица 3. Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости мягкой лекарственной формы с аминексилом и аргановым маслом для наружного применения на полиэтиленоксидной основе № 2 в области изменения напряжений

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)
1,0	151,47	151,47	27,0	254,23	9,42
1,8	176,42	98,01	16,2	235,82	14,56
3,0	201,96	67,32	9,0	206,71	22,97
5,4	250,67	46,42	5,4	198,99	36,85
9,0	294,03	32,67	3,0	154,44	51,48
16,2	308,88	19,07	1,8	131,87	73,26
27,0	338,58	12,54	1,0	89,69	89,69

Характерно, что в период убывающего напряжения сдвига восстановление прежней структуры запаздывает. На графиках нисходящая ветвь реограммы с восходящей ветвью образуют «петли гистерезиса», что свидетельствует о тиксотропности исследуемых систем [14,15].

Реограмма течения мазевой композиции на основе № 1 практически вся находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а реограмма течения мази на носителе № 2 практически вся находится вне его. Кроме того, разрушение мази с аминексилом и аргановым маслом на полиэтиленоксидной основе происходит при весьма незначительных величинах напряжения сдвига, что свидетельствует о возникновении проблем с консистенцией данной мягкой лекарственной формы при гомогенизации.

Результаты позволяют оценить как более перспективную для изучения мазевую композицию с аминексилом и аргановым маслом на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля.

Установлено, что значение «механической стабильности» крема с аминексилом и аргановым маслом на данном носителе составляет 1,53, что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиции, обеспечивающие полное восстановление ее структуры после приложенных усилий, часто возникающих во время технологического процесса изготовления мягких лекарственных форм [16,17].

Значения коэффициентов динамического течения мази ($Kd_1 = 32,0\%$; $Kd_2 = 72,0\%$) количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на кожные покровы волосистой части головы или во время технологических операций изготовления.

Реограмма течения носителя мази с аминексилом и маслом аргановым представлена на рис. 3.

Незначительное различие значений «механической стабильности» мази с аминексилом и аргановым маслом для наружного применения (1,53) и ее натрий-карбокси-

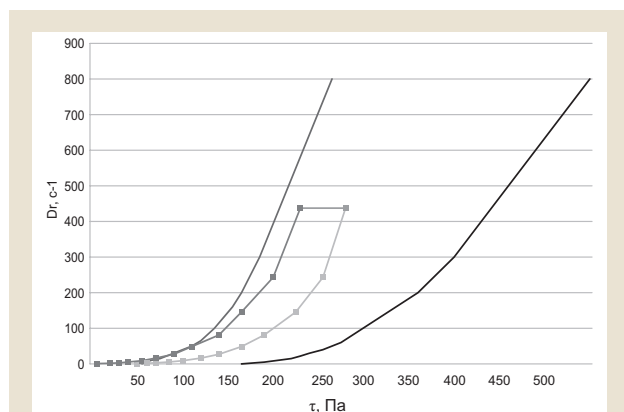


Рис. 3. Реограмма течения носителя мази с аминексиллом и аргановым маслом для наружного применения на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля № 1.

метилцеллюлозного носителя (1,38) свидетельствует об отсутствии взаимодействия между активными фармацевтическими ингредиентами и компонентами основы исследуемой мягкой лекарственной формы для наружного применения.

Выводы

1. При помощи ротационного вискозиметра «Реотест 2» проведены исследования консистентных свойств мазевых композиций с аминексиллом и аргановым маслом для терапии и профилактики алопеции на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля и полиэтиленоксидном носителе, отобранных в результате комплексных физико-химических, фармако-технологических и биофармацевтических исследований.

2. Консистентные свойства мазевой композиции на натрий-карбоксиметилцеллюлозной основе находится в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение «механической стабильности» (1,53) характеризует систему как исключительно тиксотропную, обеспечивающую восстанавливаемость систем после нагрузок и позволяет прогнозировать стабильность реологических свойств при длительном хранении.

Нахождение реограммы мази с аминексиллом и аргановым маслом на полиэтиленоксидной основе практически вне реологического оптимума консистенции мазей в совокупности с неустойчивостью композиции к интенсивному механическому воздействию указывают на нецелесообразность дальнейшего изучения данной рецептуры мягкой лекарственной формы для наружного применения.

3. Значения коэффициентов динамического течения трихологической мягкой лекарственной формы для наружного применения на натрий-карбоксиметилцеллюлозной основе количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения системы во время нанесения на кожные покровы или во время технологических операций изготовления.

4. Сравнительный анализ значений «механической стабильности» мази с аминексиллом и аргановым маслом для наружного применения и ее основы позволяет прогнозировать отсутствие взаимодействия между действующими веществами и гидрофильным натрий-карбоксиметилцеллюлозным носителем данной композиции.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Жамали Карим, аспирант каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лисянская А. П., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Жамали Карим, аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Лисяньська А. П., канд. фарм. наук, старший викладач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Zhamaly Karym, Aspirant of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshch V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lysianska A. P., PhD, Senior Lecturer of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основах / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.И. Булгакова и др. // Медицинский альманах. – 2013. – №2(26). – С. 194–197.
- [2] Яремчук А.А. Обоснование состава многокомпонентной мази для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса / А.А. Яремчук, О.М. Хишова, Н.П. Половко // Вестник фармаци. – 2012. – №3(57). – С. 39–46.
- [3] Ковалев В.В. Изучение реологических свойств мази с сухим экстрактом листьев тополя китайского / В.В. Ковалев, Т.Г. Ярных, В.Н. Ковалев // Вестник фармаци. – 2016. – №1(71). – С. 15–20.
- [4] Исследование реологических свойств мягкой назальной лекарственной формы дилтиазема / В.В. Гладышев, Л.К. Кучина, Б.С. Бурлака, И.А. Бирюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №1(11). – С. 69–72.
- [5] Романіна Д.М. Вивчення реологічних властивостей м'якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування / Д.М. Романіна, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №1. – С. 39–44.
- [6] Дьячкова Л.В. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ / Л.В. Дьячкова, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев // Вестник фармаци. – 2012. – №3(57). – С. 23–28.
- [7] Смелова Н.Н. Использование реологических показателей с целью обеспечения качества мазей / Н.Н. Смелова, В.В. Ковалев, Т.Г. Ярных // Управління якістю в фармації. Мат. VIII наук.-практ. конф. (м. Харків, 23 травня 2014 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2014. – С. 130.
- [8] Жамали К. Изучение интенсивности высвобождения аминексила из мазевых основ / К. Жамали, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская // Рецепт. – 2018. – №2(22). – С. 33–37.
- [9] Жамали К. Изучение фармако-технологических характеристик аминексила / К. Жамали, С.А. Гладышева // Сучасні аспекти медицини і фармації : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. мол. учених та студ. з міжнарод. участю. – Запоріжжя, 2016. – С. 231–232.

- [10] Жамали К. О перспективности использования мягких лекарственных форм аминексила в терапии и профилактике алопеции / К. Жамали С.А. Гладышева // Актуальні питання косметології та дерматології : матеріали XI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. Участь (27–28 квітня 2017 р.). – Запоріжжя, 2017. – С. 31.
- [11] Изучение консистентных свойств гелеобразного шампуня с миноксидилом / И.В. Гнітько, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.А. Бирюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №1(20). – С. 43–47.
- [12] Гнітько І.В. Вивчення структурно-механічних властивостей крему з міноксидилом / І.В. Гнітько, Г.П. Лисянська, С.А. Гладышева // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №3–4. – С. 55–59.
- [13] Nagornaya N.A. Study of consistent properties of vinpocetine intranasal dosage form / N.A. Nagornaya, V.V. Gladyshev, B.S. Burlaka // Запорозький медичинський журнал. – 2014. – №5(86). – С. 97–100.
- [14] Изучение консистентных свойств инстилляционного линимента-геля для терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.В. Куринной, А.А. Рыжов, В.В. Гладышев, В.П. Соловьева // Запорозький медичинський журнал. – 2012. – №6(75). – С. 66–67.
- [15] Пантюхин А.В. Реологические модели упруго-вязких лекарственных форм / А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1. – С. 1–7.
- [16] Некоторые вопросы реологии мягких лекарственных форм / Р.С. Корытнюк, Г.В. Загорий, В.А. Тарасенко и др. // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2012. – №21(4). – С. 430–437.
- [17] Изучение реологических свойств назальной лекарственной формы каптоприла / Алмохамад Жумаа Абдуллах, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, Н.Н. Малецкий // Запорозький медичинський журнал. – 2013. – №6(81). – С. 78–80.
- References**
- [1] Shikova, Yu. V., Likhoded, V. A., Bulgakova, A. I., Likhoded, A. V., Epifanova, A. V., Petrova, V. V., & Yunicheva, E. F. (2013). Sravnitel'noe izuchenie reologicheskikh svoystv mazi na e'mul'sionnoj i gelevoj osnovakh [The comparative examination of rheologic properties of ointment on emulsion and gel bases]. *Medicinskij al'manakh*, 2(26), 194–197. [in Russian].
- [2] Yaremchuk, A. A., Khishova, O. M., & Polovko, N. P. (2012). Obosnovanie sostava mnogokomponentnoj mazi dlia lecheniya gnojnykh ran v pervoj faze ranevogo processa [The motivation of the composition of the multicomponent ointment for treatment of the festering wounds in the first phase of wound process]. *Vestnik Farmacii*, 3(57), 39–46. [in Russian].
- [3] Kovalev, V. V., Yarnykh, T. G., & Kovalev, V. N. (2016). Izuchenie reologicheskikh svoystv mazi s sukhim e'kstraktom list'ev topolya kitajskogo [Rheological properties study of the ointment with a thick extract of chinese poplar leaves]. *Vestnik Farmacii*, 1(71), 15–20. [in Russian].
- [4] Gladyshev, V. V., Kuchina, G. K., Burlaka, B. S., & Biruk, I. A. (2013). Issledovanie reologicheskikh svoystv myagkoj nazal'noj lekarstvennoj formy diltiazema [Research of rheological properties softnasal medicinal form of diltiazem]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(11), 69–72. [in Russian].
- [5] Romanina, D. M., Gladyshev, V. V., & Burlaka, B. S. (2016). Vyvchennia reolohichnykh vlastyvostei m'iakoi likarskoi formy prazikvantelu dlia zovnishnoho zastosuvannia [Study of the rheological characteristics of the praziquantel semisolid dosage form for external use]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 39–44. [in Ukrainian].
- [6] D'achkova, L. V., Trukhacheva, T. V., & Zhebentyaev, A. I. (2012). Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh svoystv mazyevykh osnov [Study of structural-mechanical properties of ointment bases]. *Vestnik Farmacii*, 3(57), 23–28. [in Russian].
- [7] Smelova, N. N., & Kovalev, V. V., & Yarnykh, T. G. (2014). Ispol'zovanie reologicheskikh pokazatelej s cel'yu obespecheniya kachestva mazej [Use of rheological indexes with the purpose of providing of quality of ointments]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii* Proceedings of the 8th of the Scientific and Practical Conference, (p. 130). Kharkiv. [in Russian].
- [8] Zhamali, K., Gladyshev, V. V., & Lisyanskaya, A. P. (2018). Izuchenie intensivnosti vysvobodneniya amineksila iz mazyevykh osnov [Study of intensity of aminexil releasing from the ointment bases]. *Recept*, 2(22), 33–37. [in Russian].
- [9] Zhamali, K., & Gladysheva, S. A. (2016). Izuchenie farmakotekhnologicheskikh kharakteristik amineksila [Study of pharmacotechnological descriptions of aminexil]. *Suchasni aspekty medytsyny i farmatsii* Abstracts of Papers of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of young scientists and to the students with international participation, (p. 231–232). Zaporizhzhia: ZDMU. [in Russian].
- [10] Zhamali, K., & Gladysheva, S. A. (2017). O perspektivnosti ispol'zovaniya myagkikh lekarstvennykh form amineksila v terapii i profilaktike alopetsii [About perspective of the use of soft medicinal forms of aminexil in therapy and prophylaxis of defluxion]. *Aktualni pytannia kosmetologii ta dermatologii* Proceedings of the 9th All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with international participation, (pp. 31). Zaporizhzhia: ZDMU. [in Russian].
- [11] Gnitko, I. V., Gladyshev, V. V., Lisyanskaya, A. P., & Biriuk, I. A. (2016). Izuchenie konsistentnykh svoystv geleobraznogo shampunya s minoksidilom [The study of consistent properties of gelatinous shampoo with minoxidil]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(20), 43–47. [in Russian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.62014.
- [12] Gnitko, I. V., Lisyanskaya, A. P., & Gladysheva, S. A. (2016). Vyvchennia strukturno-mekhanichnykh vlastyvostei kremu z minoksydilom [Study of the structural-mechanical properties of cream with minoxidil]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3–4, 55–59. [in Ukrainian].
- [13] Nagornaya, N. A., Gladyshev, V. V., & Burlaka, B. S. (2014). Study of consistent properties of vinpocetine intranasal dosage form. *Zaporozhye medical journal*, 5(86), 97–100. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.29149>.
- [14] Kurinnoj, A. V., Ryzhov, A. A., Gladyshev, V. V., & Solov'eva, V. P. (2012). Izuchenie konsistentnykh svoystv instillyacionnogo linimenta-gelya dlya terapii gnojno-vospalitel'nykh zabolevanij chelyustno-licevoj oblasti [Study of consistent properties instillations liniment-gel for therapy of festering-inflammatory diseases to maxillufacial area]. *Zaporozhye medical journal*, 6(75), 66–67. [in Russian].
- [15] Pantyukhin, A. V., & Krasnyuk, I. I. (2013). Reologicheskie modeli uprugovo-vyazkikh lekarstvennykh form [Rheological models in elastic and viscous medicinal forms]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 1, 1–7. [in Russian].
- [16] Korytнюк, Р. С., Загорий, Г. В., Тарасенко, В. А., & Chinamere, U. (2012). Nekotorye voprosy reologii myagkikh lekarstvennykh form [Some questions of rheological of soft medicinal forms]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO im. Shchupyka*, 4(21), 430–437. [in Russian].
- [17] Almochamad Gumaa Abdullax, Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Maleckiy, N. N. (2013). Izuchenie reologicheskikh svoystv nazal'noj lekarstvennoj formy kaptopriila [Study of reological properties of captopril nasal dosage form]. *Zaporozhye medical journal*, 6(81), 78–80. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.6.20952>.



Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту

О. А. Рухмакова, І. А. Карпенко, Т. Г. Ярних

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Мета роботи – експериментально обґрунтувати склад основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

Матеріали та методи. Для вибору структуроутворювального компонента у складі гелевої основи досліджували можливість використання як гелеутворювача натрій карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, суміші поліетиленоксидів ПЕО-4000 та ПЕО-400, карбополу 934 Р, гідроксиетилцелюлози, ксантану й натрію альгінату. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін. Для забезпечення помірної осмотичної активності, запобігання пересушуванню та подразненню шкіри до складу носія гелю введено гідрофільний неводний розчинник – пропіленгліколь. Органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні показники модельних зразків назального гелю визначали за методиками Державної Фармакопеї України. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою програми Statistica 6.0.

Результати. Вибір оптимального гелеутворювача виконали, враховуючи дослідження з вивчення органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних показників модельних зразків гелю. У результаті експерименту як гелеутворювач обрали карбопол 934 Р. Оптимальну концентрацію гелеутворювача та нейтралізувального агента в складі гелевих носіїв встановлювали на підставі вивчення рН модельних зразків гелю. Найбільш наближене до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа мав зразок із вмістом карбополу 934 Р у концентрації 1,5 % та триетаноламіну в концентрації 1,5 %; він же характеризувався найбільш задовільними реопараметрами. Вибір оптимальної кількості пропіленгліколю у складі основи гелю здійснено на підставі вивчення осмотичної активності зразків. Оптимальною визначено його концентрацію в 10 %. Етанол (96 %) у складі гелевої основи використали як розчинник ефірних олій, що входять до складу назального гелю в концентрації 3 %.

Висновки. На підставі органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних досліджень експериментально обґрунтовано склад основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

Экспериментальное обоснование состава основы назального геля для лечения вирусного ринита

О. А. Рухмакова, И. А. Карпенко, Т. Г. Ярных

Цель работы – экспериментально обосновать состав основы назального геля для лечения вирусного ринита.

Материалы и методы. Для выбора структурообразующего компонента в составе гелевой основы исследовали возможность использования в качестве гелеобразователя натрий карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, смеси полиэтиленоксидов ПЭО-4000 и ПЭО-400, карбопола 934 Р, гидроксипропилцеллюлозы, ксантана и натрия альгината. Для нейтрализации водных дисперсий карбопола использовали растворы аммиака, едкого натра и триэтанолламин. Для обеспечения умеренной осмотической активности, предотвращения пересушивания и раздражения кожи в состав носителя геля введен гидрофильный неводный растворитель – пропиленгликоль. Органолептические, физико-химические, структурно-механические и биофармацевтические показатели модельных образцов назального геля определяли по методикам Государственной Фармакопеи Украины. Статистическую обработку результатов провели с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Выбор оптимального гелеобразователя провели на основании исследований по изучению органолептических, физико-химических, структурно-механических и биофармацевтических показателей модельных образцов геля. В результате эксперимента в качестве гелеобразователя выбран карбопол 934 Р. Оптимальную концентрацию гелеобразователя и нейтрализующего агента в составе гелевых носителей устанавливали на основании изучения рН модельных образцов основ. Наиболее приближенное значение рН к значению рН слизистой оболочки полости носа имел образец с содержанием карбопола 934 Р в концентрации 1,5 % и триэтанолламина в концентрации 1,5 %; он же обладал наиболее удовлетворительными реопараметрами. Выбор оптимального количества пропиленгликоля в составе основы геля осуществлен на основании изучения осмотической активности образцов. Оптимальной определена его концентрация в 10 %. Этанол (96 %) в составе гелевой основы использован в качестве растворителя эфирных масел, входящих в состав назального геля в концентрации 3 %.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145211>

УДК: 616.211-002.1: 615.454.122:615.012
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145211

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 276–280

Ключові слова: вірусний риніт, назальний гель, основний склад, обґрунтування.

E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com

Надійшла до редакції: 29.05.2018 // Після доопрацювання: 18.06.2018 // Прийнято до друку: 20.06.2018

Выводы. На основании органолептических, физико-химических, структурно-механических и биофармацевтических исследований экспериментально обоснован состав основы назального геля для лечения вирусного ринита.

Ключевые слова: вирусный ринит, назальный гель, основной состав, обоснование.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 276–280

Experimental substantiation of the base of the nasal gel for viral rhinitis treatment

O. A. Rukhmakova, I. A. Karpenko, T. H. Yarnykh

Purpose of the study. Experimentally substantiate the composition of the nasal gel's base for the viral rhinitis treatment.

Materials and methods. In order to select structure-forming component in the gel base, the authors investigated the possibility of using sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, PEO-4000 and PEO-400, carbopol 934 P, hydroxyethylcellulose, xanthan, and sodium alginate as a gelling agent. Solutions of ammonia, sodium hydroxide and triethanolamine were used to neutralize aqueous dispersions of carbopol. To ensure moderate osmotic activity, to prevent drying and irritation of the skin, a hydrophilic non-aqueous solvent, propylene glycol, is incorporated into the gel base. Organoleptic, physical, chemical, structural-mechanical and biopharmaceutical parameters of model samples of nasal gel were determined by the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Statistical processing of the results was carried out with the help of the program Statistica 6.0.

Results. The choice of the optimal gelling agent was carried out based on the studies of organoleptic, physical, chemical, structural-mechanical and biopharmaceutical indices of model samples of the gel. The authors selected carbopol 934 P as the gelling agent. The optimum concentration of the selected gelling agent and the neutralizing agent in the composition of the gel base was established basing on the study of the pH of the model base samples. The sample with the content of carbopol 934 P at a concentration of 1.5 % and triethanolamine at a concentration of 1.5 % was closest to the normal pH of the mucous membrane of the nasal cavity; it also possessed the most satisfactory rheological parameters. The choice of the optimum amount of propylene glycol in the gel base is based on the study of the osmotic activity of the samples. The optimum concentration is 10 %. Ethanol (96 %) in the gel base was used as a solvent for essential oils that are the part of the nasal gel at a concentration of 3 %.

Conclusions. Based on the conducted organoleptic, physical, chemical, structural-mechanical and biopharmaceutical studies, the composition of the nasal gel's base for the viral rhinitis treatment was experimentally substantiated.

Key words: rhinitis, base composition, solutions.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 276–280

Одним із найпоширеніших видів риніту є вірусний, розвиток якого викликають різноманітні вірусні агенти. Вони активізуються внаслідок переохолодження, а також на тлі загального ослаблення організму. Найбільш часто вірусний риніт виникає в осінньо-зимовий період [1]. Ця патологія має три стадії розвитку: 1) рефлекторна – початкова, яка триває кілька годин і характеризується свербінням, частими чханнями, закладеністю носа; 2) катаральна – супроводжується почервонінням носа та рясними виділеннями; 3) стадія відновлення нормального функціонування дихальних шляхів [2].

Лікування вірусного риніту має відбуватися за двома напрямками – пригнічення симптоматики та знищення вірусу. В іншому випадку гостра форма захворювання може перейти в хронічну.

Нині у терапії ринітів все більше уваги приділяють використанню назальних гелів, оскільки вони не тільки чинять необхідну антисептичну, протизапальну, судинозвужувальну та інші види фармакологічної активності, але й ефективно зволожують слизову оболонку порожнини носа, володіють пролонгованою дією, зручні у використанні [3].

Серед асортименту наявних на фармацевтичному ринку України назальних гелів, на жаль, не зареєстровано жодного лікарського препарату з противірусною дією. Тому основним завданням наших досліджень є створення назального гелю на основі природної рослинної сировини

з противірусною (щодо аденовірусу) й антибактеріальною дією для лікування вірусного риніту.

Відомо, що кожний лікарський препарат має відповідну призначенню лікарську форму, що являє собою своєрідну композицію з активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та декількох допоміжних речовин. Останні не тільки допомагають надати препарату потрібної лікарської форми, комплекс необхідних фізико-хімічних властивостей для правильного розподілу в організмі, але й можуть підсилювати дію АФІ лікарського препарату або полегшувати його побічні ефекти. Саме тому до вибору допоміжних речовин (основи лікарського препарату) потрібно братися особливо ретельно [4,5].

Мета роботи

Експериментальне обґрунтування складу основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

Матеріали і методи дослідження

Під час створення назального гелю на основі природної рослинної сировини з противірусною (щодо аденовірусу) й антибактеріальною дією для лікування вірусного риніту як АФІ використовували сухий екстракт солодкового кореня та ефірні олії евкалипту прутноподібного й сосни сибірської [8].

Назальний гель готували при кімнатній температурі за загальноприйнятими правилами. З огляду на фізико-хімічні

властивості АФІ, як-от розчинність, сухий екстракт солодкового кореня вводили до складу гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії у вигляді розчину в етанолі (96 %).

Розроблення складу носія гелю здійснювали з урахуванням таких вимог до гелевих основ: однорідність; рН, близьке до рН слизової оболонки порожнини носа; відсутність мікробного забруднення; стабільність протягом всього терміну зберігання; зручне нанесення та приємний запах.

Для вибору структуроутворювального компонента у складі гелевої основи досліджували можливість використання як гелеутворювачів натрій карбоксиметилцелюлози (НаКМЦ), метилцелюлози, суміші поліетиленоксидів ПЕО-4000 і ПЕО-400, карбополу 934 Р, гідроксипропілцелюлози (ГЕЦ), ксантану та натрію альгінату. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін.

Органолептичні, фізико-хімічні, структурно-механічні та біофармацевтичні показники модельних зразків визначали за методиками ДФУ.

Опис. Контролювали зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків (колір, запах, консистенцію тощо). Досліджувані зразки контролювали на наявність згріклого запаху, а також ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коалесценція, коагуляція, розшарування).

Визначення однорідності виконали за методикою ДФУ 1.0, С. 511.

Визначення колоїдної стабільності. Для проведення тесту використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 °С до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню. Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9,0 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок із препаратом не відрізнялись більше ніж на 0,02 г) і зважували з точністю до 0,01 г.

Потім пробірки поміщали на водяну баню при температурі 42,5 ± 2,5 °С на 20 хв, після чого насухо витирали з зовнішнього боку, розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хв зі швидкістю 6000 об/хв. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування у пробірках не спостерігали розшарування.

Якщо хоча б в одній із пробірок визначили розшарування зразка або випадіння осаду, аналіз робили повторно з новими порціями гелевої основи. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Визначення термостабільності. Для визначення брали 5–6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8–10 мл досліджуваних зразків і поміщали в термостат із температурою 40–42 °С на 1 тиждень, потім – у холодильник із температурою 10–12 °С на 1 тиждень, після чого витримували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально за відсутністю розшарування.

Визначення рН. Значення рН встановлювали з використанням методу екстракції: 1,0 г гелю вміщували в конічну колбу місткістю 150 мл, додавали 100 мл води, перемішували протягом 10 хв за допомогою скляної палички.

Отриманий розчин фільтрували крізь фільтр «синя стрічка», перші порції фільтрату відбракували. Визначали рН водного витягу за методикою, що описана у ДФУ, п. 2.2.3 «Потенціометричне визначення рН».

Значення механічної стабільності, яке визначається як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ^1) до величини межі міцності після її руйнування (τ^2), визначали за формулою:

$$MC = \frac{\tau_1}{\tau_2},$$

Значення коефіцієнтів динамічного розрідження розраховували за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100 \%}{\eta_{18,6}},$$

$\eta_{18,6}$ – в'язкість гелевої основи при швидкості зсуву 18,6 с⁻¹,

$\eta_{93,0}$ – в'язкість гелевої основи при швидкості зсуву 93,0 с⁻¹.

Вивільнення АФІ вивчали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану в дослідах *in vitro*. Дослідження виконали при температурі 37,0 ± 0,5 °С. Діалізічним середовищем була вода Р. Термостатування здійснювали в ультратермостаті ТС-16А (ФРН) із точністю ±0,1 °С. Температуру вимірювали лабораторним термометром із ціною поділки 0,1 °С.

Результати та їх обговорення

За результатами вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних зразків гелю з різними гелеутворювачами з наступних досліджень виключили зразки з вмістом ГЕЦ і ксантану.

Як показало вивчення стабільності у процесі зберігання, через 2 міс. спостерігали руйнування гелевої структури у зразках на основі ГЕЦ. Модельні зразки основ із ксантаном не відповідали заданим реопараметрам, якими мають характеризуватися гелі. Носії на основі НаКМЦ зазнавали висихання у процесі зберігання. Основи з сумішшю ПЕО мали високу осмотичну активність, що може призводити до пересушування слизової оболонки порожнини носа [6].

Отже, надалі вибір оптимального гелеутворювача виконували з переліку: карбопол 934 Р, метилцелюлоза та натрію альгінат, враховуючи дослідження з вивчення фізико-хімічної стабільності модельних зразків (табл. 1).

У результаті досліджень встановили, що модельні зразки гелів на основах № 3, № 6 і № 9 мають занадто щільну консистенцію. Зробили висновок про велику кількість гелеутворювача у складі основи.

Щодо модельних зразків на основах № 1, № 2, № 7 і № 8 виявили, що вони як після приготування, так і після витримання протягом 30 днів при температурах 5 °С, 20 °С, 40 °С, а також після 5 циклів заморожування / відтавання (інтервал температур – від -10 °С до +45 °С) були стабільними.

Модельні зразки гелів на основах № 4 і № 5 не витримували тестів на колоїдну та термостабільність.

Таблиця 1. Склад модельних зразків гелевих основ (%)

№ з/п	Карбопол 934 Р	Метилцелюлоза	Натрію альгінат	Триетаноламін	Пропіленгліколь	Етанол (96 %)	Вода очищена
1	1,0	–	–	1,0	10,0	3,0	до 100,0
2	1,5	–	–	1,5	10,0	3,0	до 100,0
3	2,0	–	–	2,0	10,0	3,0	до 100,0
4	–	3,0	–	–	–	–	до 100,0
5	–	5,0	–	–	–	–	до 100,0
6	–	8,0	–	–	–	–	до 100,0
7	–	–	5,0	–	–	3,0	до 100,0
8	–	–	7,0	–	–	3,0	до 100,0
9	–	–	10,0	–	–	3,0	до 100,0

Таблиця 2. Структурно-механічні характеристики модельних зразків гелів на основах № 1, № 2, № 7 і № 8

Модельний зразок	Структурно-механічні параметри	
	Механічна стабільність	Коефіцієнт динамічного розрідження, %
№ 1	1,08	70,8
№ 2	1,04	71,5
№ 7	1,27	66,3
№ 8	1,31	64,9



Рис. 1. Кінетика вивільнення ГК екстракту солодкового кореня з модельних зразків гелів на основах № 1, № 2, № 7 і № 8.

Тому для наступного вивчення обрали гелеві системи № 1, № 2, № 7 і № 8. Дослідили структурно-механічні й біофармацевтичні характеристики цих зразків, результати наведені у таблиці 2 і на рис. 1.

За даними, що наведені в таблиці 2, показники механічної стабільності модельних зразків на основах № 1 і № 2 свідчать про незначний ступінь руйнування структурного каркаса гелевих систем. Коефіцієнти динамічного розрідження зразків цих складів перевищують аналогічні коефіцієнти зразків складів № 7 і № 8, що свідчить про можливість їх якіснішого нанесення при механічному розтиранні, краще розрідження в режимі перемішування, якісніше диспергування внесених в основу лікарських речовин і легше заповнення туб.

Вивчаючи вивільнення АФІ (гліциризинової кислоти (ГК) екстракту солодкового кореня) із досліджуваних модельних зразків, встановили: найповніше вивільнення ГК забезпечують носії № 1 і № 2. Допоміжні речовини в їхньому складі забезпечують пролонговане вивільнення ГК екстракту солодкового кореня на рівні 85–90 % у досліджуваній лікарській формі (рис. 1).

Вивільнення ГК із модельних зразків на основах № 7 і № 8 відбувалось менш повно та становило 70 % і 65 % відповідно. Крім того, модельні зразки на основах № 7 і № 8 при зберіганні протягом 30 діб виявились нестабільними. На 15 день зберігання визначили появу чорного нальоту, що свідчить про мікробіологічну забрудненість розроблених зразків.

Саме тому для наступних експериментальних досліджень обрали модельні зразки на основах № 1 і № 2. Наступний етап – вибір вмісту нейтралізувального агента у складі. Для нейтралізації водних дисперсій карбополу використовували розчини аміаку, натрію гідроксиду та триетаноламін. Протягом експерименту оцінювали зовнішній вигляд і колір модельних зразків.

Зразки з розчинами аміаку та натрію гідроксиду темніли, при використанні аміаку спостерігали випадіння кристалів. Тому надалі використовували триетаноламін, який протягом експерименту не змінював фізико-хімічні властивості досліджуваних зразків.

Оптимальну концентрацію гелеутворювача та нейтралізувального агента у складі модельних зразків встановлювали на підставі вивчення рН (табл. 3).

За даними таблиці 3, модельний зразок № 2 має значення рН, що найближче до нормального значення рН слизової оболонки порожнини носа – 5,5–6,5.

Крім того, реологічні дослідження показали: при концентрації карбополу в основі 1,5 % (зразок № 2) гелеутворення відбувалося ефективніше. Зразок № 1 характеризувався менш виразними тиксотропними властивостями [6].

Наступний етап роботи – вибір оптимальної концентрації пропіленгліколю у складі гелевої основи для забезпечення помірно осмотичної активності, запобігання пересушуванню та подразненню шкіри.

Крім того, позитивним моментом введення у склад гелевих носіїв гідрофільних неводних розчинників є за-

Таблиця 3. Результати вивчення рН зразків гелевих основ № 1 та № 2

Моделльний зразок	Склад основи	Значення рН
№ 1	Карбопол 934 Р – 1,0 Триетаноламін – 1,0 Пропіленгліколь – 10,0 Етанол (96 %) – 3,0 Вода очищена до 100,0	5,40 ± 0,05
№ 2	Карбопол 934 Р – 1,5 Триетаноламін – 1,5 Пропіленгліколь – 10,0 Етанол (96 %) – 3,0 Вода очищена до 100,0	6,20 ± 0,05

безпечення стабільності складу протягом технологічного процесу.

За даними попередніх власних експериментальних досліджень, а також за відомостями фахової літератури, оптимальною концентрацією пропіленгліколю у складі назальних гелів є 10 % [7].

Етанол (96 %) у складі гелевого носія використано як розчинник ефірних олій, що входять до складу назального гелю в концентрації 3 % [8].

На підставі здійснених досліджень для наступного вивчення ми обрали гелеву систему такого складу: карбопол 934 Р – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; етанол (96 %) – 3 %; вода очищена – до 100 %.

Висновки

1. У результаті органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних досліджень експериментально обґрунтовано склад основи назального гелю для лікування вірусного риніту.

2. Встановлено раціональні концентрації допоміжних речовин в її складі: карбопол 934 Р – 1,5 %; триетаноламін – 1,5 %; пропіленгліколь – 10 %; етанол (96 %) – 3 %; вода очищена – до 100 %.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Рухмакова О. А., д-р фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0002-8573-8965.

Карпенко І. А., аспірант каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Ярних Т. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0001-8496-1578.

Сведения об авторах:

Рухмакова О. А., д-р фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина. Карпенко И. А., аспирант каф. технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

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

Information about authors:

Rukhmakova O. A., Dr.hab., Associate Professor, Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Karpenko I. A., Aspirant of the Drugs Technology Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

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

Список літератури

- [1] Левицька С.А. Патолофізіологічне значення хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів в розвитку частих рецидивів респіраторних вірусних інфекцій у дітей / С.А. Левицька, А.І. Гоженко, В.В. Буяло // Актуальні проблеми транспортної медицини : навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2014. – №1(35). – С. 145–148.
- [2] Fasano M.B. Combined airways: impact of upper airway on lower airway / M.B. Fasano // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2010. – Vol. 18. – №1. – P. 15–20.
- [3] Kilgore D. Common respiratory diseases / D. Kilgore, W. Najm // *Prim. Care.* – 2010. – Vol. 37. – Issue 2. – P. 297–324.
- [4] Singh S. Intranasal thermo reversible mucoadhesive gels: a review / S. Singh // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 2. – Issue 3. – P. 548–556.
- [5] Carvalho F.C. Rheological, mechanical and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery system / F.C. Carvalho, G. Calixto // *Drug. Dev. Ind. Pharm.* – 2013. – Vol. 39. – Issue 11. – P. 1750–1757.
- [6] Карпенко І.А. Обґрунтування концентрації гелеутворювача у складі назального гелю протівірусної дії / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова // *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць.* – Х. : Вид-во НФаУ, 2017. – С. 95–97.
- [7] Карпенко І.А. Обґрунтування введення пропіленгліколю до складу назального гелю «Фіторин-плюс» / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова, Т.Г. Ярних // *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави : матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса 19–20 січня 2018 р.)*. – Одеса : Південна фундація медицини, 2018. – С. 15–16.
- [8] Карпенко І.А. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» / І.А. Карпенко, О.А. Рухмакова, Т.Г. Ярних // *Фармацевтичний часопис.* – 2018. – №1. – С. 29–33.

References

- [1] Levytska, S. A., Gozenko, A. I., & Buyalo, V. V. (2014). Patofiziologichne znachennia khronichnykh zakhvoriuvan verkhnikh i nyzhnikh dykhalnykh shliakhiv v rozvytku chastykh retsydyviv respiratormykh virusnykh infektsii u ditei [The pathophysiology meaning of the chronic diseases of upper and lower respiratory airways in development of recurrent respiratory infections in children]. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny: navkolyshnie seredovyshe; profesiine zdorov'ia; patolohiia*, 1(35), 145–148 [in Ukrainian].
- [2] Fasano, M. B. (2010). Combined airways: impact of upper airway on lower airway. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.*, 18(1), 15–20. doi: 10.1097/MOO.0b013e328334aa0e.
- [3] Kilgore, D., & Najm, W. (2010). Common respiratory diseases. *Prim. Care.*, 37(2), 297–324. doi: 10.1016/j.pop.2010.02.007.
- [4] Singh, S. (2012). Intranasal thermo reversible mucoadhesive gels: a review. *Int. J. Pharm.*, 2(3), 548–556.
- [5] Carvalho, F. C., Calixto, G., Hatakeyama, I. N., Luz, G. M., Gremião, M. P., & Chorilli, M. (2013). Rheological, mechanical and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery system. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 39(11), 1750–1757. doi: 10.3109/03639045.2012.734510.
- [6] Karpenko, I. A., & Rukhmakova, O. A. (2017). Obgruntuvannia konsentratsii heleutvoriuvacha u skladi nazalnoho heliu protyvirusnoi dii [Substantiation of gelling agent concentration in nasal gel of antiviral activity]. *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnolohii i biotekhnolohii* (p. 95–97). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [7] Karpenko, I. A., Rukhmakova, O. A., & Yarnykh, T. G. (2018). Obgruntuvannia vvedennia propilenhlikoliu do skladi nazalnoho heliu «Fityryn-plus» [The substantiation of the introduction of propylene glycol into the nasal gel "Phytoryn-plus"]. *Zabezpechennia zdorov'ia natsii ta zdorov'ia osobystosti yak priorytetna funktsiia derzhavy*. (p. 15–16). Odesa [in Ukrainian].
- [8] Karpenko, I. A., Yarnykh, T. G., & Rukhmakova, O. A. (2018). Eksperymentalne obgruntuvannia skladi nazalnoho heliu pid umovnoiu nazvoiu «Fityryn-plus» [Experimental justification of the nasal gel's composition under the conventional name "Phytoryn-plus"]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 29–33 [in Ukrainian]. doi: 10.11603/2312-0967.2018.1.8604.



Изучение структурно-механических свойств суппозиториев с клопидогрелем

Е. А. Редькина, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель. Альтернативой пероральному использованию клопидогреля является ректальный путь его введения, позволяющий за счет повышения биодоступности лекарственного вещества понизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента. На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных исследований предложена ректальная лекарственная форма клопидогреля – суппозитории, содержащие 0,075 г лекарственного вещества на гидрофильной основе с добавлением 2 % твина-80.

Цель работы – изучение структурно-механических свойств ректальной лекарственной формы клопидогреля в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозиториев.

Материалы и методы. Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с клопидогрелем проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37 °С и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы.

Результаты. Свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Выводы. Проведено изучение консистентных свойств суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2 % твина-80 при температуре человеческого тела. Установлено, что она представляет собой структурированную систему с выраженными тиксотропными свойствами, в которой происходит равномерное распределение биологически активных и вспомогательных веществ как в момент изготовления, так при применении и длительном хранении. Выявлено, что повышение температуры суппозиторной массы до 50 °С не приводит к существенному изменению ее структурно-механических свойств и превращению в ньютоновскую систему. С учетом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления ректальных суппозиториев с клопидогрелем на гидрофильной основе (процессы смешивания, гомогенизация, розлив в формы) в пределах 50–55 °С создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса и тиксотропность суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв із клопідогрелем

Є. А. Редькіна, В. В. Гладишев, Б. С. Бурлака

Протягом останніх років провідне місце серед препаратів із механізмом тромбоцитарної антиагрегації посідає клопідогрель. Альтернатива пероральному використанню клопідогрелю – ректальний шлях його введення, що дає змогу шляхом підвищення біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта та мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій із боку організму пацієнта. На кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних досліджень запропонована ректальна лікарська форма клопідогрелю – супозиторії, що містять 0,075 г лікарської речовини на гідрофільній основі з додаванням 2 % твіну-80.

Мета роботи – вивчення структурно-механічних властивостей ректальної лікарської форми клопідогрелю залежно від температури технологічного процесу виробництва супозиторіїв.

Матеріали та методи. Вивчення структурно-механічних характеристик супозиторної маси з клопідогрелем здійснили за допомогою ротационного вискозиметра «Реотест-2» з циліндричним пристроєм при температурі тіла людини 37 °С і температурі проведення технологічного процесу виготовлення лікарської форми.

Результати. Свідчать про наявність структури в системі супозиторної маси, оскільки її гранична напруга зрушення під впливом зростаючих сил деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується.

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145218>

УДК: 615.454.2:615.273Клопид.]011
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145218

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 281–285

Ключевые слова: клопидогрель, суппозитории, тиксотропность, фармацевтическая технология.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 03.09.2018 // Після доопрацювання: 10.09.2018 // Прийнято до друку: 13.09.2018

Висновки. Вивчили консистентні властивості супозиторної маси з клопидогрелем на поліетиленоксидній основі з додаванням 2 % твіну-80 при температурі людського тіла. Встановлено, що вона є структурованою системою з вираженими тиксотропними властивостями, в якій відбувається рівномірний розподіл біологічно активних і допоміжних речовин як у момент виготовлення, так при застосуванні і тривалому зберіганні. Виявлено, що підвищення температури супозиторної маси до 50 °С не призводить до істотної зміни її структурно-механічних властивостей і перетворення на ньютонівську систему. З урахуванням даних, що одержали, встановили: температурний режим виготовлення ректальних супозиторіїв із клопидогрелем на гідрофільній основі (процеси змішування, гомогенізація, розлив у форми) в межах 50–55 °С створює достатню плинність маси для безперешкодного проведення технологічного процесу й тиксотропність супозиторної маси, що забезпечує рівномірний розподіл діючих і допоміжних речовин у цій лікарській формі.

Ключові слова: клопидогрель, супозиторії, тиксотропність, фармацевтична технологія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 281–285

The study of structural-mechanical characteristics of suppositories with clopidogrel

Ye. A. Redkina, V. V. Hladyshev, B. S. Burlaka

During last years clopidogrel keeps leading positions among medicines with platelet antiaggregation mechanism. The rectal dosage form with clopidogrel, namely suppository containing 0.075 g of active substance on hydrophilic base with addition of 2 % twin-80 was proposed by the Department of Medicinal Preparations Technology (Zaporizhzhia State Medical University) on the base of complex investigations.

The aim of present work is the study of structural-mechanical characteristics of rectal dosage form with clopidogrel depending on the temperature of technological process of suppository manufacturing.

Materials and methods. The study of structural-mechanical characteristics of suppository mass with clopidogrel was carried out using the rotational viscosimeter "Rheotest 2" with cylinder device at the human body temperature (37 °C) and at temperature of manufacturing technological process.

Results. Results testify presence of structure in suppository mass system, because limit shear stress increases and effective viscosity decreases with deformation speed rising.

Conclusions. Study of consistent characteristics of suppository mass with clopidogrel on polyethylenoxyde base with addition of 2 % twin-80 at the human body temperature was carried out. It was established that it is structural system with expressed thixotropic properties and with the uniform distribution of active substance and excipients both at the moment of manufacturing and during administration or long storage. It was revealed that increasing of temperature of suppository mass to 50 °C doesn't lead to essential modification of its structural-mechanical characteristics and transformation into Newtonian system. Taking obtained results into account it was determined that temperature rate of manufacturing of rectal suppositories with clopidogrel on the hydrophilic base (processes of mixing, homogenization, pouring into forms) within 50–55 °C creates sufficient fluidity of mass for unhampered technological process and thixotropy of suppository mass providing the uniform distribution of active substance and excipients in this dosage form.

Key words: clopidogrel, suppositories, thixotropy, technology pharmaceutical.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 281–285

Атеросклероз – наиболее распространенное хроническое заболевание артерий эластичного (аорта, ее ветви) и мышечно-эластичного (артерии сердца, головного мозга и др.) типа с формированием одиночных и множественных очагов липидных, главным образом холестериновых отложений – атероматозных бляшек на внутренней оболочке артерий. Клиническим проявлением атеросклероза является атеротромбоз, лежащий в основе подавляющего большинства острых поражений коронарных (нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), мозговых (транзиторные ишемические атаки, острый ишемический инсульт) и периферических (острая ишемия конечностей) артерий [1]. Все виды атеротромбоза широко распространены и в настоящее время занимают ведущее место в структуре общей смертности в большинстве развитых стран [2].

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрель. Он относится к фармакологической группе антагонистов аденозиновых рецепторов, подавляющих активацию тромбоцитов путем селектив-

ного связывания АДФ со специфическими рецепторами. Помимо этого, клопидогрель обладает мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты. Также применение клопидогреля приводит к достоверному снижению уровня триглицеридов и оптимизации других показателей липидограммы [3].

На фармацевтическом рынке Украины в настоящее время клопидогрель представлен в форме таблеток, покрытых оболочкой, отечественного и импортного происхождения.

Альтернативой пероральному использованию клопидогреля является ректальный путь его введения, позволяющий за счет повышения биодоступности лекарственного вещества понизить дозу активного фармацевтического ингредиента и минимизировать риски возникновения нежелательных побочных реакций со стороны организма пациента [4].

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании физико-химических, биофармацевтических и микробиологических исследований предложена ректальная

лекарственная форма клопидогреля – суппозитории, содержащие 0,075 г лекарственного вещества на гидрофильной основе с добавлением 2 % поверхностно-активных веществ (твина-80) [5,6]. Препарат предназначен для предотвращения атеротромботических событий у пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, окклюзионной болезнью периферических артерий.

Консистентные свойства суппозиторных масс оказывают непосредственное влияние на технологические параметры процесса изготовления ректальных лекарственных форм. При этом температурный фактор для суппозиториев на липофильных основах является определяющим для начала высвобождения, всасывания лекарственных веществ и степени их биологической доступности [7,8].

Цель работы

Изучение структурно-механических свойств ректальной лекарственной формы клопидогреля в зависимости от температуры технологического процесса производства суппозиториев.

Материалы и методы исследования

Изучение структурно-механических характеристик суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе (смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1) с добавлением 2 % твина-80 проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» с цилиндрическим устройством при температуре тела человека 37 °С и температуре проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы [9].

Для установления консистентных свойств системы навески суппозиторных композиций помещали в измерительное устройство и термостатировали в течение получаса при соответствующих температурах. Затем цилиндр вращали в измерительном устройстве при двенадцати последовательно увеличивающихся скоростях сдвига, регистрируя показатели индикаторного прибора на каждой ступени. Разрушение структуры изучаемой системы проводили путем вращения цилиндра в измерительном устройстве на максимальной скорости в течение 10 минут, после чего, остановив вращение прибора на 10 минут, регистрировали показания индикатора на каждой из двенадцати скоростей сдвига при их уменьшении. На основании полученных результатов рассчитывали величины предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости и строили реограммы течения систем [10].

О степени разрушения структуры исследуемых систем в процессе необратимых деформаций судили по величине «механической стабильности», который вычисляли как отношение предела прочности структуры системы до разрушения к величине предела прочности структуры после разрушения [11].

Результаты и их обсуждение

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с 2 % содержанием твина-80 при температуре 37 °С представлены в *таблице 1*.

Они свидетельствуют о наличии структуры в системе суппозиторной массы, поскольку ее предельное напряжение сдвига под воздействием возрастающих сил деформации увеличивается, а эффективная вязкость уменьшается.

Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем при температуре 37 °С представлена на *рис. 1*.

Анализ реограммы показывает, что имеет место образование восходящей и нисходящей ее ветвями

Таблица 1. Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 37 °С

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с
3	4,02	1,34	1312	524,64	0,40
5,4	5,17	0,96	729	345,55	0,47
9	6,89	0,77	437,4	205,49	0,47
16,2	10,91	0,67	243	121,69	0,50
27	16,65	0,62	145,8	73,47	0,50
48,6	28,70	0,59	81	40,75	0,50
81	58,55	0,72	48,6	24,68	0,51
145,8	98,15	0,67	27	13,78	0,51
243	156,13	0,64	16,2	8,61	0,53
437,4	257,15	0,59	9	5,17	0,57
729	392,62	0,54	5,4	3,44	0,64
1312	572,85	0,44	3	2,30	0,77

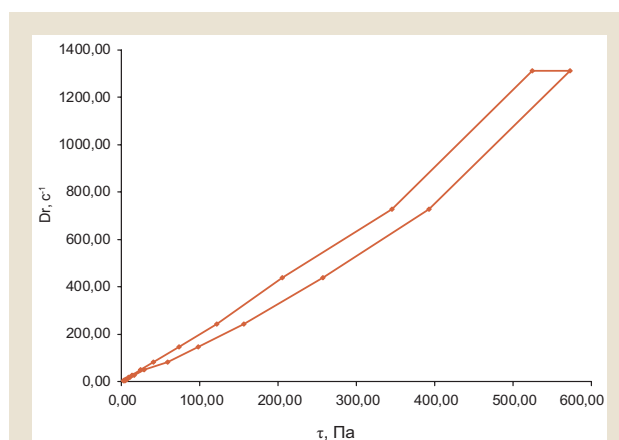


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 37 °С.

Таблица 2. Значения предельного напряжения сдвига и эффективной вязкости суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 50 °С

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па·с
3	4,59	1,53	1312	389,75	0,30
5,4	5,74	1,06	729	217,55	0,30
9	7,46	0,83	437,4	137,19	0,31
16,2	11,48	0,71	243	79,21	0,33
27	18,37	0,68	145,8	46,49	0,32
48,6	20,66	0,43	81	29,27	0,36
81	32,72	0,40	48,6	17,22	0,35
145,8	51,09	0,35	27	14,92	0,55
243	85,53	0,35	16,2	8,61	0,53
437,4	138,91	0,32	9	6,89	0,77
729	222,14	0,30	5,4	4,02	0,74
1312	394,91	0,30	3	3,44	1,15

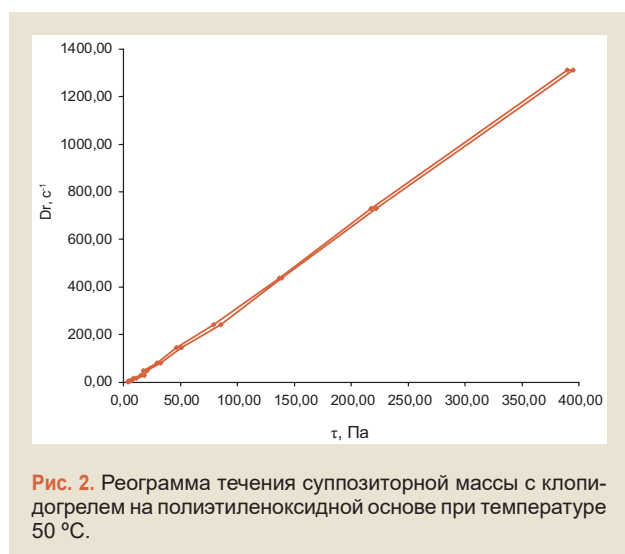


Рис. 2. Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 50 °С.

так называемой «петли гистерезиса», что убедительно доказывает наличие в структуре суппозиторной массы восстанавливающихся после разрушения коагуляционных связей. Значение «механической стабильности» суппозитория составляет 1,14, что также подтверждает высокие тиксотропные свойства композиции, которые обеспечили восстановление ее структуры после механических воздействий во время технологического процесса и равномерное распределение биологически активного вещества в лекарственной форме.

Последующими исследованиями реологических свойств суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2 % твина-80 при 50 °С выявлено, что хотя она разжижается при данной температуре, но еще сохраняет свойства структуриро-

ванных систем. Об этом свидетельствует образование на реограмме течения массы (рис. 2) восходящей и нисходящей ветвями «петли гистерезиса», хотя и незначительно меньшей площади, чем у реограммы композиции при температуре 37 °С.

Доминирование тиксотропных свойств в изучаемой суппозиторной массе подтверждает и рассчитанное значение «механической стабильности» композиции, составляющее 1,23.

Результаты установления зависимости величины эффективной вязкости от скорости сдвига для изучаемой суппозиторной массы с клопидогрелем на гидрофильной основе при температуре 50 °С представлены в таблице 2.

Реограмма течения суппозиторной массы с клопидогрелем при температуре 50 °С представлена на рис. 2.

Выявленные тиксотропные свойства суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе при температуре 50 °С указывают на его равномерное распределение в суппозиторной композиции.

Выводы

1. Проведено изучение консистентных свойств суппозиторной массы с клопидогрелем на полиэтиленоксидной основе с добавлением 2 % твина-80 при температуре человеческого тела. Установлено, что она представляет собой структурированную систему с выраженными тиксотропными свойствами, в которой происходит равномерное распределение биологически активных и вспомогательных веществ как в момент изготовления, так при применении и длительном хранении.

2. Выявлено, что повышение температуры суппозиторной массы до 50 °С не приводит к существенному изменению ее структурно-механических свойств и превращению в ньютоновскую систему.

3. С учетом полученных данных установлено, что температурный режим изготовления ректальных суппозитория с клопидогрелем на гидрофильной основе (процессы смешивания, гомогенизация, розлив в формы) в пределах 50–55 °С создает достаточную текучесть массы для беспрепятственного проведения технологического процесса и тиксотропность суппозиторной массы, обеспечивающую равномерное распределение действующих и вспомогательных веществ в данной лекарственной форме.

Финансирование

Исследование проведено в рамках НИР Запорожского государственного медицинского университета «Разработка состава, технологии и биофармацевтические исследования фармакотерапевтических систем трансмукозной доставки лекарственных веществ» № госрегистрации 0112U005635 (2018–2022).

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Редькина Е. А., соискатель каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Редькіна Є. А., 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.

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Redkina Ye. A., Competitor of PhD of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Hladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

[1] Липовецкий Б. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. Липовецкий. – СПб.: Эко Вектор, 2012. – 80 с.

[2] Болотнова Т.В. Роль врача общей практики в профилактике факторов риска коронарного атеросклероза / Т.В. Болотнова, А.Ю. Ефанова, А.Ф. Шерстобитова // Университетская медицина Урала. – 2015. – №2–3. – С. 15–18.

[3] Якусевич В.В. Роль дезагрегантов в лечении стабильной стенокардии: устоявшийся взгляд и нерешенные проблемы / В.В. Якусевич, В.Вл. Якусевич, Е.М. Позднякова // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №7(123). – С. 120–126.

[4] Орлова Т.В. Современные ректальные, вагинальные и уретральные лекарственные формы / Т.В. Орлова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – №1. – С. 126–133.

[5] Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є.А. Редькіна, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, І.О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11. – №1(26). – С. 74–78.

[6] Вивчення впливу концентрації поверхнево-активних речовин на вивільнення клопидогрелю з ректальних супозиторіїв / Є.А. Редькіна, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, І.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11. – №2(27). – С. 185–189.

[7] Кучина Л.К. Изучение структурно-механических свойств суппозитория с дилтиаземом / Л.К. Кучина, С.А. Гладышева, И.А. Пухальская // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №2(18). – С. 41–44.

[8] Изучение структурно-механических свойств суппозитория с амлодипином / Ал Зедан Фади, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, В.В. Нагорный // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №1(76). – С. 63–66.

[9] Тихонов О.І. Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та ліпофільного екстракту пилку квіткового / О.І. Тихонов, О.В. Кривов'яз, Т.М. Зубченко // Вісник фармації. – 2010. – №4(64). – С. 3–6.

[10] Нагорная Н.А. Изучение структурно-механических свойств суппозитория с винпоцетином / Н.А. Нагорная, Б.С. Бурлака,

С.А. Гладышева // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №1(14). – С. 39–42.

[11] Ал Зедан Фади. Разработка состава, технологии и исследование мягких лекарственных средств антигипертензивного действия с амлодипином : дис. на соискание ученой степени к.фарм.н.: 15.00.01 / Фади Ал Зедан. – Запорожье : ЗГМУ, 2013. – 178 с.

References

[1] Lipoveckij, B. (2012). *Dislipidemii, ateroskleros i ikh svyaz' s ishemicheskoj boleznyu serdca i mozga [Dislipidemia, atherosclerosis and their connection with ischemic heart and brain trouble]*. Saint Petersburg: Eko Vektor [in Russian].

[2] Bolotnova, T. V. & Efanova, A. Yu., & Sherstobitova, A. F. (2015) Rol' vracha obshchej praktiki v profilaktike faktorov riska koronarnogo ateroskleroza [A role of general practitioner is in the prophylaxis of risk of coronal atherosclerosis factors]. *Universitetskaya medicina Urala*, 2–3, 15–18. [in Russian].

[3] Yakusevich, V. V. & Yakusevich, V. Vl., & Pozdnyakova, E. M. (2015). Rol' dezagregantov v lechenii stabil'noj stenokardii: ustoyavshijsya vzglyad i nerazreshennye problemy [Role of the antiplatelet drugs in treatment of stable angina: common sense and non-resolved issues]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 7(123), 120–126. [in Russian]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-120-126>.

[4] Orlova, T. (2014). Sovremennye rektal'nye, vaginal'nye i uretral'nye lekarstvennyye formy [Modern rectal, vaginal and urethral medicinal forms]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmaciya*, 1, 126–133. [in Russian].

[5] Redkina, Ye. A., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Pukhalskaya, I. A. (2018). Vyvchennia vplyvu dopomizhnykh rečovyn na vvyvillennia klopidogrelju z rektal'nykh supozitoriiiv [The study of excipients' influence on Clopidogrel releasing from the rectal suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(26), 74–78. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123717.

[6] Redkina, Ye. A., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechin, I. L. (2018). Vyvchennia vplyvu kontsentratsii poverhnevo-aktyvnykh rečovyn na vvyvillennia klopidogrelju z rektal'nykh supozitoriiiv [Study of influence of the surface-active substances concentration on clopidogrel releasing from the rectal suppository]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(27), 185–189. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.2.133214>.

[7] Kuchina, L. K., Gladysheva, S. A., & Puchalskaya, I. A. (2015). Izuchenie struktorno-mekhanicheskikh svojstv supozitoriev s diltiazemom [The study of structural-mechanical properties of diltiazem suppositories]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(18), 41–44. [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45197>.

[8] Fadi Al Zedan, Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Nagorny, V. V. (2013). Izuchenie struktorno-mekhanicheskikh svojstv supozitoriev s amlodipinom [Studying of structural-mechanical characteristics of suppositories with amlodipine]. *Zaporozh'ye medical journal*, 1(76), 63–66. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15509>.

[9] Tikhonov, O. I., Krivov'яз, O. V., & Zubchenko, T. M. (2010). Vyvchennia struktorno-mekhanichnykh vlastyvostei supozitoriiiv z vmistom fenolnoho preparatu propolisu ta lipofilnoho ekstraktu pylku kvitkovoho [The study of structural and mechanical properties of suppositories containing FGPP and LEBP]. *Visnyk farmatsii*, 4(64), 3–6. [in Ukrainian].

[10] Nagornaya, N. A. & Burlaka, B. S., & Gladysheva, S. A. (2014). Izuchenie struktorno-mekhanicheskikh svojstv supozitoriev s vinpocetinom [Study of structural-mechanical properties of vinpocetine suppositories]. *A Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(14), 39–42. [in Russian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.1.24654>.

[11] Al Zedan Fadi (2013). *Razrabotka sostava, tekhnologii i issledovanie myagkikh lekarstvennykh sredstv antyhipertenzivnogo dejstviya s amlodipinom* (Dis...kand. farm. nauk). [The development of technology and research of soft drugs antihypertensive action of amlodipine Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhya: ZSMU [in Russian].



Justification of antiadhesive components choice for the composition of effervescent tablets with thick extract of *betula verrucosa* leaves

O. O. Chumak, Ye. A. Bezrukavyi

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Urolithiasis and inflammatory diseases of the urinary system are of great importance in recent times. Only urolithiasis affects about 15 % of the population. Therefore, the development of new domestic drugs for the treatment of urinary system disorders is an urgent task. In the pharmaceutical market of Ukraine, there are medicinal products of plant origin that exhibit antispasmodic, antiseptic, anti-inflammatory, diuretic effects, as well as dissolve concrements and eliminate them from urine.

Aim of the work. To determine the optimal composition of antiadhesive components for the production of effervescent tablets with a thick extract of silver birch leaves.

Materials and methods. During the experiment, the effects of macrogol 6000, macrogol 4000, glycine and fumaric acid on the technological characteristics of the model granulates and the resulting tablets were investigated. In the experiments, modern equipment and techniques were used to study tablets ejection force, granules fluidity, strength of tablets, disintegration of tablets.

Results. Macrogols of 4000 and 6000 showed the best results in all studies. With satisfactory flow rates, they showed a high anti-adhesive ability and the resulting tablets had the highest rates of crushing resistance. Macroglol 4000 has the most optimal anti-adhesive properties, while the most intense reduction in the pressure of pushing tablets from the matrix is observed at its content under 4 %. Macroglol 6000 has satisfactory lubricating properties, but at a concentration of 6 %. Thus, based on the performed studies, it has been found that for the production of effervescent tablets with a thick extract of silver birch leaves it is advisable to use the macroglol 4000 (or macroglol 6000) as the antiadhesive component.

Conclusions. Hydrophilic lubricants (macrogols 4000 and 6000, glycine, fumaric acid) were used to determine the optimal composition of anti-adhesive excipients to produce effervescent tablets with a thick extract of silver birch leaves, among which the best results for all were shown by macrogols 4000 and 6000. According to the results of the research, as the antiadhesive component for the preparation of tablets with thick extract of silver birch leaves, macroglol 4000 was selected which showed high antiadhesive ability and the obtained tablets had the highest indices for resistance to crushing, while the most intense reduction of the pressure of pushing out tablets from the matrix was observed at macroglol 4000 concentration up to 4 % in tablet mass.

Обґрунтування вибору антиадгезійних компонентів у складі шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастої

О. О. Чумак, Є. А. Безрукавий

Нині на сечокам'яну хворобу страждає майже 15 % населення. Тому розробка нових вітчизняних лікарських засобів для лікування порушень сечовидільної системи є актуальним завданням. На фармацевтичному ринку України присутні лікарські препарати рослинного походження, що виявляють спазмолітичну, антисептичну, протизапальну, сечогінну дію, а також сприяють виведенню сечових конкрементів та їх розчиненню. Серед них на особливу увагу заслуговують препарати, що містять поліфеноли. Ці сполуки поширені в рослинному світі, добре вивчені в хімічному та фармакологічному відношенні, але, незважаючи на це, тривають інтенсивні дослідження зі створення нових поколінь лікарських засобів на їхній основі.

Мета роботи – визначити оптимальний склад антиадгезійних компонентів для отримання шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастої.

Матеріали та методи. Протягом експерименту досліджували вплив макроглолу 6000, макроглолу 4000, гліцину та кислоти fumarової на технологічні характеристики модельних гранулятів та таблеток, що одержали. У досліджах використовували сучасне обладнання та методики для дослідження тиску виштовхування таблеток із матриці, текучості грануляту, міцності таблеток до роздавлювання, розпадання таблеток.

Результати. Оптимальні показники за всіма дослідженнями показали макроглоли 4000 та 6000. При задовільних показниках текучості вони показали високу антиадгезійну здатність, і таблетки, що отримали, мали найвищі показники за стійкістю до роздавлювання. Оптимальними антиадгезійними властивостями володіє макроглол 4000, при цьому найінтенсивніше зниження тиску виштовхування таблеток із матриці відбувалося до 4 % його вмісту. Задовільними змащувальними властивостями володіє макроглол 6000, але при

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145221>

UDC: 615.254:615.453.6:615.014.21
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145221

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 286–291

Key words: tablets, birch, plant leaves.

E-mail: genya_b@ua.fm

Received: 20.08.2018 // Revised: 29.08.2018 // Accepted: 05.09.2018

концентрації 6 %. Отже, на підставі досліджень встановили, що для виробництва шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастої доцільно використовувати як антиадгезійний компонент макрогол 4000 (або макрогол 6000).

Висновки. Для визначення оптимального складу антиадгезійних добавок для отримання шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастої використано гідрофільні змащувальні речовини (макроголи 4000 та 6000, гліцин, кислота фумарова), серед яких оптимальні показники за всіма дослідженнями показали макроголи 4000 та 6000. За результатами досліджень як антиадгезійний компонент для отримання таблеток із густим екстрактом листя берези бородавчастої обрано макрогол 4000, який виявив високу антиадгезійну здатність, і таблетки мали найвищі показники за стійкістю до роздавлювання, при цьому найінтенсивніше зниження тиску виштовхування таблеток із матриці відбувалось при концентрації макроголу 4000 до 4 % у таблетковій масі.

Ключові слова: таблетки, береза, рослин листя.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 286–291

Обоснование выбора антиадгезионных компонентов в составе шипучих таблеток с густым экстрактом листьев березы бородавчатой

А. А. Чумак, Е. А. Безрукавый

Мочекаменная болезнь и воспалительные заболевания мочевыделительной системы в последнее время приобретают большое значение. Только мочекаменной болезнью страдает около 15 % населения. Поэтому разработка новых отечественных лекарственных средств для лечения нарушений мочевыделительной системы является актуальной задачей. На фармацевтическом рынке Украины присутствуют лекарственные препараты растительного происхождения, которые проявляют спазмолитическое, антисептическое, противовоспалительное, мочегонное действие, а также способствуют выведению мочевых конкрементов и их растворению. Среди них особого внимания заслуживают препараты, содержащие полифенолы. Эти соединения широко распространены в растительном мире, хорошо изучены в химическом и фармакологическом отношении, но, несмотря на это, продолжают интенсивные исследования по созданию новых поколений лекарственных средств на их основе.

Цель работы – определить оптимальный состав антиадгезионных компонентов для получения шипучих таблеток с густым экстрактом листьев березы бородавчатой.

Материалы и методы. В течение эксперимента исследовали влияние макрогола 6000, макрогола 4000, глицина и кислоты фумаровой на технологические характеристики модельных гранулятов и полученных таблеток. В опытах использовали современное оборудование и методики для исследования давления выталкивания таблеток из матрицы, текучести гранулята, прочности таблеток к раздавливанию, распадаемости таблеток.

Результаты. Оптимальные показатели по всем исследованиям показали макрогол 4000 и 6000. При удовлетворительных показателях текучести они показали высокую антиадгезионную способность, и полученные таблетки имели высокие показатели по устойчивости к раздавливанию. Оптимальными антиадгезионными свойствами обладает макрогол 4000, при этом наиболее интенсивно снижение давления выталкивания таблеток из матрицы проходило до 4 % его содержания. Удовлетворительными антифрикционными свойствами обладает макрогол 6000, но при концентрации 6 %. На основании проведенных исследований установлено, что для производства шипучих таблеток с густым экстрактом листьев березы бородавчатой целесообразно использовать в качестве антиадгезионного компонента макрогол 4000 (или макрогол 6000).

Выводы. Для определения оптимального состава антиадгезионных добавок для получения шипучих таблеток с густым экстрактом листьев березы бородавчатой были использованы гидрофильные смазывающие вещества (макрогол 4000 и 6000, глицин, кислота фумаровая), среди которых оптимальные показатели по всем исследованиям показали макрогол 4000 и 6000. По результатам исследований в качестве антиадгезионного компонента для получения таблеток с густым экстрактом листьев березы бородавчатой был выбран макрогол 4000, который проявил высокую антиадгезионную способность, и полученные таблетки имели высокие показатели по устойчивости к раздавливанию, при этом наиболее интенсивно снижение давления выталкивания таблеток из матрицы проходило при концентрации макрогола 4000 до 4 % в таблеточной массе.

Ключевые слова: таблетки, береза, растений листя.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 286–291

Introduction

Nature has been the source of drugs for thousands of years and an impressive number of modern drugs has been isolated from raw materials of plant origin. Plants served as a source of new pharmaceutical products and inexpensive source materials for the synthesis of some well-known drugs. Natural products and their derivatives are the basis of more than 50 % of medications in clinical practice worldwide [1,2].

When using herbal medications, it is possible to take them for a long time because they rarely cause complications, especially allergic reactions, in contrast to synthetic drugs,

so they can be prescribed for long-term use with the task of minimizing negative effects on the patient's body due to mild therapeutic action, a small number of contraindications along with high efficiency, which justifies their widespread use in the treatment of various diseases. The components of medicinal plant material according to the chemical structure are similar or even identical to the physiologically active substances of the human body. Therefore, medicines of plant origin are more physiologically included in the biochemical processes of the human body than chemical, alien to the body, synthetic drugs [1]. Physiologically, active substances of phytopreparations exhibit diversified pharmacological activity,

contributing to the effective treatment of many diseases and giving almost no adverse effects on the human body [1]. However, despite the undeniable advantages, the demand for domestic phytopreparations exceeds their availability, which explains the relevance of the development of new drugs on the basis of medicinal plant material, including ones for use in urology [1,2].

Urolithiasis and inflammatory diseases of the urinary system are of great importance in recent times because the poor ecological situation and the consumption of low-quality food and water leads to an increase in the number of patients with pyelonephritis, cystitis, urethritis and urolithiasis. Only urolithiasis affects about 15 % of the population. Therefore, the development of new domestic medicines for the treatment of urinary system disorders is an urgent task [3,4].

In the pharmaceutical market of Ukraine, there are medicinal products of plant origin that exhibit antispasmodic, antiseptic, anti-inflammatory, diuretic effects, as well as promote the removal of stones and their dissolution. The action of these medicinal products is due to the biologically active substances that are part of their composition [2]. Among them, special attention should be paid to preparations containing polyphenols (flavonoids, phenolcarboxylic acids, tannins, etc.). These compounds are widespread in the plant world, well studied in the chemical and pharmacological terms, but despite this, intensive studies are continuing to create new generations of drugs on their basis.

Particular attention among plants containing polyphenols in their composition should be paid to the silver birch (*Betula verrucosa*), the leaves of this plant contain a significant number of flavonoids [1,6]. The thick extract of birch leaves exhibits anti-inflammatory properties, expresses hypoosmotic action, reduces renal edema in acute renal failure, and promotes the removal of urinary concretions [1,3,4,7]. Therefore, considering the effectiveness and complex effect on the urinary system of the thick extract of silver birch leaves, it is reasonable to use it as an active pharmaceutical ingredient in the creation of new drugs for use in urological practice.

The development of drugs with controlled release of active substances remains relevant to date. These medications include instant (effervescent) tablets that differ from traditional solid dosage forms by rapid onset of therapeutic effect. In developing the production technology of tableted dosage forms the question arises in the use of anti-adhesive components that play an important role in the production of solid dosage forms. When working with modern high-performance tablet presses there is a friction between the side surfaces of the tablet and the matrix, which leads to the heating of the latter. Consequently, worsen technological characteristics of tablet mass and increases reactivity of the components, which could lead to jamming of pressing tool of tablet machines unwanted interaction of gas-forming components of rapid-soluble tablets. Therefore, in these cases, anti-adhesive additives should be used that reduce the friction to an acceptable level.

The modern nomenclature of anti-adhesive excipients for the production of solid dosage forms is quite large, but most of them are insoluble in water (stearic acid and its salts, talc and

aerosil). The method of using rapid-soluble tablets involves dissolving them in a glass of water, and using hydrophobic anti-adhesion components, an unpleasant film from them will be formed on the surface. In addition, the surface of the tablet will have a hydrophobic layer, which will reduce its rate of dissolution in water.

To obtain rapid-soluble (effervescent) tablets, anti-adhesive excipients, which, together with the chemical indifference, will have good lubricating, glidant properties and thus well dissolve in water should be selected.

The aim of the work

To determine the optimal composition of anti-adhesive excipients to produce effervescent tablets with a thick extract of silver birch leaves. Depending on the concentration of the anti-friction components in the mass for tableting, to evaluate the ability to reduce friction between the tablet and the die by measuring the pressure of pushing out the tablets from the die, to determine the effect of the anti-adhesive components on the mechanical strength of the tablets, the flowabilities of granulates and disintegration.

Materials and methods

In this work antiadhesive excipients, which are most often used in the technology of fast-release (effervescent) tablets: macrogol 6000, macrogol 4000, glycine, fumaric acid were investigated. These substances are well soluble in water, pharmacologically indifferent and have good lubricating and glidant properties.

Model granules were prepared by a separate method: sodium bicarbonate and citric anhydrous acid were loaded in the mixer, carefully mixed to homogeneity and moisturized with a solution of water-soluble polyvinylpyrrolidone (Kollidon® 25, BASF) in ethanol 96 %, mixed to homogeneity and granulated through a sieve with a diameter of holes 2 mm, dried to a residual moisture of 1 % and calibrated on a sieve with a diameter of holes 1.5 mm – gas-forming components granulate was obtained. Into another mixer loaded lactose monohydrate, aspartame, flavoring, mixed thoroughly to homogeneity, moisturized with a solution of thick extract of leaves of silver birch, Kollidon® 25 and PEG-40 (hydrogenated castor oil) in purified water. The resulting mass was stirred to homogeneity and granulated through a sieve with a hole diameter of 2 mm, dried to a residual moisture of 1 %, and calibrated on a sieve with a diameter of holes 1.5 mm [8–10]. The resulting granulate was added to the gas-forming components granulate and mixed to homogeneity. Prior to pressing the mass was powdered with anti-adhesive ingredients (macrogol 6000, macrogol 4000, glycine, fumaric acid) in various concentrations. The concentration of anti-adhesive components was selected in the range of 1 to 8 %.

The determination of the force of pressing and the pushing-out force was carried out on a laboratory hydraulic press equipped with two pressure measuring gauges with measuring limits at 150 kgf/cm² and 10 kgf/cm² at effort on the surface of the punches. For pressing, the tablet mass was loaded into

the die canal, an upper punch was installed from above, and pressure was applied to the system by pumping a working fluid with a small piston, and at this the large piston (plunger) rises and compresses the sample. The pressing pressure was the same for all mixtures and amounted to 130 kgf/cm² (readings of the pressure gauge of the hydraulic press), corresponding to a pressure of 1093.3 kgf/cm² directly on the tablet. When the set pressure was reached, a crane was opened to discharge the working fluid into the expense capacity, the plunger of the press was lowered and the upper punch was removed, leaving the compressed tablet and the lower punch in the die. Again, pressure was applied to the system with the help of a small piston and the pressure of the tablet ejection from the die was fixed on the pressure gauge. Calculation of the pressure of pressing and pushing the tablets out from the die was carried out according to the following formula:

$$P_t \cdot d_t^2 = P_m \cdot d_{pl}^2,$$

P_t : pressure of pressing (pushing out) of a tablet, kgf/cm² (or 0.0980665 MPa);

d_t : diameter of the pressed tablet, mm;

P_m : pressure on a pressure gauge of a hydraulic press, kgf/cm²;

d_{pl} : diameter of the plunger of the hydraulic press, mm.

For the study, weighed a sample of 2.5 grams and took a press tool with a diameter of 20 mm. The calculation of

pressure of pressing and pushing the tablets out was carried out using the formula.

Tablets obtained on laboratory hydraulic press were subjected to disintegration test. For this, one tablet was placed in a glass of 200 ml of water purified at a temperature of (20 ± 5) °C according to general monograph "Tablets" of SPU [5].

The flowability measurements were carried out by the method of a funnel with a vibration device on the Pharma Test device, the diameter of the hole of which reservoir is 12 mm (SPU 2 ed. 2.9.16 N) [5]. The granules were transported to the funnel, having previously closed the damper, exposed to vibration for 20 seconds and opened the damper. Measured the time required for the complete outflow of the sample from the funnel.

The determination of mechanical strength of tablets obtained was performed according to SPU 2 ed. 2.9.8 [5] technique on a fully automated Tablet Four-use Tester with an indication of the average, minimum and maximum measured power in Newtons.

Results

The first stage of the study was to determine the fluidity of granules, depending on the concentration of anti-adhesive components. The results of the study are shown in Fig. 1.

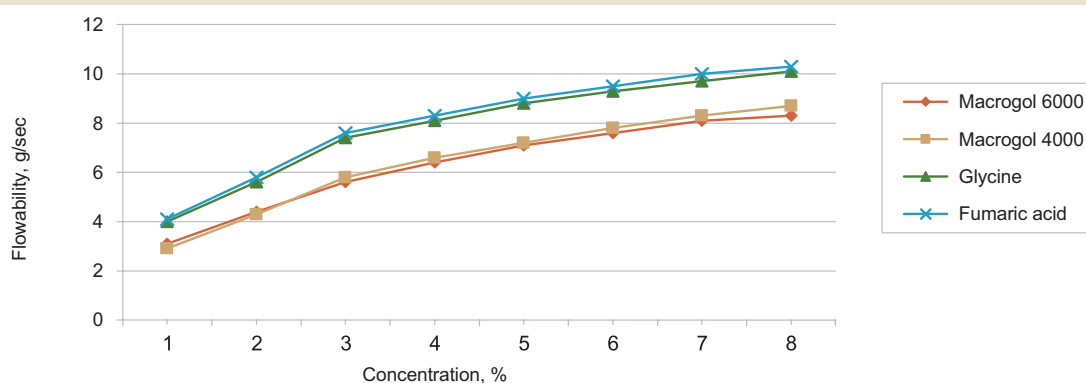


Fig. 1. Flowability of granulate (g/s) at concentration of anti-adhesive components (%), $n = 5$, $P \leq 0.05$.

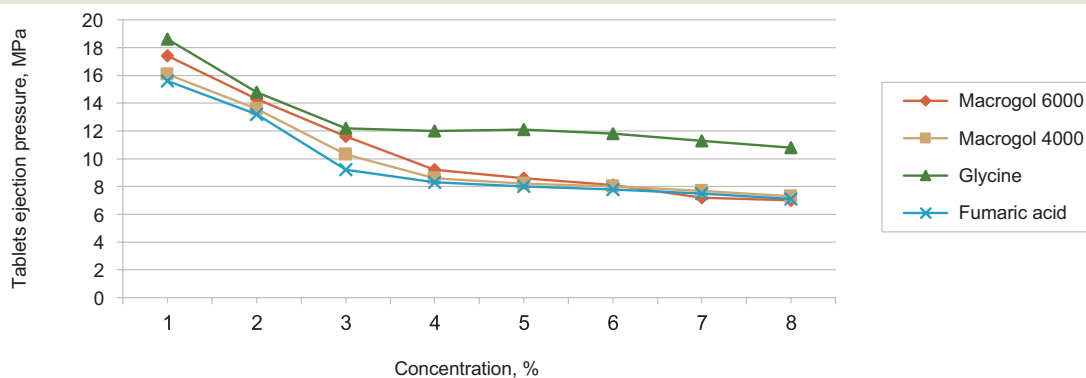


Fig. 2. Pushing-out pressure of tablets (MPa) at the concentration of antiadhesive components (%), $n = 5$, $P \leq 0.05$.

Table 1. Disintegration times of tablets (n = 5, P ≤ 0.05)

№	The name of the anti-adhesive component	Disintegration of tablets (min) at concentration of antiadhesive components (%)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Macrogol 6000	2.62 ± 0.11	2.68 ± 0.09	2.58 ± 0.10	2.69 ± 0.12	2.73 ± 0.09	2.59 ± 0.11	2.75 ± 0.12	2.69 ± 0.11
2	Macrogol 4000	2.42 ± 0.11	2.39 ± 0.12	2.46 ± 0.09	2.36 ± 0.11	2.44 ± 0.10	2.52 ± 0.11	2.48 ± 0.09	2.62 ± 0.12
3	Glycine	2.48 ± 0.12	2.38 ± 0.10	2.52 ± 0.13	2.58 ± 0.12	2.64 ± 0.11	2.66 ± 0.10	2.72 ± 0.12	2.74 ± 0.13
4	Fumaric acid	2.41 ± 0.11	2.42 ± 0.12	2.44 ± 0.11	2.38 ± 0.09	2.46 ± 0.10	2.52 ± 0.12	2.46 ± 0.11	2.58 ± 0.11

Table 2. Mechanical strength of tablets (n = 5, P ≤ 0.05)

№	The name of the anti-adhesive component	Mechanical strength of tablets (N) at concentration of antiadhesive components (%)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Macrogol 6000	151.2 ± 5.7	150.8 ± 6.2	148.3 ± 6.1	145.6 ± 5.9	145.2 ± 6.8	144.2 ± 5.9	144.6 ± 5.3	143.1 ± 6.4
2	Macrogol 4000	149.5 ± 5.9	149.9 ± 6.2	150.2 ± 6.7	150.0 ± 5.6	148.3 ± 5.9	146.8 ± 6.7	146.2 ± 6.6	145.5 ± 5.7
3	Glycine	119.6 ± 4.4	118.8 ± 5.2	118.6 ± 4.8	116.7 ± 5.0	115.9 ± 5.3	115.5 ± 4.9	114.3 ± 5.1	113.0 ± 4.9
4	Fumaric acid	122.3 ± 4.9	120.5 ± 4.4	117.3 ± 5.3	115.9 ± 4.9	113.0 ± 4.8	112.6 ± 5.2	111.2 ± 4.9	110.8 ± 4.2

Next stage of the study was measurement of the pressure of pushing the tablets out from the die depending on the concentration of anti-adhesive components in the mass for tableting. The results of the test are shown in *Fig. 2*.

The results of the test for tablets disintegration are given in *Table 1*.

Since the antifriction components, which include anti-adhesives, adversely affect the mechanical strength of tablets, a study was conducted to determine the mechanical strength of the resulting tablets. The results are given in *Table 2*.

Discussion

Data analysis (*Fig. 1, 2* and *Table 1, 2*) shows that the fumaric acid and glycine, on the one hand, give the best flowability performance to the granulate, but at the same time, they have the lowest strength indicators and, in appearance, did not meet the requirements – chips and cracks on the surface of tablets and bevels. Glycine showed the worst lubricating properties in contrast to fumaric acid, which showed the best reduction in the pressure of pushing tablets out of the die.

Tests of tablets disintegration were able to withstand all samples of the tablets and this test did not detect a particular leader, as the disintegration time of all samples was within 3 minutes.

The most suitable indicators for all studies had macrogols 4000 and 6000. With satisfactory flow rates, they showed a high anti-adhesive ability and the resulting tablets had the highest rates for mechanical strength. As can be seen from *Fig. 2*, macrogol 4000 possesses the most optimal anti-adhesive properties, with the most intense reduction in the pressure of pushing tablets from the die was observed at 4 % of its content. Satisfactory lubricating properties has macrogol 6000, but at a concentration of 6 %.

Thus, based on the performed studies, it was found that for the production of effervescent tablets with a thick extract of silver birch leaves, it is advisable to use macrogol 4000 (or macrogol 6000) as an antiadhesive component.

Conclusions

1. Hydrophilic lubricants (macrogols 4000 and 6000, glycine, fumaric acid) were used to determine the optimal composition of anti-adhesive excipients to produce effervescent tablets with a thick extract of silver birch leaves, among which the best results for all indicators had macrogols 4000 and 6000.

2. According to the results of the study, as the antiadhesive component for obtaining tablets with a thick extract of silver birch leaves, macrogol 4000 has been chosen which showed high antiadhesion ability and the resulting tablets had the highest indices for the mechanical strength, while the most intense reduction in the pressure of pushing the tablets from the die was at Macrogol 4000 concentration in tablet mass 4%.

Prospects for further research. The results are the basis for the development of the optimal composition of effervescent tablets with thick extract of *betula verrucosa* leaves.

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

Information about authors:

Chumak O. O., Aspirant of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Bezrukavyyi Ye. A., PhD, Associate Professor, Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Відомості про авторів:

Чумак О. О., аспірант каф. промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Безрукавий Є. А., канд. фарм. наук, доцент каф. промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Чумак А. А., аспирант каф. промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Безрукавий Е. А., канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

References

- [1] Prilepskaya, E. A., & Zajcev, A. V. (2014). Infekcii nizhnikh mochevyvodyaschikh putej: al'ternativnyj podkhod k terapii [Infections of the lower urinary tract: an alternative approach to therapy]. *Russkij medicinskij zhurnal*, 22(29), 2108–2111. [in Russian].
- [2] Erman, M. V. (2014). Fitoterapiya v lechenii infekcii mochevoj sistemy u detej [Phytotherapy in treatment of infections of urinary system in children]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Peditriya*, 2(16), 18–22. [in Russian].
- [3] Chorna, N. S., Laryanovska, Yu. B., Gorban, O. M., Yudkevich, T. K., & Babenko, D. M. (2012). Nefroprotektorna diia hustoho ekstraktu z lystia berezy borodavchastoi na tli rozvytku eksperymentalnoi diabetichnoji nefropatii u shchuriv [The nephroprotective effect of thick extract of silver birch leaves in the experimental diabetic nephropathy in rats]. *Klinichna farmatsiia*, 16, 60–65. [in Ukrainian].
- [4] Neshcheret, O. I. (2005). *Farmakohnostychni vyvchennia lystia berezy borodavchastoi* (Avtoref. dis...kand. farm. nauk). [Pharmacognostic study of silver birch leaves]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [5] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015) Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopeia of Ukraine], (Vol. 1). Kharkiv [in Ukrainian].
- [6] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopeia of Ukraine], (Vol. 3). Kharkiv [in Ukrainian].
- [7] Chumak, O., & Bezrukaviy, Y. (2015). Doslidzhennia parametriv ekstraktsii lystia berezy borodavchastoi ta vybir optymalnoho rezhymu otrymannia ekstraktu [Investigation of the extraction parameters of silver birch leaves and selection of optimal regimen for obtaining the extract]. *Viiskova medytsyna Ukrainy*, 15(2), 70–75. [in Ukrainian].
- [8] Chumak, O., & Bezrukaviy, Y. (2016). Obosnovanie vybora uvlazhnitelya dlya proizvodstva shipuchikh tabletok s gustym e'kstraktom listev berezy borodavchatoji [Substantiation of the choice of the binder solution for production of effervescent tablets with the silver birch leaves thick extract]. *Recept*, 19(4), 450–455. [in Russian].
- [9] Omelchenko, P. S., Hladukh, Ye. V., & Burlaka, I. S. (2015). Rozrobka skladu ta obgruntuvannia tekhnolohii tabletok z hustym ekstraktom sobachoi kropyvvy travy [Development of the composition and substantiation of the technology of tablets with thick extract of leonurus]. *Fitoterapiia. Chasopys*, 1, 70–72. [in Ukrainian].
- [10] Hladukh, Ye. V., & Omelchenko, P. S. (2015). Rozrobka tekhnolohii ta metodiv analizu tabletok z hustym ekstraktom sobachoi kropyvvy [Development of technology and methods for analysis of tablets with thick extract of leonurus]. *Pivdenoukrainskyi medychnyi naukovyi zhurnal*, 11(11), 56–58. [in Ukrainian].



Analgesic activity of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones

T. V. Kravchenko, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Nowadays non-steroidal anti-inflammatory drugs have found a wide application in treatment of medical conditions. Despite the clinical effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs, their administration is followed by a set of side effects. With aim to reveal the substances with a potency of altering pain threshold in animals, the action of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones on the nociceptive system in conditions of thermal irritation of rats' extremities was studied.

Aim. Study of the analgesic activity of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones.

Materials and methods. Analgesic activity of the synthesized compounds was evaluated in terms of the set of experiments conducted on white rats of 180–240 g weight. The primary pain threshold after the administration of the substances was assessed using a "hot plate" test, involving a metal plate heated at 55 °C as an irritator. The time of the corresponding response (paw licking, jumping out, squeaking) was measured in seconds. Analgesic activity was assessed by observations of the alterations of pain threshold of the group of studied animals to whom the substances were administrated, comparing results with the control group and expressing them in percent.

Results. According to the results, it was concluded that 4-(3,4-dimethoxybenzylideneamino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thione was the most active compound, which reduced the sensitivity to thermal irritation of extremities in the group of animals by 127.78 %; that said, its activity is higher than reference drug Analgin, which was also evaluated in a "hot plate" test. It was established that substance (IV) was slightly more active than the reference drug Analgin, demonstrating 121.11 % of analgesic activity. Processing of the experimental data revealed some dependencies between the chemical structure and pharmacological activity of the substances of research.

Conclusions. The obtained results demonstrate that analgesic activity is existent among the set of 1,2,4-triazole derivatives, which creates preconditions for deeper research of the effectiveness and safety of the most active compounds among the studied ones.

Дослідження аналгетичної активності 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Т. В. Кравченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Протизапальні засоби широко застосовуються в лікуванні патологічних станів. Попри клінічну ефективність нестероїдних протизапальних засобів вони мають побічні ефекти. Тому для виявлення серед синтезованих сполук тих, що здатні змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин, вивчили дію 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів на центральний компонент ноцицептивної системи за умов термічного подразнення кінцівок щурів.

Мета роботи – вивчення аналгетичної активності 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Матеріали та методи. Дослідження аналгетичної активності синтезованих сполук здійснили в дослідях на білих щурах масою 180–240 г. Встановлюючи первинний поріг больової чутливості досліджуваних речовин на моделі «гаряча пластина», як подразник використовували закріплену металеву пластину з температурою 55 °C. Обчислювали час відповідної реакції в секундах (облизання лапок, виплигування, писк). Аналгетичну активність визначали за здатністю речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними та виражали у відсотках.

Результати. У результаті досліджень встановили, що найактивнішою сполукою виявився 4-(3,4-диметоксибензиліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон, який знижував чутливість групи досліджуваних тварин до термічного подразнення кінцівок на 127,78 %, що перевищує препарат порівняння анальгін за дією на моделі «гаряча пластина». Виявили, що ненабагато активнішою, перевершуючи референс-препарат анальгін, є сполука (IV), що мала аналгетичну дію 121,11 %. Проаналізували експериментальні дані та встановили деякі закономірності хімічної будови та фармакологічної дії досліджуваних речовин.

Висновки. Дані, що одержали, свідчать про наявність аналгетичної активності в ряду похідних 1,2,4-тріазолу, що створює передумови для поглибленого вивчення ефективності та безпечності найактивніших речовин.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, нестероїдні протизапальні засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 292–295

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145224>

UDC: 615.31'792'211.024:615.212.015
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145224

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 292–295

Key words: 1,2,4-triazole, non-steroidal anti-inflammatory agents.

E-mail: tk8724210@gmail.com

Received: 05.09.2018 // Revised: 17.09.2018 // Accepted: 01.10.2018

Исследование анальгетической активности 4-амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тионов

Т. В. Кравченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

Противовоспалительные средства широко применяют в лечении патологических состояний. Несмотря на клиническую эффективность нестероидных противовоспалительных средств, все они имеют побочные эффекты. Поэтому для установления среди синтезированных соединений тех, что способны изменять порог болевой чувствительности экспериментальных животных, изучили действие 4-амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тионов на центральный компонент ноцицептивной системы в условиях термического раздражения конечностей крыс.

Цель работы – изучение анальгетической активности 4-амино-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тиона.

Материалы и методы. Исследование анальгетической активности синтезированных соединений осуществлен в опытах на белых крысах массой 180–240 г. При установлении первичного порога болевой чувствительности исследуемых веществ на модели «горячая пластина» как раздражитель использовали закрепленную металлическую пластину с температурой 55 °С. Время ответной реакции измеряли в секундах (облизывание лапок, выпрыгивание, писк). Анальгетическую активность определяли по способности веществ изменять порог болевой чувствительности опытных животных по сравнению с контрольными и выражали в процентах.

Результаты. В результате исследований установлено, что наиболее активным соединением оказался 4-(3,4-диметоксибензилиденамино)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тион, который снижал чувствительность группы исследуемых животных к термическому раздражению конечностей на 127,78 %, превышая препарат сравнения анальгин по действию на модели «горячая пластина». Отмечено, что ненамного активнее, превышая референс-препарат анальгин, соединение (IV), которое проявило анальгетический эффект 121,11 %. Проанализированы экспериментальные данные и установлены некоторые закономерности в химическом строении и фармакологическом действии исследуемых веществ.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии анальгетической активности в ряду производных 1,2,4-триазола, что создает предпосылки для дальнейшего изучения эффективности и безопасности активных веществ.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, нестероидные противовоспалительные средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 292–295

Nowadays non-steroidal anti-inflammatory drugs have found a wide application in treatment of medical conditions which involve inflammation, fever, muscle tension and pain syndrome. Despite the clinical effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs, their administration is followed by a set of side effects observed in 30 % of patients [6]. It is worth noting that non-steroidal anti-inflammatory drugs available on Ukrainian market are predominantly produced in foreign countries, which makes this class of drugs less affordable for a wide range of consumers due to the price [1]. The synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives is a promising direction in the search of compounds which exhibit antiviral, hypolipidemic and other types of activities [2–5].

We devoted our attention to 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiones, which are pharmacologically active compounds with potential anti-inflammatory activity [7,8,10].

The aim

The aim of this work was to study the analgesic activity of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiones.

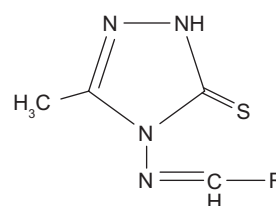
Materials and methods

The objects of the research were the derivatives of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiones (Table 1).

Analgesic activity of the synthesized compounds was evaluated in terms of the set of experiments conducted on white rats of 180–240 g weight. The primary pain threshold after the administration of the substances was assessed using a “hot plate” test, involving a metal plate heated at 55 °C (thermostatically sustained) as an irritator. The time

of the corresponding response (paw licking, jumping out, squeaking) was measured in seconds. Then, the speed of the response was evaluated after the administration of the substances of research; the speed alterations were expressed in percent of the initial speed [9].

Table 1. The structure of 4-((R-idenе)-amino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiones



Compound №	R	Compound №	R
I	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	II	4-BrC ₆ H ₄
III	2-S-C ₄ H ₃	IV	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄
V	3-FC ₆ H ₄	VI	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
VII	3-Br-4F-C ₆ H ₃	VIII	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃
IX	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	X	4-FC ₆ H ₄

Analgesic activity was assessed by observations of the alterations of pain threshold of the group of studied animals to whom the substances were administrated, comparing results with the control group and expressing them in percent. Analgesic activity due to the “hot plate” test was calculated with the following expression:

$$AA = \frac{\Delta T_a - \Delta T_k}{\Delta T_k} \times 100 \%,$$

AA: analgesic activity, %;

ΔT_a : difference in latency of the corresponding response in a group of the studied animals before and after the administration of the potential analgesic;

ΔT_k : difference in latency of the corresponding response in a control group before and after the administration of the solvent.

Analgin with a dose of 1000 mg/kg was used as a reference drug (Analgin-Darnytsia, solution for injection, 500 mg/mL \times 2 mL in ampules, № 10).

Results

The synthesis of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones was held at Toxicological and Inorganic Chemistry Department under supervision of professors O. I. Panasenko and Ye. H. Knysh [11].

According to the results, it was concluded that 4-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thione was the most active compound, which reduced the sensitivity to thermal irritation of extremities in the group of animals by 127.78 % (Table 2); that said, its activity is higher than the reference drug Analgin, which was also evaluated in a “hot plate” test.

It was established that substance (IV) was slightly more active than the reference drug Analgin, demonstrating 121.11 % of analgesic activity.

Following the experiments it was found that substances (I–III; VII–X) do not exhibit analgesic activity. However, it would be appropriate to note that the analgesic activity best manifested itself during the administration of substances containing 3-fluorophenyl substituent (V).

Processing of the experimental data revealed some dependencies between the chemical structure and pharmacological activity of the substances of research.

Thus, it was found that the addition of phenyl group to the N₄-atom of the 1,2,4-triazole ring yields in a high analgesic activity of the compound.

Conclusions

1. The compound of 4-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione exhibited the highest activity; the substance reduced the sensitivity to thermal irritation of extremities in the group of animals by 127.78 %, which is higher than the reference drug Analgin evaluated in a “hot plate” test.

2. It was found that the addition of phenyl group to the N₄ atom of the 1,2,4-triazole ring yields in a high analgesic activity of the compound.

3. The obtained results demonstrate that analgesic activity is existent among the set of 1,2,4-triazole derivatives, which creates preconditions for a deeper research of the effectiveness and safety of the most active compounds among the studied compounds.

Table 2. Analgesic activity of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiones

№ of the compound	Average difference in latency of the corresponding response, M \pm m	P	Analgesic activity, %
Control	1.290 \pm 0.444		0
Analgin	2.910 \pm 0.652	0.077762	126.67
I	1.840 \pm 0.289	0.328242	43.33
II	2.170 \pm 0.617	0.28242	68.89
III	1.840 \pm 0.402	0.383503	46.67
IV	2.840 \pm 0.828	0.141558	121.11
V	0.930 \pm 1.052	0.763652	-27.78
VI	2.930 \pm 0.601	0.063828	127.78
VII	1.770 \pm 0.738	0.590435	37.78
VIII	2.440 \pm 0.596	0.163332	90.00
IX	1.700 \pm 0.372	0.497579	32.22
X	2.110 \pm 0.874	0.425797	64.44

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Kravchenko T. V., Teaching Assistant, the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

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

Відомості про автора:

Кравченко Т. В., асистент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

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

Сведения об авторах:

Кравченко Т. В., ассистент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

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

References

- [1] Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy (2013) «Pro zatverdzhennia Litsenziynykh umov provadzhennia hromadskoi diaialnosti z importu likarskykh zasobiv» vid 20.02.2013 r. №143 [Order of the Ministry of

- Health of Ukraine «On the approval of License terms of proceedings of public activity regarding the import of medicines» from February 20, 2013, №143. [in Ukrainian].
- [2] Ünver, Y., Deniz, S., Çelik, F., Akar, Z., Küçük, M., & Sancak, K. (2016). Synthesis of new 1,2,4-triazole compounds containing Schiff and Mannich bases (morpholine) with antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 89–95. doi: 10.1080/14756366.2016.1206088.
- [3] Kasturi, Vasu, Kerru, Nagaraju, Nallapaneni, Harikrishna, Chunduri, & Venkata, Rao (2015). Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Schiff's base derivatives and investigation of their antimicrobial activities. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 5(2), 882–892.
- [4] Odyntsova, V. M., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2015). Hostra toksychnist S-alkilpokhidnykh 5-(adamantan-1-il)- 4r-1,2,4-triazol-3-tionu [Acute toxicity of s-alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4r-1,2,4-triazole-3-thione]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 6–8. [in Ukrainian].
- [5] Danilchenko, D. M., & Safonov, A. A. (2017) Diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. *Zaporozhye medical journal*, 19(4), 517-519. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105283.
- [6] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research with use of Excel]*. Kyiv: Morion. [in Russian].
- [7] Odintsova, V. M. (2015) Analhetychna aktyvnist solei 2-(5-(adamantan-1-il)-4-R-1,2,4-triazol-3-iltio)otstovoi kysloty [Analgesic activity of the salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(20), 8–11. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.61105.
- [8] Bilay, I. M., Mihayluk, E. O., Tsys, O. V., Shabel'nik, K. P., Kovalenko, S. I., & Ostapenko A. O. (2016). Analhetychna aktyvnist pokhidnykh 1,2,4-triazolu na etapi pervynnoho farmakolohichnoho skryninyh [Analgesic activity of 1,2,4-triazole derivatives in primary pharmacological screening]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1(47), 48–52. [in Ukrainian].
- [9] Stefanov, A. V. (Ed) (2001). *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodical instructions on preclinical studying of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [10] Anamaria, C., Leonte, D., Laurian, V., Laszlo, C. B., Imre, S., & Zaharia, V. (2018). Heterocycles 42. Synthesis and characterization of new thiazolo[3,2-b] [1,2,4]triazole derivatives with anti-inflammatory potential. *Farmacia*, 66(1), 88–96.
- [11] Kravchenko, T. V., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2016). Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoli 4-((R)amino)-5-metyl-4H-1,2,3-triazol-3-tioliv [Synthesis and properties of -(R)amino)-5-methyl-4H-1,2,3-triazol-3-thiols]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 55–59. [in Ukrainian].



Антидепресивна активність бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Є. С. Пругло

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сучасні антидепресанти мають низку недоліків: їм притаманна висока ймовірність розвитку побічних реакцій, недостатня широта і стійкість терапевтичного ефекту, а також тривалий латентний період дії. Отже, очевидно є потреба у створенні нових препаратів, що поліпшують якість життя, впливають на настрій та є безпечними. Аналіз відомостей фахової літератури показав, що похідні 1,2,4-тріазолу характеризуються вираженою антидепресивною дією, а такі препарати, як тразодон та альпрозолам широко застосовуються в медичній практиці.

Мета роботи – дослідження антидепресивної дії похідних 1,2,4-тріазолу й аналіз залежності хімічної будови від цієї фармакологічної активності.

Матеріали та методи. Пошук антидепресантів у ряду похідних 1,2,4-тріазолу виконували на основі класичної моделі за R. D. Porsolt у модифікації Є. В. Щетиніна. Кожну тварину занурювали на 10 хвилин у посудину, що заповнена водою з температурою 27 °С. Фіксували тривалість активного плавання (енергійні рухи всіма лапами з активним переміщенням), пасивного плавання (слабкі гребки лапами, необхідні для підтримки тіла на плаву) та іммобілізації (відсутність плавальних рухів). Крім того, підраховували число періодів активного плавання різної тривалості і число найкоротших періодів іммобілізації тривалістю до 6 секунд. Обраховували індекс депресивності (ІД) – відношення числа коротких періодів іммобілізації до загального числа періодів активного плавання. Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середнє арифметичне (M) та похибку ($\pm m$). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експерименту встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента.

Результати. Речовини, які дослідили, – бензиліденові похідні 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Індекс депресивності при застосуванні флуоксетину, який використовували як еталон, знижувався на 70,92 % ($p < 0,05$), а при застосуванні прототипу – тразодону – на 76,95 % ($p < 0,05$). Сполуки 26 і 32 статистично значущо знижували індекс депресивності на 86,66 % та 81,24 % відповідно, що перевищує за активністю препарати порівняння. Основний показник відчаю в щурів – тривалість іммобілізації – зменшувався при застосуванні флуоксетину на 73,53 % ($p < 0,05$), тразодону – на 79,55 % ($p < 0,05$). Застосовуючи похідні 1,2,4-тріазолу, знижували тривалість іммобілізації сполука 32 – на 89,53 % ($p < 0,05$), сполука 23 – на 87,05 % ($p < 0,05$).

Висновки. Найактивнішою за результатами досліджень виявилася сполука 32 – 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон, який знижував середню тривалість іммобілізації в дослідній групі на 89,53 % та мав доволі низький індекс депресивності ($0,34 \pm 0,08$; $p < 0,05$).

Антидепресивная активность бензилденых производных 4-амино-5-(алкил-, арил-, гетерил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Е. С. Пругло

Современные антидепрессанты имеют ряд недостатков: высокая вероятность развития побочных реакций, недостаточная широта и устойчивость терапевтического эффекта, а также длительный латентный период действия. Поэтому очевидна необходимость в создании новых препаратов, которые улучшают качество жизни, влияют на настроение и являются безопасными. Анализ данных специализированной литературы показал, что производные 1,2,4-триазола обладают выраженной антидепрессивной активностью, а такие препараты, как тразодон и альпрозолам широко применяются в медицинской практике.

Цель работы – исследование антидепрессивного действия производных 1,2,4-триазола и анализ зависимости химического строения от этой фармакологической активности.

Материалы и методы. Поиск антидепрессантов в ряду производных 1,2,4-триазола провели на основе классической модели по R. D. Porsolt в модификации Е. В. Щетинина. Каждое животное погружали на 6 минут в сосуд, заполненный водой с температурой 27 °С. Фиксировали продолжительность активного плавания (энергичные движения всеми лапами с активным перемещением), пассивного плавания (слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и иммобилизации (отсутствие плавательных движений). Кроме того, подсчитывали число периодов активного плавания различной продолжительности и число самых

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145228>

УДК: 547.792-116.03/.56/12/.4.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145228

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 296–301

Ключові слова: антидепресанти, 1,2,4-тріазол, тразодон.

E-mail: pruglo@i.ua

Надійшла до редакції: 20.08.2018 // Після доопрацювання: 27.08.2018 // Прийнято до друку / Accepted: 28.08.2018

коротких періодів іммобілізації тривалістю до 6 секунд. Висчисляли індекс депресивності (ІД) – відношення числа самих коротких періодів іммобілізації до загального числа періодів активного плавання. Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) і Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середнє арифметичне (М) і помилку ($\pm m$). Статистичну значимість міжгрупових відмінностей за даними експерименту встановлювали за допомогою t-критерія Стюдента.

Результати. Досліджені речовини – бензилідени производні 4-аміно-5 (алкіл-, арил, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіона. Індекс депресивності при застосуванні флуоксетину знизився на 70,92 % ($p < 0,05$), при застосуванні тразодону – на 76,95 % ($p < 0,05$). Сполуки 26 і 32 статистично значимо знизили індекс депресивності на 86,66 % і 81,24 % відповідно, що перевищує по активності використані препарати порівняння. Основний показник відчаю у мишей – тривалість іммобілізації – зменшилася при застосуванні флуоксетину на 73,53 % ($p < 0,05$), тразодону – на 79,55 % ($p < 0,05$). При застосуванні производних 1,2,4-тріазолу знизили тривалість іммобілізації сполуки 32 – на 89,53 % ($p < 0,05$), сполуки 23 – на 87,05 % ($p < 0,05$).

Висновки. Найбільш активним за результатами досліджень виявився сполука 32 – 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон, який знизив середню тривалість іммобілізації в експериментальній групі на 89,53 % і мав достатньо низький індекс депресивності ($0,34 \pm 0,08$; $p < 0,05$).

Ключові слова: антидепресанти, 1,2,4-тріазол, тразодон.

Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 296–301

Antidepressant activity of 4-amino-5-(alkyl-, aryl-, heteryl)-1,2,4-triazole-3-thione benzylidene derivatives

Ye. S. Pruhlo

The current market for antidepressants has a number of limitations, they have a high probability of development of adverse reactions, have low latitude and stability of the therapeutic effect, and also have a long latent period of action. Therefore, it seems obvious that there is a need to create new drugs that improve the quality of life, affect the mood and are safe. An analysis of literary sources has shown that derivatives of 1,2,4-triazole have a pronounced antidepressant effect and drugs such as Trazodone and Alprozalol are widely used in medical practice.

The purpose of this work was to study antidepressant effects of 1,2,4-triazole derivatives and to make analysis of the dependence between chemical structure and pharmacological activity.

Materials and methods. The search of antidepressants in the series of 1,2,4-triazole derivatives was performed on the basis of the classical model of R.D. Porsolt in the modification of E.V. Schetyinin. Each animal was immersed for 6 minutes in a vessel filled with water at a temperature of 27 °C. The duration of active swimming was fixed (vigorous movements of all paws with active movement), passive swimming (weak bends of the paws necessary to support the body to swim) and immobilization (no swimming motions). In addition, the number of active swimming periods of different lengths and the number of very short immobilization periods of up to 6 seconds were counted. The index of depression (ID) was calculated due to the ratio of the very short periods number of immobilization to the total number of active swimming periods. The research results are processed by modern statistical methods of analysis using personal computer, including the standard program package Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) and Statistica® for Windows 6.0. The average arithmetic mean (M) and standard mean errors ($\pm m$) were calculated. The statistical significance of intergroup differences according to the experimental data was established using Student's t-criterion. To study the dependence of the influence of benzylidene derivatives of 4-amino-5-(alkyl-, aryl-, heteryl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione on the duration of passive swimming and the duration of immobilization was carried out by correlation analysis.

Results. Benzylidene derivatives of 4-amino-5-(alkyl-, aryl-, heteryl)-1,2,4-triazole-3-thione were used as test substances. The index of depression in the use of fluoxetine decreased to 70.92 % ($P < 0.05$), and with the use of trazodone to 76.95 % ($P < 0.05$). Compounds 26 and 32 statistically significantly lowered the index of depression to 86.66 and 81.24 %, respectively, which was higher than the activity of the used comparison drugs. The main indicator of rats despair was the duration of immobilization, decreased to 73.53 % ($P < 0.05$) and trazodone to 79.55 ($P < 0.05$) when administered with fluoxetine. When applying 1,2,4-triazole derivatives, the duration of immobilization of compound 32 was reduced to 89.53 % ($P < 0.05$), and compounds 23 to 87.05 % ($P < 0.05$).

Conclusions. The most active compound according to the results of the study was compound 32, which reduced the average duration of immobilization in the experimental group to 89.53 % and had a rather low index of depression (0.34 ± 0.08 , $P < 0.05$).

Key words: antidepressants, 1,2,4-triazole, trazodone.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 296–301

Депресія – стан настрою та зниження фізичної активності, що може вплинути на думки, поведінку, тенденції, почуття [2,14].

Незважаючи на те, що нині створена ціла низка антидепресивних препаратів, проблема фармакотерапії депресій і досі не вирішена [3].

Сучасні антидепресанти мають низку недоліків: висока ймовірність розвитку побічних реакцій, недостатня

широта та стійкість терапевтичного ефекту, тривалий латентний період дії [5,11]. Тому очевидною є потреба створення нових препаратів, які поліпшують якість життя, впливають на настрій та є безпечними.

Аналіз відомостей фахової літератури показав: похідні 1,2,4-тріазолу мають виражену антидепресивну дію [7,8,13], а такі препарати, як тразодон та альпрозолам широко застосовуються в медичній практиці.

Мета роботи

Дослідження антидепресивної дії похідних 1,2,4-тріазолу й аналіз залежності хімічної будови від цієї фармакологічної активності.

Матеріали і методи дослідження

Для пошуку речовин, які характеризуються антидепресивною активністю, використали бензиліденові похідні 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіони (табл. 1), що одержали в лабораторії органічного синтезу ЗДМУ.

Експериментальну частину роботи виконали на 84 білих нелінійних щурах вагою 118–174 г. Тварин утримували відповідно до міжнародних норм і правил роботи з хребетними тваринами. Для порівняння антидепресивної дії синтезованих похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів використали флуоксетин у дозі 10 мг/кг і тразодон у дозі 50 мг/кг [1].

Пошук антидепресантів у ряду похідних 1,2,4-тріазолу виконували на основі класичної моделі за R. D. Porsolt [4] в модифікації Є. В. Щетиніна і співавт. [10,14]. Кожну тварину занурювали на 6 хвилин у посудину, що заповнена водою з температурою 27 °С. Фіксували тривалість активного плавання (енергійні рухи всіма

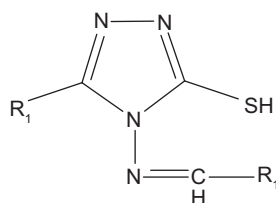
лапами з активним переміщенням), пасивного плавання (слабкі гребки лапами, необхідні для підтримки тіла під час плавання) та іммобілізації (відсутність плавальних рухів). Крім того, підраховували кількість періодів активного плавання різної тривалості та число найкоротших періодів іммобілізації тривалістю до 6 секунд. Обраховували індекс депресивності (ІД) – відношення числа найкоротших періодів іммобілізації до загального числа періодів активного плавання [6].

Результати досліджень опрацювали сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, зокрема з використанням стандартного пакета програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) та Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середнє арифметичне (M) і стандартну похибку середнього ($\pm m$). Статистичну значущість міжгрупових відмінностей за даними експерименту встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента [9,12].

Результати

Після введення похідних 1,2,4-тріазолу число періодів іммобілізації тривалістю до 6 секунд зменшувалось найвиразніше при застосуванні сполук 32 та 26 – на 59,55 % ($p < 0,05$) та 56,71 % ($p < 0,05$), перевершуючи показники флуоксетину (-48,77 %; $p < 0,05$) та тразодону (-19,14 %;

Таблиця 1. Динаміка структури та параметрів плавальної поведінки щурів, яким вводили похідні 1,2,4-тріазолу, в тесті примусового плавання за R. D. Porsolt**



Сполука	R	R ₁	Тривалість пасивного плавання, с	Δ%	Тривалість іммобілізації, с	Δ%	Число періодів іммобілізації тривалістю до 6 с	Δ%	Загальне число періодів активного плавання	Δ%	Індекс депресивності	Δ%
Контроль	–	–	204,29 ± 10,86		201,86 ± 19,35		5,29 ± 0,52		5,29 ± 0,36		1,81 ± 0,35	
Флуоксетин	–	–	266,86 ± 15,03*	30,63	53,43 ± 32,27*	-73,53	2,71 ± 0,42*	-48,77	3,14 ± 0,29*	-40,64	0,53 ± 0,09*	-70,92
17	CH ₃	C ₆ H ₄ OH-2	297,29 ± 10,64*	45,52	129,57 ± 18,07*	-35,81	3,86 ± 0,34	-27,03	6,14 ± 0,67	16,07	2,01 ± 0,67	11,32
23	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ N(CH ₂) ₄ -4	226,00 ± 21,15	10,63	26,14 ± 22,31*	-87,05	2,86 ± 0,55*	-45,94	4,57 ± 0,46	-13,61	0,47 ± 0,08*	-74,24
24	C ₆ H ₅	C ₄ H ₄ NO ₂ -4	313,29 ± 22,45*	53,36	72,86 ± 11,22*	-63,91	5,14 ± 0,34	-2,84	10,14 ± 0,37*	91,68	1,17 ± 0,11	-35,53
26	C ₆ H ₄ F-2	C ₆ H ₅ -Br-2	337,71 ± 6,55*	65,31	150,29 ± 22,91	-25,55	2,29 ± 0,47*	-56,71	6,14 ± 0,86	16,07	0,24 ± 0,07*	-86,66
32	C ₆ H ₄ F-2	C ₆ H ₅ N(CH ₂) ₂ -4	192,71 ± 28,53	-5,67	21,14 ± 29,98*	-89,53	2,14 ± 0,55*	-59,55	2,43 ± 0,34*	-54,06	0,34 ± 0,08*	-81,24
Контроль	–	–	241,00 ± 3,96		254,00 ± 12,52		3,71 ± 0,75		5,00 ± 0,37		1,79 ± 0,57	
36	C ₆ H ₄ Br-2	C ₆ H ₅ OH-2	364,86 ± 25,09*	51,39	134,43 ± 25,1*	-47,07	5,14 ± 0,67	38,54	9,14 ± 0,82*	82,8	1,47 ± 0,47	-17,6
38	C ₆ H ₄ Br-2	C ₆ H ₅ N(CH ₂) ₂ -4	344,57 ± 7,64*	42,98	187,71 ± 12,48*	-26,10	6,71 ± 0,36*	80,86	2,71 ± 0,59*	-45,8	0,76 ± 0,06	-57,68
42	тіофен-2-іл	C ₆ H ₅ NO ₂ -4	369,71 ± 6,68*	53,41	173,14 ± 7,98*	-31,83	6,86 ± 0,51*	84,91	4,29 ± 0,36	-14,2	2,81 ± 0,43	57,33
Тразодон	–	–	378,71 ± 10,72*	57,14	49,29 ± 5,27*	-79,55	3,00 ± 0,65	-19,14	2,86 ± 0,36*	-42,8	0,41 ± 0,09*	-76,95

*: вірогідність результатів щодо контрольної групи $p \leq 0,05$; **: в кожній серії досліджень протестовано по 7 тварин.

$p < 0,05$). Щодо сполук 23 та 17, то вони за цим показником перевищували дію тразодону (зниження на 27,03 %; $p > 0,05$ та 45,94 %; $p < 0,05$ відповідно) (табл. 1).

Загальна кількість періодів активного плавання за 6 хвилин спостереження зростала при введенні сполук 26, 23, 36. Найбільша кількість періодів активного плавання – при застосуванні сполуки 26 (на 91,68 %; $p < 0,05$), а флуоксетин і тразодон зумовлювали зниження цих показників на 40,64 % ($p < 0,05$) та 42,8 % ($p < 0,05$) відповідно. За цим показником сполуки 32 і 38 перевищують дію препаратів порівняння.

Тривалість пасивного плавання порівняно зі значеннями параметрів у контрольній групі збільшувалась при застосуванні флуоксетину на 30,63 % ($p < 0,05$), на 57,14 % ($p < 0,05$) у випадку з тразодоном; тільки сполука 26 перевищувала показники препаратів порівняння, а збільшення пасивного плавання становило 65,31 % ($p < 0,05$).

Індекс депресивності при застосуванні флуоксетину знижувався на 70,92 % ($p < 0,05$), а при застосуванні тразодону – на 76,95 % ($p < 0,05$). Сполуки 26 та 32 статистично вірогідно знижували індекс депресивності – на 86,66 % та 81,24 % відповідно, що за активністю перевищує препарати порівняння.

Основний показник відчаю в щурів – тривалість іммобілізації – при застосуванні флуоксетину зменшувався

на 73,53 % ($p < 0,05$), тразодону – на 79,55 % ($p < 0,05$). Застосовуючи похідних 1,2,4-тріазолу, знижували тривалість іммобілізації сполука 32 – на 89,53 % ($p < 0,05$), сполука 23 – на 87,05 % ($p < 0,05$).

Отже, зменшення тривалості іммобілізації в щурів, в яких застосовували похідні 1,2,4-тріазолу, дає підставу зробити висновок про зменшення розвитку в щурів стану «поведінкового відчаю».

Обговорення

Провівши аналіз залежності «хімічна будова – фармакологічна дія», встановили закономірності щодо антидепресивної дії від замісників бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (табл. 1).

Виявили, що заміна 2-бромбензиліденового фрагмента в молекулі 4-(2-бромбензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на 4-(диметиламіно)бензиліденовий замісник за цим положенням призводить до суттєвого зменшення тривалості пасивного плавання ($p < 0,01$) (табл. 1, 2).

Визначили також цікаву закономірність: у молекулі 4-(2-гідроксибензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону заміна 2-гідроксибензиліденового фрагмента на 4-(диметиламіно)бензиліденаміновий замісник

Таблиця 2. Статистична значущість відмінностей результатів тривалості пасивного плавання бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Сполука	17	23	24	26	32	36	38	42
17	$p = 1$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
23	$p < 0,05$	$p = 1$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
24	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p = 1$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
26	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p = 1$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
32	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p = 1$	$p < 0,01$	$p < 0,0001$	$p < 0,001$
36	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p = 1$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
38	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p = 1$	$p < 0,05$
42	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p = 1$

Таблиця 3. Статистична значущість відмінностей результатів тривалості іммобілізації бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

	17	23	24	26	32	36	38	42
17	$p = 1$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
23	$p < 0,01$	$p = 1$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
24	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p = 1$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
26	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p = 1$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
32	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p = 1$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
36	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p = 1$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
38	$p < 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p = 1$	$p < 0,05$
42	$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 1$

приводить до незначного зниження тривалості пасивного плавання, але ця заміна не є статистично значущою, а результати слід вважати такими, що відрізняються з імовірністю 54,6 % ($p > 0,05$).

Заміна тіофен-2-ільного замісника за C_5 атомом карбону 1,2,4-тріазолового ядра молекули 4-(4-нітробензиліденаміно)-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на фенільний замісник не призводить до значущої зміни тривалості пасивного плавання та відрізняється з імовірністю 95,3 % ($p < 0,05$).

Щодо молекули 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, то з вірогідністю 99,99 % ($p < 0,0001$) заміна 5-бромфенільного замісника на 2-фторфенільний призводитиме до зниження тривалості пасивного плавання в молекулі 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону. Отже, можна припустити, що ці сполуки впливають на 5-НТ₂-рецептори [15].

Встановлюючи закономірності антидепресивної дії щодо тривалості іммобілізації та хімічної будови, розраховували статистичну значущість відмінностей результатів застосованих похідних 1,2,4-тріазолу (табл. 3).

Так, наявність тіофен-2-ільного замісника за C_5 атомом карбону зумовлює істотне зростання тривалості іммобілізації порівняно з молекулою 4-(4-нітробензиліденаміно)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, що містить за цим положенням фенільний замісник ($p < 0,001$). Заміна фенільного замісника за C_5 атомом карбону ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на 2-фторфенільний замісник не призводить до статистично значущих змін ($p > 0,05$), а ймовірність відмінностей результатів становить 10,27 %. Заміна 2-фторфенільного замісника на 2-бромфенільний супроводжується суттєвим зростанням тривалості іммобілізації при застосуванні 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону ($p < 0,01$).

Висновки

1. Дослідження антидепресивної активності похідних бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів показало, що їх застосування призводить до зростання мотиваційної діяльності в умовах «поведінкового відчаю» та свідчить про їхні адаптаційні можливості.

2. Під час експерименту виявили, що 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон перевищує препарати порівняння флуоксетин і тразодон за тривалістю іммобілізації та володіє доволі низьким індексом депресивності.

3. Встановили певні закономірності щодо основного показника відчаю у тварин – тривалості іммобілізації. Так, заміна фенільного замісника за C_5 атомом карбону ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону на 2-фторфенільний замісник не призводила до ста-

тистично значущих змін ($p > 0,05$), а ймовірність відмінностей отриманих результатів становить 10,27 %. Заміна 2-фторфенільного замісника на 2-бромфенільний супроводжується суттєвим зростанням тривалості іммобілізації при застосуванні 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(2-бромфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону ($p < 0,01$).

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету на тему: «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4-*R*-(аміно)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анагетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією» № держреєстрації 0115U003470 (2015–2017).

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.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4705-7261>

Сведения об авторе:

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

Information about author:

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

Список літератури

- [1] Chea, B. A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off-Label Use in Dogs and Cats / B. Chea, M.G. Trazodone // American Journal of Animal and Veterinary Sciences. – 2017. – Vol. 12. – Issue 4. – P. 188–194.
- [2] De la Serna. Depression, when Sadness Becomes a Disease / De la Serna, Juan Moisés // Babelcube Inc., 2018. – 66 p.
- [3] Moller H.J. Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities / H.J. Moller, H.P. Volz // Drugs. – 1996. – Vol. 52. – №5. – P. 625–638.
- [4] Porsolt R.D. Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants / R.D. Porsolt, A. Berlin, M. Jalfre // Arch. Intern. Pharmacodyn. – 1977. – Vol. 229. – P. 327.
- [5] Richelson E. The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds / E. Richelson // J. Clin Psychiatry. – 1994. – Vol. 55. – №9. – P. 34–39.
- [6] Ритмическая организация принудительного плавания и её связь с особенностями поведения крыс / В.А. Батурич, Г.И. Манжикова, Е.В. Щетинин, Э.Б. Арушанян // Журнал высшей нервной деятельности. – 1988. – Т. 38. – Вып. 2. – С. 293297.
- [7] Габидуллин Р.А. Антидепрессивная активность новых триазолов / Р.А. Габидуллин, О.А. Иванова // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 290–291.
- [8] Иванова О.А. Изучение антидепрессивной активности новых производных триазола / О.А. Иванова, Р.А. Габидуллин, С.И. Семенова // Вопросы теоретической и практической медицины : материалы 73-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых. – Уфа: изд-во ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», 2008. – Т. 1. – С. 156–157.
- [9] Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

- [10] Выбор показателей поведенческих тестов для оценки типологических особенностей поведения крыс / А.В. Мельников, М.А. Куликов, М.Р. Новикова, Е.В. Шарова // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2004. – Т. 54. – №5. – С. 712–717.
- [11] Недува А.А. Некоторые возможности современной терапии тревожно-депрессивных состояний в общей медицинской практике / А.А. Недува // Современная психиатрия. – 1998. – №2. – С. 32–34.
- [12] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- [13] Синтез и антидепрессивная активность тиаенсодержащих 5-арилокси-3-бром-1,2,4-триазолов / Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова, И.Л. Никитина, и др. // Башкирский химический журнал. – 2008. – №4. – С.23–24.
- [14] Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния / Е.В. Щетинин, В.А. Батурин, Э.Б. Арушанян, и др. // Журнал высшей нервной деятельности. – 1989. – Т. 39. – №5. – С. 958–964.
- [15] 5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression / G. Quesseveur, H.T. Nguyen, A.M. Gardier, B.P. Guiard // Expert Opinion on Investigational Drugs. – 2012. – Vol. 21(11). – P. 1701–25.
- [7] Gabidullin, R. A., & Ivanova, O. A. (2008) Antidepressivnaya aktivnost' novykh triazolov [Antidepressant activity of new triazoles]. *Vestnik RGMU. Periodicheskij medicinskij zhurnal*, 2, 290–291. [in Russian].
- [8] Ivanova, O. A., Gabidullin, R. A., & Semenova, S. I. (2008) Izuchenie antidepressivnoj aktivnosti novykh proizvodnykh triazola [Study of antidepressant activity of new triazole derivatives]. *Voprosy teoreticheskoy i prakticheskoy mediciny* Proceedings of the 73rd final Republican Scientific Conference of Students and Young Scientists. (Vol. 1), (P. 156–157). Ufa. [in Russian].
- [9] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001) *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kyiv: Morion. [in Russian].
- [10] Melnikov, A. V., Kulikov, M. A., Novikova, M. R., & Sharova, E. V. (2004) Vybhor pokazatelej povedencheskikh testov dlya ocenki tipologicheskikh osobennostej povedeniya krysa [Choice of Behavioral Tests for Estimation of Typological Features of Rat Behavior]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*, 54(5), 712–717. [in Russian].
- [11] Neduva, A. A. (1998) Nekotorye vozmozhnosti sovremennoj terapii trevozhno-depressivnykh sostoyanij v obshhemedicinskoj praktike [Some possibilities of modern therapy of anxiety-depressive conditions in general medical practice]. *Sovremennaya psixhiatriya*, 2, 32–34. [in Russian].
- [12] Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannyx. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera. [in Russian].
- [13] Klen, Ye. E., Makarova, N. N., Nikitina, I. L., Ivanova, O. A., Gabidullin, R. A., Alekhin, Ye. K., & Khalyullin, F. A. (2008) Sintez i antidepressivnaya aktivnost' tietansoderzhashchikh 5-ariloksi-3-brom-1,2,4-triazolov [Synthesis and antidepressant activity of thietane-containing 5-aryloxy-3-bromo-1,2,4-triazoles]. *Bashkirskij khimicheskij zhurnal*, 4, 23–24. [in Russian].
- [14] Shchetinin, E. V., Baturin, V. A., Arushanyan, E. B., Ovanesov, K. B., & Popov, A. V. (1989) Bioritmologicheskij podkhod k ocenke prinuditel'nogo plavaniya kak e'ksperimental'noj modeli «depressivnogo» sostoyaniya [Chrono-biological approach to forced swimming test as a model of behavioural depression]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*, 39(5), 958–964. [in Russian].
- [15] Quesseveur, G., Nguyen, H. T., Gardier, A. M., & Guiard, B. P. (2012) 5-HT₂ ligands in the treatment of anxiety and depression. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(11), 1701–25. doi: 10.1517/13543784.2012.719872.

References

[1] Chea, B. & Trazodone, M. G. (2017) A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off-Label Use in Dogs and Cats. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 12(4), 188–194. doi: 10.3844/ajavsp.2017.188.194.

[2] De la Serna, & Juan Moisés. (2018) Depression, when Sadness Becomes a Disease. Babelcube Inc.

[3] Moller, H. J., & Volz, H. P. (1996) Drug treatment of depression in the 1990s. An overview of achievements and future possibilities. *Drugs*, 52(5), 625–638.

[4] Porsolt, R. D., Berlin, A., & Jalfre, M. (1977) Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 229, 327.

[5] Richelson, E. (1994) The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J. Clin Psychiatry*, 55(9), 34–39.

[6] Baturin, V. A., Manzhikova, G. I., Shchetinin, E. V., & Arushanyan, E. B. (1988) Ritmicheskaya organizatsiya prinuditel'nogo plavaniya i ego svyaz' s osobennostyami povedeniya krysa [Rhythmic organization of compulsory swimming and its connection to the characteristics of rats behaviours]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti*, 37(2), 293297. [in Russian].



Дослідження аналгетичної дії похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Д. М. Данільченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ядро 1,2,4-тріазолу є об'єктом пильної уваги широкого кола науковців завдяки ряду унікальних властивостей. Аналізуючи відомості фахової літератури, слід відзначити наявність великої кількості інформації, що присвячена аналгетичній активності похідних 1,2,4-тріазолу. Отже, пошук нових перспективних молекул серед похідних 1,2,4-тріазолу, які надалі можуть бути використані як об'єкти для створення потенційних аналгетичних засобів, залишається актуальним, має теоретичне та практичне значення.

Мета роботи – дослідити аналгетичну активність ряду нових похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, у деяких випадках простежити взаємозв'язок між активністю та будовою сполук.

Матеріали та методи. Дослідження нових похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів на центральний компонент ноцицептивної системи виконали за загальновідомою методикою «оцтовокислих корчів». Препарат порівняння анальгін і досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно як тонкодисперсну водну суспензію. Контрольна група щурів отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки та ізотонічний розчин натрію хлориду вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

Результати. Тільки деякі зі сполук, для яких вивчали аналгетичну активність, за дією наближаються до еталона порівняння, решта виявились малоактивними. Для 14 речовин, що дослідили, встановлено ряд закономірностей, які можна надалі застосовувати для цілеспрямованого синтезу нових молекул.

Висновки. Уперше для нових 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів дослідили аналгетичну активність. Встановили, що більшість сполук мають помірну активність. Виражений аналгетичний ефект, який за показниками наближався до еталонного препарату, мають натрій 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат і метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат. Визначили окремі закономірності впливу замісників на показники аналгетичної активності.

Исследования анальгетического действия производных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов

Д. М. Данильченко

Ядро 1,2,4-триазола – объект пристального внимания широкого круга ученых благодаря ряду уникальных свойств. Анализируя данные специализированной литературы, следует отметить наличие большого количества информации, посвященной анальгетической активности производных 1,2,4-триазола. Поиск новых перспективных молекул среди производных 1,2,4-триазола, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве объектов для создания потенциальных анальгетических средств, остается актуальным, имеет теоретическую и практическую значимость.

Цель работы – исследовать анальгетическую активность ряда новых производных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, в некоторых случаях проследить взаимосвязь между активностью и структурой соединений.

Материалы и методы. Исследования новых производных 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов на центральный компонент ноцицептивной системы выполнили по общеизвестной методике «уксуснокислых корчей». Препарат сравнения анальгин и исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в виде тонкодисперсной водной суспензии. Контрольная группа крыс получала изотонический раствор натрия хлорида. Исследуемые соединения и изотонический раствор натрия хлорида вводили в дозе 1/10 от LD₅₀.

Результаты. Лишь некоторые из соединений, для которых изучали анальгетическую активность, по действию приближаются к препарату сравнения, остальные соединения оказались малоактивными. Для 14 исследованных веществ установлен ряд закономерностей, которые можно в дальнейшем использовать для целенаправленного синтеза новых молекул.

Выводы. Впервые для новых 5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов исследована анальгетическая активность. Установлено, что большинство соединений проявляют умеренную активность. Выраженный анальгетический эффект, который по показателям приближался к эталонному, отмечен у натрий 2-((5-фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145230>

УДК: 615.31'792'722.015:615.212.015
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145230

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 302–305

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, аналгетична активність.

E-mail: dmitrijdanielchenko@gmail.com

Надійшла до редакції: 20.08.2018 // Після доопрацювання: 05.09.2018 // Прийнято до друку: 11.09.2018

и метиламоний 2-((5-фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата. Установлены некоторые закономерности влияния заместителей на показатели анальгетической активности.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, анальгетическая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 302–305

The study of analgesic effect of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thion derivatives

D. M. Danilchenko

Introduction. The nucleus of 1,2,4-triazole is the subject of close attention from a wide range of scientists because of numerous unique properties. Analyzing literary sources, it should be noted that there is a large amount of information devoted to the study of analgesic activity of 1,2,4-triazole derivatives. Consequently, the search for new promising molecules among derivatives of 1,2,4-triazole, which may later be used as objects for the creation of potential analgesic agents, remains relevant, has theoretical and practical significance.

The purpose of our work was to investigate the analgesic activity of 14 new derivatives of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thionols, in some cases, to trace the relationship between the activity of compounds and their structure.

Materials and methods. Studying of new derivatives of 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thion on the central component of the nociceptive system was carried out on the model of "acetic acid convulsions" according to a well-known technique.

Experimental part. The Analgin and the test substances were administered intraperitoneally in the form of an aqueous suspension. Control group of rats was administered with isotonic sodium chloride solution. The studied compounds and isotonic sodium chloride solution were administered at a dose of 1/10 of LD₅₀.

Results. Among the compounds that were studied only some of them were close to the results of Analgin, other compounds showed lower activity. But among the 14 substances that were studied, some regularities have been noticed which can be applied for further purposeful synthesis of new molecules.

Conclusions. For the first time, analgesic activity was studied for new 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione. It was found that most compounds exhibit moderate activity. The pronounced analgesic effect, which approximated to the reference drug, is attributed to the sodium salt of 2-((5-furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and methylammonium 2-((5-furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate. Some dependences of the substituents influence on the parameters of analgesic activity were established.

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, analgesic activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 302–305

Важливим внеском у розвиток сучасної хімії гетероциклічних сполук є наукові досягнення вітчизняних учених, які протягом десятиліть займаються дослідженнями системи 1,2,4-тріазолу. Ядро 1,2,4-тріазолу – об'єкт пильної уваги великого загалу науковців завдяки ряду унікальних властивостей. Моделювання гетероциклу 1,2,4-тріазолу шляхом приєднання різних функціональних замісників призводить до утворення нових перспективних сполук, що необхідні для наступних хімічних перетворень, вивчення біологічних властивостей, встановлення різних закономірностей. Наукові публікації останніх років доводять актуальність і перспективність досліджень похідних 1,2,4-тріазолу, котрі містять залишки гетероциклічної системи фурану й аміногрупи як типові фармакофори. Автори довели: активний «симбіоз» 1,2,4-тріазолу, фурану, аміногрупи в одній молекулі позитивно впливає на властивості нових речовин [1,2].

Аналізуючи відомості фахової літератури, відзначимо наявність великої кількості інформації, що присвячена анальгетичній активності похідних 1,2,4-тріазолу [3]. Отже, пошук нових перспективних молекул серед похідних 1,2,4-тріазолу, які надалі можуть бути використані як об'єкти для створення потенційних анальгетичних засобів, залишається актуальним, має теоретичне та практичне значення [4,5].

Мета роботи

Дослідити анальгетичну активність ряду нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, у деяких випадках простежити взаємозв'язок між активністю та будовою сполук.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження нових похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів на центральний компонент ноцицептивної системи виконали на моделі «оцтовокислих корчів» за відомою методикою [6]. Дослідження здійснили на групі білих нелінійних щурів обох статей вагою 162–215 г.

Під час визначення больової чутливості досліджуваних речовин на моделі «оцтовокислих корчів» внутрішньоочеревинне введення 0,75 % розчину оцтової кислоти зумовлює підвищення загальної активності ноцицептивної системи та місцеве вивільнення брадикініну, гістаміну, сератоніну, простагландинів і лейкотриєнів, що призводить до мимовільних скорочень черевних м'язів живота – корчів, що супроводжуються витяганням задніх кінцівок і вигинанням спини [6]. Рівень анальгетичної активності похідних, що досліджували, оцінювали за здатністю зменшувати кількість больових реакцій у щурів при внутрішньоочеревинному введенні 0,75 % розчину оцтової кислоти.

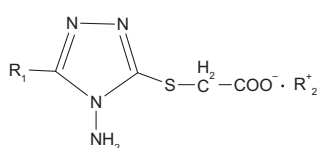
Аналгетичну активність визначають за здатністю досліджуваних речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними, наводять у відсотках. На моделі «оптовокислих корчів» аналгетичну активність розраховували за формулою:

$$AA = \frac{\Delta T_d - \Delta T_k}{\Delta T_d} \times 100 \%,$$

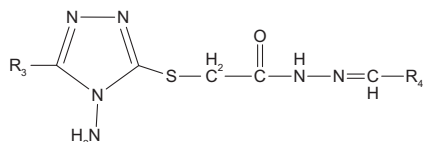
AA – аналгетична активність у %;

ΔT_d – різниця за кількістю корчів відповідної реакції у групі дослідних тварин до та після введення потенційного аналгетика;
 ΔT_k – різниця за кількістю корчів відповідної реакції у групі контрольних тварин до та після введення розчинника.

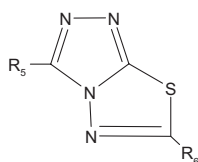
Таблиця 1. Похідні 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів



Сполука	R ₁	R ₂
2.26	фуран-2-іл	Na
2.31	фуран-2-іл	H ₃ NCH ₃
2.34	2-метил-фуран-3-іл	K
2.35	2-метил-фуран-3-іл	Na



Сполука	R ₃	R ₄
3.8	2-метил-фуран-3-іл	4-фторфеніл
3.9	2-метил-фуран-3-іл	2-нітрофеніл
3.10	2-метил-фуран-3-іл	4-нітрофеніл
3.11	2-метил-фуран-3-іл	2-гідроксифеніл
3.13	2-метил-фуран-3-іл	2,4-диметилфеніл



Сполука	R ₅	R ₆
3.51	2-метил-фуран-3-іл	феніл
3.53	2-метилфуран-3-іл	третбутилфеніл-4-іл
3.54	2-метилфуран-3-іл	2-метоксифеніл
3.56	2-метилфуран-3-іл	2-бром-4-фторфеніл
3.57	2-метилфуран-3-іл	2-хлор-4-нітрофеніл

Препарат порівняння анальгін і досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно як тонкодисперсну водну суспензію. Контрольна група щурів отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки та ізотонічний розчин натрію хлориду вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи результати попереднього комп'ютерного прогнозу біологічної активності похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (таблиця 1), слід акцентувати на певних класах сполук, що перспективні для цілеспрямованого пошуку речовин з аналгетичною активністю.

Тільки деякі зі сполук, для яких вивчали аналгетичну активність (табл. 2), за дією наближаються до еталону порівняння (3.56, 2.26, 2.31), решта похідних виявились малоактивними. Для 14 речовин, котрі дослідили, встановлено ряд закономірностей, які надалі можна застосовувати для цілеспрямованого синтезу нових молекул.

Під час порівняльного аналізу результатів дослідження аналгетичної активності похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів слід звернути увагу на метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (2.31), який за показниками активності наближається до препарату порівняння анальгіну. Необхідно відзначити, що натрій 2-[5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат (2.26) мав високі показники аналгетичної активності і також

Таблиця 2. Результати аналгетичної активності похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Група	Середня кількість «корчів», M ± m	Аналгетична активність, %
Контроль	30,140 ± 2,064	0
Анальгін	10,860 ± 4,171*	63,98
3.8	24,140 ± 3,933	19,91
3.13	21,000 ± 4,277	30,33
3.11	22,000 ± 4,687	27,01
3.9	23,710 ± 3,573	21,33
3.10	18,710 ± 3,559*	37,91
2.35	31,000 ± 3,597	-2,84
2.34	18,570 ± 3,128*	38,39
3.53	16,000 ± 3,346*	46,92
3.51	20,430 ± 3,789	32,23
3.57	26,710 ± 3,819	11,37
3.56	16,140 ± 4,296*	46,45
3.54	31,710 ± 2,862	-5,21
2.26	13,860 ± 3,195*	54,03
2.31	11,570 ± 4,376*	61,61

*: p < 0,05 щодо контролю.

цікавий як потенційний анагетичний засіб. При переході від фуран-2-ільного замісника за 5 положенням 1,2,4-тріазолового циклу до 2-метилфуран-3-ільного у сполуці 2.35, анагетична активність зменшується майже на 60 %. Відзначимо високу анагетичну дію у 3-(2-метилфуран-3-іл)-6-(2-бром-4-фторфеніл)-[1,2,4]тріазол[3,4-][1,3,4]тіадіазолу (3.56), але при переході від 2-бром-4-фторфенільного залишку до 2-метоксифенільного (3.54) виявили суттєве зменшення цієї активності.

Отже, метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (2.31) можна рекомендувати для наступних значно поглиблених досліджень як сполуку, котра характеризується анагетичною активністю.

Висновки

1. Уперше для нових 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів досліджено анагетичну активність. Встановили, що більшість сполук мають помірну активність.

2. Виражений анагетичний ефект, який за показниками наближався до еталонного препарату, належить сполукам 2.31 і 2.26. У хімічному відношенні це метиламоній 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат і натрій 2-((5-фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат відповідно. Встановили певні закономірності впливу замісників на показники анагетичної активності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Данильченко Д. М., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Данильченко Д. М., асистент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Danilchenko D. M., Assistant of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Британова Т.С. Синтез, хімічні та біологічні властивості похідних 4-бензиліденаміно- та 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-R-4H-1,2,4-тріазолію галогенідів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. – Запоріжжя, 2012. – 207 с.
- [2] Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
- [3] Анагетична активність S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А.А. Сафонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №2. – С. 84–87.
- [4] Парченко В.В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 42–48.
- [5] Фармакологічні аспекти застосування фуранпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів / О.А. Бігдан, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №3(22). – С. 98–102.
- [6] Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.

References

- [1] Brytanova, T. S. (2012) *Syntez, khimichni ta biolohichni vlastyivosti 4-benzylidenamino- ta 4-(furan-2-ilmethylamino)-1-R-4H-1,2,4-triazoliyu halohenidiv* (Dis...kand. farm. nauk) [Synthesis, chemical and biological properties of 4-benzylidenamino- and 4-(furan-2-ylmethylenamino)-1-R-4H-1,2,4-triazole halogenides. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Parchenko, V. V. (2014) *Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [3] Safonov, A. A., Pruglo, E. S., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2013) Analhetychna aktyvnist S-pokhidnykh 5-heteryl-4-(R-amino)-1,2,4-triazol-3-tioliv [Analgesic activity of s-derivatives of 5-heteryl-4-(R-amino)-1,2,4-triazol-3-thiol] *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 84–87. [in Ukrainian].
- [4] Parchenko, V. V. (2012) *Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryiginalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby* [New s-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 42–48. [in Ukrainian].
- [5] Bihdan, O. A., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. *Farmakolohichni aspekty zastosuvannya furanpokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv* [Pharmacological aspects of application of 1,2,4-triazole-3-thiol furan derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(22), 98–102. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.78004.
- [6] Stefanov, O. V. (Ed) (2001) *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv* [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]. Kyiv: Avitsena. [in Ukrainian].



Сравнительное изучение антимикробной активности композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп

В. В. Луць, Н. Л. Колычева, В. В. Гладышев

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – изучение антимикробной активности композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп с 2-меркаптобензотиазолом и хинозолом – пасты на эмульсионной основе и мази на гидрофильном носителе.

Материалы и методы. Объекты исследования – паста на эмульсионной основе и мазь на основе метилцеллюлозного глицерогеля, обеспечивающие оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензотиазола и хинозола из носителей, и соответствующие мягкие лекарственные формы-плацебо. Антимикробную активность пасты для ногтей, мази для наружного применения и их носителей устанавливали методом диффузии в агар в отношении грибов *Candida albicans*, занимающих второе место по частоте возникновения микозов стоп после дерматофитов, и штаммов грамположительных (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*) патогенных бактерий в связи с высокой частотой присоединения микстинфекции при микозах стоп. В качестве референтных препаратов использовали известные антимикотические лекарственные средства, зарегистрированные в Украине и достаточно давно используемые в практике терапии микозов стоп, – крем «Клотримазол 1 %» («Салютас Фарма ГмбХ», ФРГ), крем «Экзодерил 1 %» («ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша), мазь «Канеспор 1 %» («Керн Фарма С.Л., Испания).

Результаты. Исследуемые фармакотерапевтические средства обладают высокой эффективностью в отношении указанной микрофлоры. Основы-носители экспериментальных лекарственных форм обладают умеренной антимикотической и антибактериальной активностью, обусловленной наличием в их составах онихолитических (бензойная и салициловая кислоты) и кератолитических (мочевина) компонентов. В сравнительных микробиологических исследованиях установлено, что экспериментальная паста для терапии онихомикозов, содержащая композицию неспецифических антимикотических активных фармацевтических ингредиентов и онихолитиков, по величине зон задержки роста патогенных грибов *Candida albicans* и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* значительно превосходит один из наиболее эффективных препаратов – мазь «Канеспор». По диаметру зон задержки роста указанных микроорганизмов разработанная мазь для терапии и профилактики микозов кожных покровов стоп, представляющая собой комбинацию 2-меркаптобензотиазола, хинозола и мягкого кератолитика мочевины, превосходит современные лекарственные средства – крем «Клотримазол 1 %» и крем «Экзодерил 1 %», широко используемые в топическом лечении грибковых дерматологических инвазий.

Выводы. Полученные результаты изучения антимикробной активности композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп на основе сочетания 2-меркаптобензотиазола и хинозола позволяют прогнозировать их высокую клиническую ценность и возможность обеспечения отечественной дерматологии доступными и эффективными фармакотерапевтическими средствами, создающими реальную альтернативу импортным поставкам.

Порівняльне вивчення антимікробної активності композиційних м'яких лікарських форм для диференційованої терапії мікозів стоп

В. В. Луць, Н. Л. Количева, В. В. Гладышев

Мета роботи – вивчення антимікробної активності композиційних м'яких лікарських форм для диференційованої терапії мікозів стоп із 2-меркаптобензотіазолом і хінозолом – пасту на емульсійній основі та мазі на гідрофільному носії.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження використовували пасту на емульсійній основі та мазь на основі метилцелюлозного глицерогелю, що забезпечують оптимальне вивільнення 2-меркаптобензотіазолу й хінозолу з носіїв, і відповідні м'які лікарські форми-плацебо. Антимікробну активність пасту для нігтів, мазі для зовнішнього застосування та носіїв встановлювали методом дифузії в агар щодо грибів *Candida albicans*, що посідають друге місце за частотою виникнення мікозів стоп після дерматофітів, і штамів грампозитивних (*Staphylococcus aureus*), грамнегативних (*Pseudomonas aeruginosa*) патогенних бактерій у зв'язку з високою частотою приєднання мікстинфекції при мікозах стоп. Як референтні препарати використовували відомі антимікотичні лікарські засоби, що зареєстровані в Україні й давно використовуються у практиці терапії мікозів, – крем «Клотримазол 1 %» («Салютас Фарма ГмбХ», ФРН), крем «Екзодерил 1 %» («ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С. А.», Польша), мазь «Канеспор 1 %» («Керн Фарма С. Л., Іспанія).

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145243>

УДК: 615.454:616.5-002.828-031.22-085.282].015
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145243

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 306–311

Ключевые слова: микозы стоп, 2-меркаптобензотиазол, хинозол, паста для ногтей, мазь для наружного применения.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 29.08.2018 // Після доопрацювання: 05.09.2018 // Прийнято до друку: 11.09.2018

Результати. Досліджувані фармакотерапевтичні засоби мають високу ефективність щодо названої мікрофлори. Основи-носії експериментальних лікарських форм мають помірну антимікотичну й антибактеріальну активність, що зумовлена наявністю в їхніх складах оніхолітичних (бензойна й саліцилова кислоти) і кератолітичних (сечовина) компонентів. Під час порівняльних мікробіологічних досліджень встановили: експериментальна паста для терапії оніхомікозів, що містить композицію неспецифічних антимікотичних активних фармацевтичних інгредієнтів і оніхолітиків, за величиною зон затримки росту патогенних грибів *Candida albicans* і грамнегативних бактерій *Escherichia coli* і *Pseudomonas aeruginosa* суттєво перевершує один із найбільш ефективних препаратів – мазь «Канеспор». За діаметром зон затримки росту названих мікроорганізмів розроблена мазь для терапії, профілактики мікозів шкірних покривів стоп, що є комбінацією 2-меркаптобензтіазолу, хінозолу та м'якого кератолітика сечовини, перевершує сучасні лікарські засоби – крем «Клотримазол 1 %» і крем «Екзодерил 1 %», котрі широко використовуються в топичному лікуванні грибкових дерматологічних інвазій.

Висновки. Результати вивчення антимікробної активності композиційних м'яких лікарських форм для диференційованої терапії мікозів стоп на основі поєднання 2-меркаптобензтіазолу й хінозолу дають можливість прогнозувати високу клінічну цінність і можливість забезпечення вітчизняної дерматології доступними та ефективними фармакотерапевтичними засобами, що створюють реальну альтернативу імпортом постачанням.

Ключові слова: мікози стоп, 2-меркаптобензтіазол, хінозол, паста для нігтів, мазь для зовнішнього застосування.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 306–311

Comparative study of antimicrobial activity of composite semisolid dosage forms for differentiated therapy of foot mycosis

V. V. Luts, N. L. Kolycheva, V. V. Hladyshev

The aim of work is the study of antimicrobial activity of composite semisolid dosage forms for differentiated therapy of foot mycosis with 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol, namely the paste on emulsive base and the ointment on hydrophilic delivery vehicle.

Materials and methods. As the objects of investigation, the paste on emulsive base and the ointment on methylcellulose glycerogel, providing optimal releasing of 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol from the delivery vehicle and also appropriate semisolid dosage forms (placebo) were used. Antimicrobial activity of paste for nails, ointment for external use and their delivery vehicle was determined for *Candida albicans* fungi by diffusion into agar method. *Candida albicans* fungi take second place by the frequency of foot mycosis occurrence after dermatophytes and gram-positive (*Staphylococcus aureus*), gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*) pathogenic bacteria because of high frequency of mixtinfestation joining the foot mycosis. As the references the well-known antimycotic medications which are registered in Ukraine and for enough time have been used in practice of foot mycosis therapy – cream "Clotrimazole 1 %" (Salutas Pharma, Germany), cream "Exoderil 1 %" (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland), ointment "Kanespor 1 %" (Kern Pharma S.L., Spain) were used.

Results. It was revealed that investigated pharmacotherapeutic medicines are characterized by high efficacy for above mentioned microflora. Bases of experimental dosage form have a moderate antimycotic and antibacterial activity caused by onycholytics (salicylic and benzoic acids) and keratolytic (carbamide) presence in formulations. In comparative microbiological studies it was established that the experimental paste for onychomycosis therapy, which contains the composition of nonspecific antimycotics and onycholytics, noticeably surpasses one of the most effective medications – ointment "Kanespor" by the area of growth inhibition zone for pathogenic fungi *Candida albicans* and gram-negative bacteria *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. It was revealed that by the diameter of growth inhibition zone for above mentioned microorganisms the developed ointment surpasses such modern remedies as cream "Clotrimazole 1 %" and cream "Exoderil 1 %", which are widely used in topical treatment of dermatological mycosis.

Conclusions. Obtained results of antimicrobial activity study of composite semisolid dosage forms for differentiated therapy of foot mycosis on the base of combination of 2-mercaptobenzthiazol and chinoxol allow to predict their high clinical value and possibility of providing the domestic dermatology with affordable and effective pharmacotherapeutic medicines, creating the real alternative to import products.

Key words: tinea pedis, 2-mercaptobenzthiazol, chinoxol, ointments, skin ointment.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 306–311

Микозы стоп – одна из наиболее распространенных грибковых патологий среди населения планеты. Современная дерматология считает, что к данному заболеванию относятся грибковые инвазии не только кожи стоп, но и ногтей [1]. Эти микотические поражения характеризуются длительностью течения с переходом, как правило, в хроническую фазу и чрезвычайной устойчивостью к лечению. Не в последнюю очередь это происходит из-за незначительного количества лекарственных веществ, обладающих высокой активностью в отношении патогенных грибов – возбудителей микозов стоп, а также специфических лекарственных форм для топического применения (особенно для терапии онихомикозов), но

и обусловлено частым появлением штаммов, резистентных к наиболее распространенным антимикотикам [1,2]. Создание мягких лекарственных форм для топического лечения поражений кожи, межпальцевых промежутков стоп и 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 [3,4]. Успешная реализация данного проекта позволит предложить отечественной дерматологии эффективные, комплаентные и доступные для широких слоев населения Украины препараты для эффективной терапии микозов

стоп и создаст реальную альтернативу импортным фармакотерапевтическим средствам.

С учетом изложенного на кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных биофармацевтических, физико-химических и реологических исследований разработаны мягкие лекарственные формы для терапии онихомикозов (паста) и грибковых поражений кожных покровов стоп (мазь), содержащие комбинации специфических антимикотических веществ (2-меркаптобензтиазол, хинозол) с онихолитиками (салициловая и бензойная кислоты) и кератолитиком (мочевина) соответственно [5–9].

Один из обязательных фрагментов доклинической оценки препаратов – определение специфической активности, позволяющей оценить их эффективность в сравнении с фармакотерапевтическими средствами, традиционно используемыми в данном сегменте практического здравоохранения, и спрогнозировать клиническую ценность предлагаемых экспериментальных разработок.

Цель работы

Изучение антимикробной активности композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп с 2-меркаптобензтиазолом и хинозолом – пасты на эмульсионной основе и мази на гидрофильном носителе.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали пасту на эмульсионной основе (табл. 1), мазь на основе метилцеллюлозного глицерогеля (табл. 2), обеспечивающие оптимальную высвобождаемость 2-меркаптобензтиазола и хинозола из носителей и соответствующие мягкие лекарственные формы-плацебо.

Антимикробную активность пасты для ногтей, мази для наружного применения и их носителей устанавливали методом диффузии в агар [10] в отношении грибов *Candida albicans*, занимающих второе место по частоте возникновения микозов стоп после дерматофитов [11], и штаммов грамположительных (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*) патогенных бактерий.

Изучение активности разработанных композиционных антимикотических лекарственных форм в отношении бактериальной микрофлоры проводили в связи с высокой частотой ее присоединения к грибковой в качестве микстинфекции при микозах стоп [12,13].

В качестве референтных препаратов использовали известные антимикотические лекарственные средства, зарегистрированные в Украине и достаточно давно использующиеся в практике терапии микозов стоп, – крем «Клотримазол 1 %» («Салютас Фарма ГмбХ», ФРГ), крем «Экзодерил 1 %» («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша), мазь «Канеспор 1 %» («Керн Фарма С.Л., Испания).

Таблица 1. Состав экспериментальной пасты с 2-меркаптобензтиазолом и хинозолом для терапии онихомикозов

Наименование компонентов	Количество, %
2-меркаптобензтиазол	10
Хинозол	10
Кислота бензойная	5
Кислота салициловая	5
Полиэтиленоксид 400	30
Масло подсолнечное	10
Эмульгатор Egsawax CE V (глицерил стеарат цитрат)	7
Эмульгатор Emulpharma 165 (Глицерил стеарат ПЭГ 100)	10
Эмульгатор Olivem 1000 (смесь цетеарил – и сорбитаноливатов)	5
Вода очищенная до	100

Таблица 2. Состав экспериментальной мази с 2-меркаптобензтиазолом и хинозолом для терапии грибковых поражений кожных покровов стоп

Наименование компонентов	Количество, %
Мебетизол	1
Хинозол	1
Мочевина	1
Полиэтиленоксид 400	10
Глицерин	2,5
Метилцеллюлоза	7
Пропиленгликоль	2,5
Вода очищенная до	100

Исследования проводили на базе кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Запорожского государственного медицинского университета (зав. каф. – д-р мед. наук, профессор А. М. Камышный).

Результаты исследования обрабатывали с помощью стандартного статистического пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Вероятность отличий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента при нормальном распределении.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения антимикробной активности мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп с 2-меркаптобензтиазолом и хинозолом – пасты на эмульсионной основе и мази на гидрофильном носителе приведены в *таблицах 3 и 4* соответственно.

В результате исследований установлено, что противогрибковая активность экспериментальной пасты для

Таблица 3. Сравнительная антимикробная активность мягких лекарственных форм для топической терапии онихомикозов

Объект исследования	Зоны задержки роста, мм (M ± m)		
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653
Паста на эмульсионной основе с 2-меркаптобензотриазолом и хинозолом	38,3 ± 0,9 t ₂ = 41,4 p < 0,05 t ₃ = 25,2 p < 0,05	38,7 ± 2,4 t ₂ = 8,0 p < 0,05 t ₃ = 7,1 p < 0,05	38,3 ± 0,9 t ₂ = 41,4 p < 0,05 t ₃ = 20,5 p < 0,05
Мазь «Канеспор 1 %» («Керн Фарма С.Л., Испания)	11 ± 0*	10,3 ± 0,9*	15,7 ± 1,3*
Паста-плацебо	19,7 ± 0,9*	10,7 ± 1,3*	11,7 ± 1,7*

*: p < 0,05 – достоверные различия референтного препарата.

Таблица 4. Сравнительная антимикробная активность мягких лекарственных форм для терапии и профилактики микозов кожных покровов стоп

Объект исследования	Зоны задержки роста, мм (M ± m)		
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653
Мазь на гидрофильной основе с 2-меркаптобензотриазолом и хинозолом	33,0 ± 1,4 t ₂ = 12,1 p < 0,05 t ₃ = 10,5 p < 0,05 t ₄ = 15,3 p < 0,05	21,0 ± 1,6 t ₂ = 2,0 p > 0,05 t ₃ = 9,4 p < 0,05 t ₄ = 10 p < 0,05	23,3 ± 2,4 t ₂ = 3,9 p < 0,05 t ₃ = 2,8 p < 0,05 t ₄ = 6,1 p < 0,05
Крем «Клотримазол 1 %» («Салютас Фарма ГмБХ», ФРГ)	16,0 ± 1,4*	18,3 ± 0,9	16,3 ± 0,9*
Крем «Экзодерил 1 %» («ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша)	17,0 ± 1,6*	9,7 ± 0,5*	18,7 ± 0,5*
Мазь-плацебо	14,7 ± 0,9*	7,7 ± 0,9*	11 ± 1,6*

*: p < 0,05 – достоверные различия референтного препарата.

терапии онихомикозов превышает таковую референтного препарата в 2,44 раза. Антибактериальная активность разработанной лекарственной формы превышает таковую референтного препарата по отношению к *Staphylococcus aureus* в 3,48 раза, к *Pseudomonas aeruginosa* – в 3,62 раза. Основа пасты для терапии также обладает умеренной антимикробной активностью, которая объясняется высоким содержанием бензойной и салициловой кислот в ее рецептуре в качестве онихолитиков.

Установлено, что мазь с 2-меркаптобензотриазолом и хинозолом на основе метилцеллюлозного глицерогеля обладает выраженной антибактериальной и антимикотической активностью. Основа-носитель оказывает слабый уровень антимикробного эффекта, обусловленного наличием в рецептуре мази кератолика – мочевины. Величина противогрибковой активности исследуемой комбинированной мази для наружного применения превосходит таковую для крема с клотримазолом в 1,43 раза, а для крема «Экзодерил» – в 1,25 раза. По антибактериальной активности предлагаемая мазь по штамму *Staphylococcus aureus* превосходит таковую для крема с клотримазолом в 2,06 раза, а для крема «Экзодерил» – в 1,94 раза. В отношении штамма *Pseudomonas aeruginosa* разработанная мягкая лекарственная форма превосходит

активность крема «Экзодерил» в 2,16 раза и не уступает эффективности крема «Клотримазол 1 %».

Выводы

1. Изучена антимикробная активность композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп с 2-меркаптобензотриазолом и хинозолом – пасты на эмульсионной основе и мази на гидрофильном носителе в отношении патогенных грибов *Candida albicans* и бактерий *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Установлено, что исследуемые фармакотерапевтические средства обладают высокой эффективностью в отношении указанной микрофлоры. Основы-носители экспериментальных лекарственных форм обладают умеренной антимикотической и антибактериальной активностью, обусловленной наличием в их составах онихолитических (бензойная и салициловая кислоты) и кератолитических (мочевина) компонентов.

2. В сравнительных микробиологических исследованиях установлено, что экспериментальная паста для терапии онихомикозов, содержащая композицию неспецифических антимикотических активных фармацевтических ингредиентов и онихолитиков, по вели-

чине зон задержки роста патогенных грибов *Candida albicans* и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* значительно превосходит один из наиболее эффективных препаратов – мазь «Канеспор».

3. По диаметру зон задержки роста указанных микроорганизмов разработанная мазь для терапии и профилактики микозов кожных покровов стоп, представляющая собой комбинацию 2-меркаптобензтиазола, хинозола и мягкого кератолитика мочевины, превосходит современные лекарственные средства – крем «Клотримазол 1%» и креме «Экзодерил 1%», широко используемые в топическом лечении грибковых дерматологических инвазий.

4. Результаты изучения антимикробной активности композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп на основе сочетания 2-меркаптобензтиазола и хинозола позволяют прогнозировать их высокую клиническую ценность и возможность обеспечения отечественной дерматологии доступными и эффективными фармакотерапевтическими средствами, создающими реальную альтернативу импортным поставкам.

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.
Колычева Н. Л., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Луць В. В., здобувач каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Колычева Н. Л., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології і імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Luts V. V., Aspirant of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Kolycheva N. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Hladyshev V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Лыкова С.Г. Микоз стоп: лечить или не лечить ногтевые пластинки? / С.Г. Лыкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11. – №1. – С. 91–94.
- [2] Королева Ж.В. Этиология, клиника и оптимизация терапии при микозе стоп / Ж.В. Королева // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2013. – №2(49). – С. 171–175.
- [3] Федотов В.П. Актуальные проблемы кандидоза / В.П. Федотов, А.А. Макачук // Клинические лекции по дерматовенерологии и косметологии : учеб. пособ. для студентов высш. учеб. завед. – Запорожье ; Днепрпетровск : Просвита, 2013. – Т. 2. – С. 241–278.
- [4] Яковлев А.Б. Эпидермальные микозы кожи в практике дерматолога / А.Б. Яковлев // Лечащий врач. – 2012. – №5. – С. 53–55.

- [5] Изучение влияния основ-носителей на высвобождение активных фармацевтических ингредиентов из комбинированных мазей антимикотического действия / В.В. Луць, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.А. Бирюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11. – №1(26). – С. 57–63.
- [6] Изучения влияния основ-носителей на биофармацевтические свойства пасты для терапии онихомикозов / В.В. Луць, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, А.Д. Дюдюк // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11. – №2(27). – С. 172–178.
- [7] Луць В.В. Изучение реологических свойств комбинированных мазей антимикотического действия / В.В. Луць, В.В. Гладышев, С.А. Гладышева // Косметология та ароматологія: етапи становлення і майбутнє : збірник наукових праць. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. – С. 83–85.
- [8] Луць В.В. Реологические исследования комбинированной пасты для лечения грибковых поражений ногтей / В.В. Луць, В.В. Гладышев // Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. (18–25 травня, 30 травня 2018 р.). – Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. – С. 160–161.
- [9] Луць В.В. Біофармацевтичні дослідження комбінованих мазей для терапії мікозів стоп / В.В. Луць, С.А. Гладышева // XXII Міжнар. мед. конгрес студ. та молодих вчених (23–25 квітня 2018 р.). – Тернопіль, 2018. – С. 197.
- [10] Рудакова Ю.Г. Изучение антимикробного действия извлечений из травы дубровника белого *Teucrium Polium* (Lamiaceae) / Ю.Г. Рудакова, О.И. Папаяни, О.И. Попова // Фармация и фармакология. – 2014. – №3. – С. 41–43.
- [11] Веселов А.В. Новый подход к топической терапии онихомикозов / А.В. Веселов, К. Хонрает // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. – №1. – С. 23–34.
- [12] Новые технологии в лечении некоторых форм грибковых заболеваний кожи / Р.М. Абдрахманов, А.Г. Мисбахова, Б.В. Халилов, А.Р. Абдрахманов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – №3. – С. 53–57.
- [13] Бурова С.А. Особенности лечения грибковых инфекций кожи и ее придатков в группах риска / С.А. Бурова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12. – №1. – С. 47–51.

References

- [1] Lykova, S. G. (2013). Mikoz stop: lechit ili ne lechit nogtevye plastinki? [Foot mycoses: to treat or not to treat ... nail plates?]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 11(1), 91–94. [in Russian].
- [2] Koroliova, Zh. V. (2013). E'tiologiya, klinika i optimizaciya terapii pri mikozе stop [Etiology, clinical teatures and optimization of therapy for foot mycosis]. *Ukrainskyi zhurnal dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii*, 2(49), 171–175. [in Russian].
- [3] Fedotov, V. P., & Makarchuk, A. A. (2013). Aktual'nye problemy kandidoza [Issues of the day of candidiasis]. *Klinicheskije lekciij po dermatovenerologiji i kosmetologiji*, (Vol. 2), (P. 241–278). Zaporozh'e: Prosvita. [in Russian].
- [4] Yakovlev, A. B. (2012). E'pidermal'nye mikozy kozhi v praktike dermatologa [Epidermal mycosis of skin are in practice of dermatologist]. *Lechashchij vrach*, 5, 53–55. [in Russian].
- [5] Luc, V. V., Gladyshev, V. V., Lisyanskaya, A. P., & Biriuk, I. A. (2018). Izuchenie vliyaniya osnov-nositelej na vysvobogdenie aktivnykh farmaceuticheskikh ingredientov is kombinirovannykh mazej antimikoticheskogo dejstviya [Study of base influence on the active pharmaceutical ingredients releasing from combined ointments with antimycotic action]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(26), 57–63. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123687.
- [6] Luc, V. V., Gladyshev, V. V., Lisyanska, A. P., & Diudiun, A. D. (2018). Izuchenie vliyaniya osnov-nositelej na biofarmaceuticheskie svojstva pasty dlya terapii onichomikozov [Study of bases influence on the biopharmaceutical characteristics of the pastes for onychomycosis therapy]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(27), 172–178. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.133226.
- [7] Luc, V. V., Gladyshev, V. V., Lisyanskaya, A. P., & Biriuk, I. A. (2018). Izuchenie reologicheskikh svojstv kombinirovannykh mazej antimikoticheskogo dejstviya [Study of base influence on the active pharmaceutical ingredients releasing from combined ointments with antimycotic action]. *Kosmetolohiia ta aromolohiia: etapy stanovlennia i maibutnie*, (P. 83–85). Kharkiv: NFAU. [in Russian].

- [8] Luc, V. V., & Gladyshev, V. V. (2018). Reologicheskie issledovaniya kombinirovannoy pasty dlya lecheniya gribkovykh porazhenij nogtej [Rheological researches of the combined paste for treatment of mycotic defeats of nails]. *Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny i farmatsii (do 50-richchia zasnuvannia ZDMU)*. Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference, (p. 160–161). Zaporizhzhia: ZDMU. [in Russian].
- [9] Luc, V. V., & Gladysheva, S. A. (2018). Biofarmatsevychni doslidzhenia kombinovanykh mazei dlia terapii mikoziiv stop [Biopharmaceutical researches of the combined ointments for therapy of mycosiss feet]. Proceedings of the XXII *International Medical Congress of Students and Young Scientists*, (p. 197). Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [10] Rudakova, Y. G., Papayani, O. I., & Popova, O. I. (2014). Izuchenie antimikrobnogo dejstviya izvlechenij iz travy dubrovnika belogo Teucrium Polium (Lamiaceae) [Study of antimicrobial action of extracts from herb of Teucrium Polium L. (Lamiaceae)]. *Farmaciya i farmakologiya*, 3, 41–43. [in Russian].
- [11] Veselov, A., & Honraet, K. (2013). Novyi podkhod k topicheskoj terapii onikhomicosov [The New Approach to the Topical Therapy of Onychomycoses]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 15(1), 23–24. [in Russian].
- [12] Abdrakhmanov, R. M., Misbakhova, A. G., Khalilov, B. V., & Abdrakhmanov, A. R. (2013). Novye tekhnologii v lechenii nekotorykh form gribkovykh zabolevanij [New technologies in the treatment of some forms of fungal diseases of the skin]. *Zdorov'e, demografiya, e'kologiya finno-ugorskikh narodov*, 3, 53–57. [in Russian].
- [13] Burova, S. A. (2014). Osobennosti lecheniya gribkovykh infekcii kozhi i eyo pridatkov v gruppakh riska [Features of management of fungal infections of the skin and its appendages in the risk groups]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 1, 47–51. [In Russian].



Діуретична активність фітосубстанцій із листя брусниці звичайної

К. В. Цеменко, І. В. Кіреєв, М. А. Комісаренко, О. М. Кошовий

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Мета роботи – вивчення діуретичної активності фітосубстанцій із листя брусниці звичайної (*Vaccinium vitis-idaea*, L.).

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – 13 фітосубстанцій, які отримали з листя брусниці звичайної. Вплив на видільну функцію нирок вивчили на інтактних білих щурах за методом Є. Б. Берхіна. Дослідження та аналіз експериментальних даних здійснювали, порівнюючи з еталонним препаратом гіпотіазидом у дозі 25 мг/кг (Гіпотіазид 25 мг № 20, виробник Sanofi-aventis, Угорщина).

Результати. Найбільш виражений діуретичний ефект мала фітосубстанція з листя брусниці звичайної, що містить комплекс фенольних сполук з аргініном і в дозі 100 мг/кг збільшувала діурез втричі, маючи дозозалежний ефект. Встановлено, що амінокислоти в комплексі з фенольними сполуками брусниці звичайної впливають на діуретичний ефект екстрактів, потенціюючи його. Полісахаридний комплекс листя брусниці звичайної проявив себе як антидіуретичний засіб, а наявність полісахаридів в екстрактах зменшувала діуретичний ефект. Аглікони фенольних сполук листя брусниці звичайної мали менш виражений діуретичний ефект, ніж їхні глікозиди.

Висновки. Вивчили діуретичну активність 13 фітосубстанцій із листя брусниці звичайної. Найбільш перспективною субстанцією був комплекс глікозидів фенольних сполук листя брусниці звичайної з аргініном. Встановлено, що амінокислоти потенціюють діуретичний ефект фенольних сполук брусниці звичайної, а полісахариди його пригнічували. Глікозиди фенольних сполук листя брусниці звичайної мали більш виражений діуретичний ефект, ніж їхні аглікони.

Диуретическая активность фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной

К. В. Цеменко, И. В. Киреев, Н. А. Комисаренко, О. Н. Кошевой

Цель работы – изучение диуретической активности фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea*, L.).

Материалы и методы. Объекты исследования – 13 фитосубстанций, полученных из листьев брусники обыкновенной. Влияние на выделительную функцию почек изучили на интактных белых крысах по методу Е. Б. Берхина. Исследования и анализ экспериментальных данных осуществляли по сравнению с эталонным препаратом гипотиазидом в дозе 25 мг/кг (Гипотиазид 25 мг № 20, производитель Sanofi-aventis, Венгрия).

Результаты. Наиболее выраженным диуретическим эффектом обладала фитосубстанция из листьев брусники обыкновенной, которая содержит комплекс фенольных соединений с аргинином и в дозе 100 мг/кг увеличивала диурез втрое, имела дозозависимый эффект. Установлено, что аминокислоты в комплексе с фенольными соединениями брусники обыкновенной влияют на диуретический эффект экстракта, потенцируя его. Полисахаридный комплекс листьев брусники обыкновенной проявил себя как антидиуретическое средство, а наличие полисахаридов в экстрактах уменьшало диуретический эффект. Агликоны фенольных соединений листьев брусники обыкновенной имели менее выраженный диуретический эффект, чем их гликозиды.

Выводы. Изучена диуретическая активность 13 фитосубстанций из листьев брусники обыкновенной. Наиболее перспективная субстанция – комплекс гликозидов фенольных соединений листьев брусники обыкновенной с аргинином. Установлено, что аминокислоты потенцируют диуретический эффект фенольных соединений брусники обыкновенной, а полисахариды его уменьшали. Гликозиды фенольных соединений листьев брусники обыкновенной имели более выраженный диуретический эффект, чем их агликоны.

Ключевые слова: листья, брусника обыкновенная, диурез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 312–317

Diuretic activity of phytosubstances from *Vaccinium vitis-idaea* leaves

K. V. Tsemenko, I. V. Kireiev, M. A. Komisarenko, O. M. Koshovyi

The purpose of the work was to study the diuretic activity of phytosubstances from *Vaccinium vitis-idaea* leaves.

Materials and methods. The objects of the study were 13 phytosubstances, obtained from the leaves of *Vaccinium vitis-idaea*. The study of the effect on the excretory renal function was performed on intact white rats using the method E. B. Berchin. The study and analysis

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145276>

УДК: 615.451.16:582.912.4:547.56
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145276

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 312–317

Ключові слова: листя, брусниця звичайна, діурез.

E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com

Надійшла до редакції: 15.05.2018 // Після доопрацювання: 10.07.2018 // Прийнято до друку: 12.07.2018

of experimental data was performed in comparison with the reference product of 25 mg/kg hypothiazide (Hipotiazide 25 mg No. 20, manufactured by Sanofi-aventis, Hungary).

Results. The most pronounced diuretic effect showed phytosubstance from the leaves of *Vaccinium vitis-idaea*, which contains a complex of phenolic compounds with arginine, which at a dose of 100 mg/kg increased diuresis three times and has dose-dependent effect. It has been established that amino acids in combination with phenolic compounds of cranberries usually potentiate the diuretic effect of the extract. The polysaccharide complex of common cranberry leaves manifested itself as an antidiuretic agent, and the presence of polysaccharides in the extracts reduced the diuretic effect. The aglycones of the phenolic compounds of the *Vaccinium vitis-idaea* leaves had a less pronounced diuretic effect than their glycosides.

Conclusions. The study of diuretic activity of 13 phytosubstances from the leaves of *Vaccinium vitis-idaea* was conducted. The most promising substance was a complex of glycosides of phenolic compounds of *Vaccinium vitis-idaea* with arginine. It has been established that amino acids in combination with phenolic compounds of *Vaccinium vitis-idaea* affect the diuretic effect of the extract, potentiating it, and polysaccharides, on the contrary, inhibit it. Glycosides of phenolic compounds of *Vaccinium vitis-idaea* leaves had a more pronounced diuretic effect than their aglycones.

Key words: plant leaves, *Vaccinium vitis-idaea*, diuresis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 312–317

Діуретики в широкому розумінні цього поняття – це лікарські засоби, що підсилюють видільну функцію нирок і збільшують кількість сечі, викликають посилене виведення солей і води з організму [1,3]. Місце діуретиків у клініці внутрішніх захворювань важко переоцінити. Їх широко використовують під час лікування різних захворювань, особливо в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, адже вони є препаратами терапії першої лінії. Діуретики – одна з основних груп препаратів першої допомоги при різних формах гіпертонічного кризу, належать до базисної терапії пацієнтів із хронічною серцевою та нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, отруєннями тощо [1]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності у світі. Згідно з оцінками ВООЗ, у 2012 р. від ССЗ померли 17,5 млн людей, що становило 31 % усіх випадків смертей у світі [2].

Незважаючи на широкий спектр показань щодо використання діуретиків, жоден із них не є абсолютно безпечним і має низку побічних ефектів [3]. Тому для сучасної фармакології актуальною проблемою є пошук нових високоефективних і безпечних лікарських засобів не тільки серед продуктів хімічного синтезу, але й серед лікарської рослинної сировини.

Нині у клінічній практиці особливе місце належить фітопрепаратам, які мають сечогінний ефект і використовуються для профілактики рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів. Група рослинних діуретиків включає велику кількість рослин різних родин, але від сучасних синтетичних сечогінних засобів вони мають істотні переваги: поступове наростання сечогінного ефекту, не викликають втрату електролітів. Серед рослинних діуретиків особливе місце посідають арбутиновмісна сировина, як-от мучниця, брусниця, грушанка тощо [4,5]. Крім сечогінного ефекту арбутиновмісні рослини мають протизапальну, антибактеріальну та антиоксидантну дію [4,5].

Мета роботи

Вивчення діуретичної активності фітосубстанцій із листя брусниці звичайної.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – 13 фітосубстанцій, що отримали з листя брусниці звичайної. Субстанції одержали на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора О. М. Кошового.

З листя брусниці звичайної одержали галенові сухі екстракти, використовуючи розчинники різної полярності: воду, 50 % розчин етанолу та 96 % етил; фітосубстанції мали умовні назви: № 1, № 2 та № 3 відповідно [6].

Фітосубстанція № 1 – порошок коричневого кольору, який містить комплекс фенольних сполук (гідроксикоричні кислоти – $1,71 \pm 0,02$ %, флавоноїди – $0,13 \pm 0,01$ %, гідрохінонпохідні – $10,66 \pm 0,03$ %, сума фенольних сполук – $13,5 \pm 0,02$ %) та полісахариди.

Фітосубстанція № 2 – порошок коричневого кольору, який містить комплекс фенольних сполук: гідроксикоричні кислоти – $2,17 \pm 0,02$ %, флавоноїди – $3,36 \pm 0,01$ %, гідрохінонпохідні – $7,28 \pm 0,02$ %, сума фенольних сполук – $20,48 \pm 0,01$ %. Найбільший вміст майже всіх груп фенольних сполук був саме в цьому екстракті.

Фітосубстанція № 3 – порошок коричневого кольору, який містить комплекс фенольних сполук: гідроксикоричні кислоти – $2,19 \pm 0,02$ %, флавоноїди – $1,79 \pm 0,01$ %, гідрохінонпохідні – $3,98 \pm 0,02$ %, сума фенольних сполук – $14,75 \pm 0,02$ %.

Для встановлення зв'язку між хімічним складом екстрактів та їхньою діуретичною активністю на основі фітосубстанцій №1, № 2 та № 3 одержали ще 10 модифікованих новогаленових субстанцій.

З фітосубстанції № 1 шляхом висадження отримали полісахаридний комплекс (фітосубстанція № 4), з надосадової рідини – фітосубстанцію № 5, яка містить глікозиди фенольних сполук. Оскільки фітосубстанції № 2 та № 3 не містять полісахаридів, то до цих субстанцій додали фітосубстанцію № 4 у співвідношенні 1:1, одержали відповідні фітосубстанції № 6 та 7.

З фітосубстанції № 2 шляхом висадження одержали комплекс тритерпенових сапонінів похідних урсолової кислоти (фітосубстанція № 8).

Оскільки вміст різних груп фенольних сполук найбільший саме в фітосубстанції № 2, то на її основі шляхом висадження отримали комплекс дубильних речовин (фітосубстанція № 9), з надосадової рідини – фітосубстанцію № 10. З фітосубстанції № 2 після гідролізу отримали комплекс агліконів фенольних (фітосубстанція № 11), який містить гідрохінон, кофейну кислоту, кверцетин, кемпферол тощо.

Амінокислоти впливають на розчинність, біодоступність і загальний фармакотерапевтичний ефект екстрактів, тому до фітосубстанції № 2 додали аргінін у триразовій еквімолярній кількості щодо загальної суми фенольних сполук, отримали фітосубстанцію № 12. З фітосубстанції № 2 виділили амінокислоти шляхом пропускання її через катіоніт, отримали фітосубстанцію № 13.

Вплив на видільну функцію нирок вивчили на інтактних білих щурах масою 180–220 г за методом Є. Б. Берхіна. Дослідження та аналіз експериментальних даних здійснювали, порівнюючи з еталонним препаратом гіпотіазидом в дозі 25 мг/кг (Гіпотіазид 25 мг № 20, виробник Sanofi-aventis, Угорщина). Дослідних тварин утримували у віварії у стандартних умовах на звичайному раціоні при вільному доступі до води та їжі. До початку експерименту тварин витримували протягом 2

годин без їжі та води. Досліджувані субстанції вводили перорально у вигляді водних розчинів у дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг та 100 мг/кг за 60 хвилин до початку експерименту. Тваринам контрольної групи вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину. Оцінювали спонтанну діуретичну активність за кількістю виділеної сечі через 2 та 4 години від початку експерименту. Утримання та догляд за тваринами відповідали положенням Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986) [7].

Статистичне опрацювання даних виконали, використовуючи параметричні методи статистики за t-критерієм Стьюдента. Рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Отримані протягом дослідження результати вивчення діуретичної активності одержаних фітосубстанцій наведені в таблиці 1.

Найбільш виражений діуретичний ефект мала фітосубстанція № 12, яка в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг та 100 мг/кг вірогідно збільшувала діурез на 83 %, 109 %, 109 %, 109 %.

Таблиця 1. Діуретична активність фітосубстанцій із листя бруслиці звичайної

Фітоекстракт №	Доза, мг/кг	Діуретична активність			
		2 години		4 години	
		(M ± m), мл	% (до контролю)	(M ± m), мл	% (до контролю)
1	25	1,13 ± 0,12	105	1,97 ± 0,31	59
1	50	1,51 ± 0,07	175	2,1 ± 0,1	69
1	75	1,17 ± 0,06	112	2,65 ± 0,23	113
1	100	1,31 ± 0,06	138	3,08 ± 0,25	148
Контроль		0,55 ± 0,05	100	1,24 ± 0,16	
2	25	1,20 ± 0,08	107	2,28 ± 0,26	102
2	50	1,14 ± 0,09	97	3,25 ± 0,27	188
2	75	1,31 ± 0,11	126	2,96 ± 0,11	162
2	100	1,63 ± 0,26	181	3,36 ± 0,24	197
Контроль		0,58 ± 0,08		1,13 ± 0,13	
3	25	1,35 ± 0,06	133	2,08 ± 0,08	84
3	50	1,51 ± 0,07	160	2,40 ± 0,19	112
3	75	1,17 ± 0,06	102	2,15 ± 0,27	90
3	100	1,31 ± 0,06	126	2,18 ± 0,26	93
Контроль		0,58 ± 0,08		1,13 ± 0,13	
4	25	0,83 ± 0,07	-2	1,63 ± 0,10	0
4	50	0,56 ± 0,07	-34	1,07 ± 0,10	-35
4	75	0,57 ± 0,08	-33	1,12 ± 0,13	-32
4	100	0,77 ± 0,06	-9	1,63 ± 0,22	0
Контроль		0,84 ± 0,09	100	1,63 ± 0,22	100

Продовження таблиці 1.

Фітоекстракт №	Доза, мг/кг	Діуретична активність			
		2 години		4 години	
		(M ± m), мл	% (до контролю)	(M ± m), мл	% (до контролю)
5	25	1,13 ± 0,12	41	2,38 ± 0,32	90
5	50	1,32 ± 0,11	65	2,42 ± 0,38	93
5	75	1,60 ± 0,12	100	2,98 ± 0,19	138
5	100	1,70 ± 0,12	113	3,23 ± 0,25	158
Контроль		0,80 ± 0,10	100	1,25 ± 0,27	100
6	25	1,13 ± 0,10	3	2,28 ± 0,24	108
6	50	1,26 ± 0,04	14	2,53 ± 0,08	130
6	75	1,58 ± 0,10	44	3,17 ± 0,26	188
6	100	1,45 ± 0,10	32	2,38 ± 0,14	116
Контроль		0,75 ± 0,04	100	1,10 ± 0,11	100
7	25	1,11 ± 0,14	107	2,15 ± 0,12	95
7	50	1,16 ± 0,11	110	2,33 ± 0,14	112
7	75	1,17 ± 0,06	112	2,28 ± 0,25	108
7	100	1,31 ± 0,06	138	2,38 ± 0,14	116
Контроль		0,55 ± 0,05	100	1,10 ± 0,22	100
8	25	1,35 ± 0,06	73	2,08 ± 0,13	47
8	50	1,51 ± 0,07	114	2,92 ± 0,20	106
8	75	1,17 ± 0,06	35	1,44 ± 0,47	2
8	100	1,31 ± 0,06	47	1,75 ± 0,27	24
Контроль		0,55 ± 0,05	100	1,42 ± 0,38	100
9	25	0,58 ± 0,10	9	1,15 ± 0,23	13
9	50	0,53 ± 0,04	0	1,08 ± 0,13	6
9	75	0,54 ± 0,05	2	1,12 ± 0,13	10
9	100	0,67 ± 0,10	26	1,17 ± 0,20	15
Контроль		0,53 ± 0,04	100	1,02 ± 0,04	100
10	25	0,59 ± 0,06	13	1,10 ± 0,11	2
10	50	0,67 ± 0,04	29	1,25 ± 0,21	16
10	75	0,67 ± 0,06	29	1,27 ± 0,22	18
10	100	0,64 ± 0,07	23	1,27 ± 0,22	18
Контроль		0,52 ± 0,04	100	1,08 ± 0,21	100
11	25	1,10 ± 0,12	74	2,17 ± 0,26	73
11	50	1,15 ± 0,17	82	2,25 ± 0,27	80
11	75	1,03 ± 0,08	63	2,08 ± 0,20	67
11	100	1,18 ± 0,13	86	2,25 ± 0,27	80
Контроль		0,63 ± 0,11	100	1,25 ± 0,27	100
12	25	1,15 ± 0,13	44	3,02 ± 0,32	83
12	50	1,23 ± 0,07	53	3,45 ± 0,34	109
12	75	2,02 ± 0,08	152	4,96 ± 0,10	201
12	100	2,28 ± 0,15	185	5,06 ± 0,24	207
Контроль		0,80 ± 0,10	100	1,65 ± 0,27	100

Продовження таблиці 1.

Фітоекстракт №	Доза, мг/кг	Діуретична активність			
		2 години		4 години	
		(M ± m), мл	% (до контролю)	(M ± m), мл	% (до контролю)
13	25	1,20 ± 0,08	19	2,40 ± 0,11	45
13	50	1,14 ± 0,09	13	2,42 ± 0,20	46
13	75	1,44 ± 0,09	43	3,08 ± 0,20	87
13	100	1,81 ± 0,16	79	3,20 ± 0,38	94
Контроль		1,01 ± 0,05		1,65 ± 0,08	
Гіпотіазид	25	1,80 ± 0,05		4,10 ± 0,05	

*: $p \leq 0,05$ щодо контрольних тварин; #: $p \leq 0,05$ щодо тварин, які отримували гіпотіазид.

201 %, 207 % відповідно щодо показників контрольної групи, навіть перевищуючи активність препарату порівняння гіпотіазиду. Отже, можемо чітко простежити наявність дозозалежного діуретичного ефекту: поступове збільшення дози призводило до прямо пропорційного збільшення діурезу. У дозі 100 мг/кг фітосубстанції №12 збільшувала діурез втричі.

Максимальний діуретичний ефект фітосубстанції № 12 можна пояснити комбінацією фенольних сполук з аргініном, що збільшує діурез на 20–40 % щодо фітосубстанції № 2. Видалення амінокислот із фітосубстанції № 2 призводить до зниження діуретичної активності майже вдвічі. Отже, встановлено, що амінокислоти в комплексі з фенольними сполуками брусниці звичайної впливають на діуретичний ефект екстракту, потенціюючи його.

Полісахаридний комплекс листя брусниці звичайної (фітокомплекс № 4) показав себе як антидіуретичний засіб, вірогідно зменшуючи діурез у дозах 50 мг/кг та 75 мг/кг на 35 % та 32 % відповідно порівняно з контролем. Додавання полісахаридів до фітосубстанцій № 2 та № 3 призводило до зменшення діуретичної активності або не мало суттєвого впливу. Отже, полісахариди листя брусниці звичайної мають антидіуретичний ефект, а в комплексі з фенольними сполуками зменшують діуретичний ефект.

Фітосубстанція № 8, котра являє собою комплекс сапонінів тритерпенової природи, майже не проявила себе як діуретичний засіб. Дубильні речовини листя брусниці звичайної (фітосубстанція № 9) також не мали вираженого діуретичного ефекту.

Фітосубстанція № 11 – комплекс агліконів фенольних сполук, який характеризувався діуретичним ефектом і збільшував діурез у дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг, 75 мг/кг, 100 мг/кг на 73 %, 80 %, 67 %, 80 % щодо групи контролю, але діуретичний ефект був значно меншим порівняно з фітосубстанціями № 1, 2, 5, 12 та 13, які містять глікозиди фенольних сполук. Це свідчить, що фенольні сполуки листя брусниці звичайної мають більший діуретичний ефект саме як глікозиди.

Висновки

1. Вивчили діуретичну активність 13 фітосубстанцій із листя брусниці звичайної та виявили найбільш перспективні з них. Фітосубстанція № 12, яка є комплексом глікозидів фенольних сполук з аргініном, характеризується максимальним діуретичним ефектом. Визначили лінійний дозозалежний діуретичний ефект цієї субстанції.

2. Встановили, що амінокислоти в комплексі з фенольними сполуками листя брусниці звичайної впливають на діуретичний ефект екстракту, потенціюючи його.

3. Полісахариди листя брусниці звичайної мають антидіуретичний ефект, а в комплексі з фенольними сполуками зменшують їхній діуретичний ефект.

4. Глікозиди фенольних сполук листя брусниці звичайної мають більш виражений діуретичний ефект, ніж аглікони.

Перспективи подальших досліджень. Результати є передумовою для створення ефективної вітчизняної фітосубстанції із листя брусниці звичайної, а надалі й лікарських форм на її основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Цеменко К. В., асистент каф. фармакоterapiї, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Кіреєв І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакоterapiї, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Комісаренко М. А., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Кошовий О. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Цеменко К. В., ассистент каф. фармакоterapiи, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Киреев И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакоterapiи, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Комисаренко Н. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.
Кошовой О. Н., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Tsemenko K. V., Teaching Assistant of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Kireiev I. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Komisarenko M. A., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
Koshovyi O. M., Dr.hab, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

[1] Бова А.А. Отечный синдром: подходы к диагностике и лечению / А.А. Бова, С.Е. Трегубов // Военная медицина. – 2013. – Т. 1. – №1. – С. 13–19.
[2] Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред. М. Shanthi, P. Pekka, B. Norrving. – 2013. – С. 58.
[3] Диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: комбинированная терапия фуросемидом и спиронолактоном / Л.М. Ена, А.М. Мудрук, А.М. Христофорова, В.А. Ярош // Здоров'я України. – 2017. – №4. – С. 34.
[4] Волобой Н.Л. Связь фармакологической активности арбутина с его электронным строением : дис. на соискание ученой степени к.фарм.н. : 14.03.06 / Н.Л. Волобой. – Барнаул, 2013. – 145 с.
[5] Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli* / C. Siegers, C. Bodinet, S.S. Alii, C.P. Siegers // *Phytomedicine*. – 2003. – Vol. 10. – Suppl 4. – P. 58–60.
[6] Prospects of creating a new medicine with the hypoglycemic action from cowberry leaves / O. Koshovyi, M. Komissarenko, A. Zagayko, T. Ilina // *Review of Education and Science, "Imperial College Press"*. – 2016. – Vol. 1(19). – P. 1016 – 1021.

[7] Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [Електронний ресурс]. – 1986. – Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/994_137.

References

[1] Bova, A. A. & Tregubov, S. E. (2013). Otechnyj sindrom: podhody k diagnostike i lecheniyu [Ocular syndrome: approaches to diagnosis and treatment]. *Voennaya medicina*, 1(1), 13–19. [in Russian].
[2] Shanthi, M., Pekka, B., & Norrving, B. (2013). *Vsemirnyj atlas profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanij i bor'by s nimi [World Atlas of Cardiovascular Disease Prevention and Control]*.
[3] Ena, L. M., Mudruk, A. M., Khristophorova, A. M., & Yarosh, V. A. (2017). Diuretiki v lechenii serdechnoj nedostatochnosti: kombinirovannaya terapiya furosemidom i spironolactonom [Diuretics in the treatment of chronic heart failure: combined therapy with furosemide and spironolactone]. *Zdorovia Ukrainy*, 4, 34. [in Russian].
[4] Voloboy, N. L. (2013). *Svyaz' farmakologicheskoy aktivnosti arbutina s ego e'lektronnym stroeniem* (Dis...kand. farm. nauk). [Relationship of pharmacological activity of arbutin with its electronic structure Dr. farm. sci. diss.]. Barnaul. [in Russian].
[5] Siegers, C., Bodinet, C., Alii, S. S., & Siegers, C. P. (2003) Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine*, 10(4), 58–60. doi: 10.1078/1433-187X-00301.
[6] Koshovyi, O., Komissarenko, M., Zagayko, A., & Ilina, T. (2016) Prospects of creating a new medicine with the hypoglycemic action from cowberry leaves. *London Review of Education and Science, "Imperial College Press"*, 1(19), 1016–1021.
[7] European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (1986). Retrieved from http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/994_137. [in Ukrainian].



Дослідження елементного складу рижію посівного (*Camelina sativa* (L.) Crantz) та рижію дрібноплодоного (*Camelina microcarpa* Andrz.)

Т. О. Цикало¹, С. Д. Тржецинський¹, О. В. Гришина², В. К. Рябчун³

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків, ³Інститут рослинництва імені В. Я. Юр'єва Національної академії аграрних наук України, м. Харків

Мета роботи – порівняльне дослідження якісного складу й кількісного вмісту макро- та мікроелементів в насінні рижію посівного та рижію дрібноплодоного.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження – насіння рижію посівного сорту Славутич (*C. sativa* (L.) Crantz) і рижію дрібноплодоного (*C. microcarpa* Andrz.). Зразки насіння, що надані Національним центром генетичних ресурсів рослин України, зібрані влітку 2017 р. на території Запорізької та Полтавської областей. Для визначення якісного складу й кількісного вмісту макро- та мікроелементів використовували метод атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією на приладі ДФС-8.

Результати. Експериментальні дані щодо макро- та мікроелементного складу насіння рижію посівного та рижію дрібноплодоного свідчать про наявність у сировині не менше 19 елементів. У насінні рижію посівного в найбільших кількостях акумулювались (мг/100 г): 1) макроелементи: калій – 1500, фосфор – 470, магній – 235, кальцій – 190; 2) мікроелементи: ферум – 16,4, цинк – 7,0, алюміній – 3,0, манган – 2,8, нікель – 1,78, купрум – 1,12. Накопичення елементів у насінні рижію дрібноплодоного відрізняється від їхнього вмісту в сировині рижію посівного та становить (мг/100г): 1) макроелементи: калій – 840, магній – 105, кальцій – 105, фосфор – 85; 2) мікроелементи: ферум – 2,7, цинк – 2,5, алюміній – 2,3, манган – 1,5.

Висновки. У результаті атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією в насінні рижію посівного сорту Славутич (*C. sativa* (L.) Crantz) та рижію дрібноплодоного (*C. microcarpa* Andrz.) вперше вивчено елементний склад. Встановлено наявність 19 елементів. У насінні рижію посівного вміст кожного з елементів переважає над вмістом елементів у насінні рижію дрібноплодоного. Результати свідчать про перспективність фітохімічного вивчення біологічно активних речовин рослинної сировини рижію посівного та рижію дрібноплодоного для пошуку нових лікарських рослин і створення нових фітозасобів на їхній основі.

Исследование элементного состава рыжика посевного (*Camelina sativa* (L.) Crantz) и рыжика мелкоплодного (*Camelina microcarpa* Andrz.)

Т. А. Цыкало, С. Д. Тржецинский, Е. В. Гришина, В. К. Рябчун

Цель работы – сравнительное исследование качественного состава и количественного содержания макро- и микроэлементов в семенах рыжика посевного и рыжика мелкоплодного.

Материалы и методы. Объекты исследования – семена рыжика посевного сорта Славутич (*C. sativa* (L.) Crantz) и рыжика мелкоплодного (*C. microcarpa* Andrz.). Образцы семян, предоставленные Национальным центром генетических ресурсов растений Украины, собраны летом 2017 г. на территории Запорожской и Полтавской областей. Для определения качественного состава и количественного содержания макро- и микроэлементов использовали метод атомно-эмиссионной спектроскопии с фотографической регистрацией на приборе ДФС-8.

Результаты. Экспериментальные данные по макро- и микроэлементному составу семян рыжика посевного и рыжика мелкоплодного свидетельствуют о наличии в сырье не менее 19 элементов. В семенах рыжика посевного в наибольших количествах аккумуляровались (мг/100 г): 1) макроэлементы: калий – 1500, фосфор – 470, магний – 235, кальций – 190; 2) микроэлементы: феррум – 16,4, цинк – 7,0, алюминий – 3,0, марганец – 2,8, никель – 1,78, медь – 1,12. Накопление элементов в семенах рыжика мелкоплодного отличается от их содержания в сырье рыжика посевного и составляет (мг/100 г): 1) макроэлементы: калий – 840, магний – 105, кальций – 105, фосфор – 85; 2) микроэлементы: феррум – 2,7, цинк – 2,5, алюминий – 2,3, марганец – 1,5.

Выводы. В результате атомно-эмиссионной спектроскопии с фотографической регистрацией в семенах рыжика посевного сорта Славутич (*C. sativa* (L.) Crantz) и рыжика мелкоплодного (*C. microcarpa* Andrz.) впервые изучен элементный состав. Установлено наличие 19 элементов. В семенах рыжика посевного содержание каждого из элементов преобладает над содержанием элементов в семенах рыжика мелкоплодного. Результаты свидетельствуют о перспективности фитохимического изучения биологически

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145249>

УДК: 615.322:582.683.2:581.19]-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145249

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 318–321

Ключові слова: рижій посівний, рижій дрібноплодий, насіння, макроелементи, мікроелементи, атомно-емісійна спектроскопія.

E-mail: tetyanatsykalo@ukr.net

Надійшла до редакції: 25.06.2018 // Після доопрацювання: 28.06.2018 // Прийнято до друку: 12.07.2018

активных веществ растительного сырья рижика посевного и рижика мелкоплодного для поиска новых лекарственных растений и создания новых фитопрепаратов на их основе.

Ключевые слова: рижик посевной, рижик мелкоплодный, семена, макроэлементы, микроэлементы, атомно-эмиссионная спектрография.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 318–321

The study of the elemental composition of *Camelina sativa* (L.) Crantz and *Camelina microcarpa* Andrz.

T. O. Tsykalo, S. D. Trzhetsynskyi, O. V. Hryshyna, V. K. Riabchun

The aim of the research was to conduct a comparative study of the qualitative composition and quantitative content of macro- and microelements in the seeds of the *Camelina sativa* (L.) Crantz and *Camelina microcarpa* Andrz.

Materials and methods. Seeds of the Slavutych *Camelina sativa* (L.) Crantz and *Camelina microcarpa* Andrz. were selected as the subject of the study. Samples of seeds were provided by the National Center for Plant Genetic Resources of Ukraine. The seeds were collected in summer 2017 on the territory of Zaporizhzhia and Poltava region.

To determine the qualitative composition and quantitative content of macro- and microelements, an atomic emission spectrograph method with photographic registration on the DFS-8 device was used.

Results. The obtained experimental data on the macro- and microelement composition of the seeds of *Camelina sativa* (L.) Crantz and *Camelina microcarpa* Andrz. indicate that there are at least 19 elements in the raw material. The seeds of *Camelina sativa* (L.) Crantz accumulate in the largest quantities (mg/100 g): 1) macroelements: potassium – 1500, phosphorus – 470, magnesium – 235, calcium – 190; 2) microelements: ferrous – 16,4, zinc – 7,0, aluminum – 3,0, manganese – 2,8, nickel – 1,78, copper – 1,12. The accumulation of elements in the *Camelina microcarpa* Andrz. differs from their content in the seed of the *Camelina sativa* (L.) Crantz and amounts to (mg/100 g): 1) macroelements: potassium – 840, magnesium – 105, calcium – 105, phosphorus – 85; 2) microelements: ferrum – 2.7, zinc – 2.5, aluminum – 2.3, manganese – 1.5.

Conclusions. As a result of atomic emission spectrography with photographic registration, elemental composition has been established in the seeds of the *C. sativa* (L.) Crantz and *C. microcarpa* Andrz for the first time. 19 elements have been detected. In the seeds of the *Camelina sativa* (L.) Crantz, the content of each of the elements prevails over the content of the elements in the *Camelina microcarpa* Andrz seeds. The obtained results testify the prospect of further phytochemical study of biologically active substances of vegetative raw materials of the *Camelina sativa* (L.) Crantz and *Camelina microcarpa* Andrz., in order to find new medicinal plants and to create new drugs based on them.

Key words: *Camelina sativa* (L.) Crantz, *Camelina microcarpa* Andrz., seeds, micronutrients, atomic-emission spectrophotometry.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 318–321

Лікарська рослина сировина – джерело багатьох біологічно активних речовин, вміст яких залежить як від особливостей самої рослини, так і від природних умов зростання: ґрунту, атмосферних опадів, інсоляції [1]. Одними із найважливіших біологічно активних речовин є макро- та мікроелементи, абсолютно необхідні для нормального функціонування організму людини. Вони беруть участь у складних біохімічних і фізіологічних процесах, підтриманні гомеостазу організму [2]. Відомо, що обмінні процеси на клітинному та субклітинному рівнях забезпечуються функціонуванням майже 2000 ферментів, кожен з них каталізує відповідну хімічну реакцію. Каталітична активність ферментів забезпечується коферментами небілкового походження: органічними сполуками та неорганічними елементами (макро- і мікроелементами). Отже, мікроелементи є найважливішими каталізаторами обмінних процесів і відіграють важливу роль в адаптації організму в нормі та патології. Незважаючи на те, що мікроелементи не мають енергетичної цінності як білки, жири та вуглеводи, багато ферментативних процесів неможливі без участі тих чи інших елементів [3].

Багато лікарських рослин здатні накопичувати високі концентрації необхідних для організму так званих есенціальних мікроелементів, що надає їм суттєві переваги під час профілактики й лікування великої кількості захворю-

вань, які пов'язані з порушенням балансу мікроелементів в організмі людини. Рослина сировина має здатність до виділення цих сполук при екстракції та отриманні комплексних фітопрепаратів [4].

Калій і магній – основні внутрішньоклітинні елементи, які активізують ферменти, що регулюють вуглеводний обмін, стимулюють утворення білків, регулюють зберігання, вивільнення енергії в АТФ, зменшують порушення в нервових клітинах, розслаблюють м'язи. Особливо важливий магній для роботи серця [5]. Фосфор входить до складу неорганічних компонентів та органічних біомолекул (білків, нуклеїнових кислот, нуклеотидів, фосфоліпідів) усіх тканин. Сполуки фосфору АМФ, АДФ, АТФ, креатин фосфат – універсальне джерело енергії живих клітин. Фосфор відіграє важливу роль у діяльності головного мозку, серця, м'язової тканини. Кальцій є основним елементом кісткової тканини та зубів, посилює їхню міцність, сприяє відновленню клітин усього організму, оскільки є компонентом ядра клітини [3]. Натрій є активатором транспортних систем клітини, також важливий компонент для підтримання збалансованої кислотно-лужної рівноваги й осмотичного тиску рідин організму [6].

Увагу вчених привертають рослини, які давно відомі в народній медицині та недостатньо вивчені, що обмежує їх використання в офіційній медицині. Одними з таких є одно-

річні рослини роду рижій – рижій посівний (*Camelina sativa* (L.) Crantz) і рижій дрібноплодий (*Camelina microcarpa* Andr.), які належать до родини капустяних (*Brassicaceae*). Хімічний склад рослин роду рижій є недостатньо вивченим. Відомо, що насіння рижію містить 35–45 % олії, токоферолі, вітаміни [7].

У народній медицині рижієва олія має широкий спектр лікувальної дії (бактерицидну, протизапальну, протипухлинну, ранозагоювальну, протиглисну), а отже може бути застосована у профілактиці та комплексному лікуванні низки захворювань. Рижієва олія поліпшує холестериновий обмін, перешкоджає розвитку серцево-судинних захворювань, її застосовують при хворобах печінки, цукровому діабеті, онкологічних захворюваннях [7].

Мета роботи

Виконати порівняльне дослідження якісного складу й кількісного вмісту макро- та мікроелементів у насінні рижію посівного та рижію дрібноплодою.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – насіння рижію посівного сорту Славутич (*C. sativa* (L.) Crantz) і рижію дрібноплодою (*C. microcarpa* Andr.). Зразки насіння, які надані Національним центром генетичних ресурсів рослин України (Інститут рослинництва імені В. Я. Юр'єва НААН України), зібрані влітку 2017 р. на території Запорізької, Полтавської областей.

Для визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів використовували метод атомно-емісійної спектроскопії [8] з фотографічною реєстрацією на приладі ДФС-8 (свідчення про повірку №80973/1 від 10.07.2017 р.). Дослідження виконали на базі Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України у відділі аналітичної хімії функціональних матеріалів та об'єктів навколишнього середовища.

Метод заснований на випарюванні зразків із кратерів графітових електродів і збудженні спектрів у дузі змінного струму та реєстрації отриманих спектрів на фотопластинки ПФС-02. Умови вимірювання: сила струму дуги змінного струму – 16А; фаза підпалу – 60 °С, частота запалювальних імпульсів – 100 розрядів на секунду, аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини – 0,015 мм, експозиція – 60 с. Спектри фотографували в області 240–350 нм.

Результати та їх обговорення

Результати атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією насіння рижію посівного та рижію дрібноплодою наведені в таблиці 1.

Експериментальні дані щодо макро- і мікроелементного складу насіння рижію посівного та рижію дрібноплодою свідчать про наявність у сировині не менше 19 елементів. Порівняльний аналіз елементного складу зразків насіння показав, що ці види сировини мають однаковий елементний склад, який відрізняється тільки кількісно.

Таблиця 1. Результати аналізу елементного складу насіння рижію посівного та рижію дрібноплодою

№	Неорганічний елемент	Вміст елементу, мг/100 г	
		Насіння рижію посівного	Насіння рижію дрібноплодою
Макроелементи			
1	Калій (K)	1500	840
2	Фосфор (P)	470	85
3	Магній (Mg)	235	105
4	Кальцій (Ca)	190	105
5	Силіцій (Si)	24	17
6	Натрій (Na)	18,8	12,6
Мікроелементи			
7	Ферум (Fe)	16,4	2,7
8	Цинк (Zn)	7,0	2,5
9	Алюміній (Al)	3,0	2,3
10	Манган (Mn)	2,8	1,5
11	Нікель (Ni)	1,780	0,063
12	Купрум (Cu)	1,12	0,25
13	Стронцій (Sr)	0,56	0,042
14	Молібден (Mo)	0,14	0,042
15	Плюмбум (Pb)	<0,03	<0,03
Ультрамікроелементи			
16	Кобальт (Co)	<0,03	<0,03
17	Кадмій (Cd)	<0,01	<0,01
18	Арсен (As)	<0,01	<0,01
19	Меркурій (Hg)	<0,01	<0,01

У насінні рижію посівного в найбільших кількостях акумулювались (мг/100 г): 1) макроелементи: калій – 1500, фосфор – 470, магній – 235, кальцій – 190; 2) мікроелементи: ферум – 16,4, цинк – 7,0, алюміній – 3,0, манган – 2,8, нікель – 1,78, купрум – 1,12. Накопичення елементів у насінні рижію дрібноплодою відрізняється від їх вмісту в сировині рижію посівного та становить (мг/100 г): 1) макроелементи: калій – 840, магній – 105, кальцій – 105, фосфор – 85; 2) мікроелементи: ферум – 2,7, цинк – 2,5, алюміній – 2,3, манган – 1,5.

Для *Camelina sativa* (L.) Crantz середній вміст елементів у зразках сировини можна розташувати в такій послідовності за зменшенням вмісту: K > P > Mg > Ca > Si > Na > Fe > Zn > Al > Mn > Ni > Cu > Sr > Mo > Pb = Co > Cd = As = Hg, а для *Camelina microcarpa* Andr.: K > Mg = Ca > P > Si > Na > Fe > Zn > Al > Mn > Cu > Ni > Sr > Mo > Pb = Co > Cd = As = Hg.

Вміст неорганічних елементів, що мають токсикологічне значення (Pb, Co, Cd, As, Hg), не перевищує гранично допустимі концентрації, котрі встановлені санітарними стандартами, та становить (мг/100 г): плюмбум < 0,03, кобальт < 0,03, кадмій < 0,01, арсен < 0,01, меркурій < 0,01.

Висновки

1. У результаті атомно-емісійної спектрографії з фотографічною реєстрацією в насінні рижію посівного сорту Славутич (*C. sativa* (L.) Crantz) і рижію дрібноплодоного (*C. microcarpa* Andr.) вперше вивчено елементний склад.

2. Встановили наявність 19 елементів, серед них переважає вміст таких макроелементів, як калій, фосфор, магній і кальцій, а також мікроелементів, як-от ферум, цинк, алюміній, манган.

3. У насінні рижію посівного вміст кожного з елементів переважає над вмістом елементів у насінні рижію дрібноплодоного.

Перспективи подальших досліджень. Результати свідчать про перспективність фітохімічного вивчення біологічно активних речовин рослинної сировини рижію посівного й рижію дрібноплодоного для пошуку нових лікарських рослин і створення нових фітозасобів на їхній основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

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

Гришина О. В., провідний інженер, відділ аналітичної хімії імені А. Б. Бланка, Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків. Рябчун В. К., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи з генетичними ресурсами рослин, Національний центр генетичних ресурсів рослин України Інституту рослинництва імені В. Я. Юр'єва НААН України, м. Харків.

Сведения об авторах:

Цикало Т. А., очный аспирант каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Гришина Е. В., ведущий инженер, отдел аналитической химии имени А. Б. Бланка, Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины, г. Харьков.

Рябчун В. К., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, заместитель директора по научной работе с генетическими ресурсами растений, Национальный центр генетических ресурсов растений Украины Института растениеводства имени В. Я. Юрьева НААН Украины, г. Харьков.

Information about authors:

Tsykalo T. O., Aspirant, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Trzhetsynskiy S. D., Dr.hab., Associate Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hryshyna O. V., Leading engineer, Department of Analytical Chemistry named after A. V. Blank, State Scientific Institution «Scientific-technological complex «Institute of Single Crystals» of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv.

Riabchun V. K., Ph.D., Senior Researcher, Deputy Director for Research of Plant Genetic Resources, The National Center for Plant Genetic Resources of Ukraine (Institute of Plant Industry named after Yuriev of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv).

Список літератури

- [1] Москаленко А.М. Дослідження мінерального складу сировини безсмертника приквіткового (*Helichrysum Bracteatum*) / А.М. Москаленко, Н.В. Попова // Український біофармацевтичний журнал. – 2018. – №1(54). – С. 72–76.
- [2] Титаренко А.В. Вплив вітамінів та мінералів на організм людини / А.В. Титаренко, Е.О. Гришина // Наукові записки КНТУ : зб. наук. пр. – Кіровоград : КНТУ, 2011. – №11(3). – С. 240–246.
- [3] Біоактивність неорганічних сполук: навч. посібн. для аудиту та самост. роботи студ. / Є.Я. Левітін, І.О. Ведерникова, А.О. Коваль, О.С. Криський ; за ред. проф. Є.Я. Левітіна. – Х. : НФаУ, 2017. – 83 с.
- [4] Хортецька Т.В. Дослідження макро- та мікроелементного складу листя *Plantago altissima* L. / Т.В. Хортецька, Г.П. Смойловська, О.В. Мазулін // Національне виробництво й економіка в умовах реформування: стан і перспективи інноваційного розвитку та міжрегіональної інтеграції: зб. наук. праць міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. (м. Кам'янець-Подільський, 30 жовтня 2015 р.). – Тернопіль : Крок, 2015. – С. 112–114.
- [5] Москва І.С. Стан та перспективи вирощування рижію ярого на Півдні Степу України / І.С. Москва // Вісник аграрної науки Причорномор'я. – 2016. – №1. – С. 99–109.
- [6] Ковтун-Водяницька С.М. Мінеральний склад сировини рослин роду *Isodon* (Schrud ex Bernth) Spach / С.М. Ковтун-Водяницька // Наукові записки НаУКМА. Біологія та екологія. – 2016. – Т. 184. – С. 29–33.
- [7] Рижій, сафлор, кунжут. Стратегія виробництва олійної сировини в Україні (малопоширені культури) / І.А. Шевченко, О.І. Поляков, К.В. Ведмедева, І.Б. Комарова ; Інститут олійних культур Національної академії аграрних наук України. – Запоріжжя : СТАТУС, 2017. – 40 с.
- [8] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

References

- [1] Moskalenko, A. M., & Popova, N. V. (2018) Doslidzhennia mineralnogo skladu syrovyny bezsmertnyka prykvitkovoho (*Helichrysum bracteatum*) [Research of mineral composition of *Helichrysum bracteatum* herbal drugs]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 1(54), 72–76 [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.160>.
- [2] Tytarenko, A. V. & Hryshyna, E. O. (2011) Vplyv vitaminiv ta mineraliv na orhanizhm liudyny [Influence of vitamins and minerals on the human body]. *Naukovi zapysky KNTU*, 11(3), 240–246. [in Ukrainian].
- [3] Levitin, Ye. Ya., Vedernykh, I. O., Koval, A. O., & Kryskiv, O. S. (2017) *Bioaktyvnist neorhanichnykh spoluk* [Bioactivity of inorganic compounds]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [4] Khortetska, T. V., Smoilovska, H. P., & Mazulin, O. V. (2015) Doslidzhennia makro- ta mikroelementnogo skladu lystia *Plantago altissima* L. [Research macro- and microelement composition of leaves of *Plantago altissima* L.]. *Natsionalne vyrobnytstvo y ekonomika v umovakh reformuvannia: stan i perspektivy innovatsiinoho rozvytku ta mizhrehionalnoi intehratsii*, (p. 112–114). Ternopil: Krok. [in Ukrainian].
- [5] Moskva, I. (2016) Stan ta perspektivy vyroshchuvannia ryzhiiu yaroho na Pivdni Stepu Ukrainy [Conditions and perspectives of spring false fl ax growth in the Southern Steppe of Ukraine]. *Visnyk ahraryi nauky Prychornomor'ia*, 1, 99–109 [in Ukrainian].
- [6] Kovtun-Vodianytska, S. M. (2016) Mineralnyi sklad syrovyny roslyn rodu *Isodon* (Schrud ex Bernth) Spach [Mineral composition of the substance of the plants of the *Isodon* genus (Schrud. ex Bernth.) Spach]. *Naukovi zapysky NaUKMA. Boilohgiia ta ekolohiia*, 184, 29–33 [in Ukrainian].
- [7] Shevchenko, I. A., Poliakov, O. I., Vedmedieva, K. V., & Komarova, I. B. (2017). *Ryzhii, saflor, kunzhut. Stratehiia vyrobnytstva oliinoi syrovyny v Ukraini (maloposhiyreni kultury)* [Strategy of production of oilseeds in Ukraine (rare crops)]. Zaporizhzhia: STATUS. [in Ukrainian].
- [8] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [The state pharmacopoeia of Ukraine]. (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].



Епідеміологія раку щитовидної залози наприкінці XX та на початку XXI століття в Україні та Запорізькій області

О. М. Сидоренко¹, М. О. Сидоренко¹, М. П. Тимошев²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна

Мета роботи – вивчення динаміки захворюваності та смертності населення від раку щитовидної залози в Україні та Запорізькій області наприкінці XX та на початку XXI століття.

Матеріали та методи. Виконали огляд спеціалізованої літератури, використали дані Національного канцер-реєстру України.

Результати. Статистичний облік раку щитовидної залози в Українській РСР розпочали з 1989 р., коли захворюваність на рак щитовидної залози серед чоловіків становила 1,01 на 100 тис. населення, серед жінок – 3,54 на 100 тис. населення. Ці показники за два десятиріччя зросли в понад 2–3 рази. Загальна захворюваність на рак щитовидної залози у 2012 р. в Україні становила 5,5 на 100 тис. населення, серед чоловіків – 2,2, а серед жінок – 8,3 на 100 тис. населення. У Запорізькій області загальна захворюваність на рак щитовидної залози у 2002 р. в становила 2,1 на 100 тис. населення, серед чоловіків і жінок – 1,3 та 2,9 на 100 тис. населення відповідно. У 2016 р. у Запорізькій області загальна захворюваність на рак щитовидної залози становила 7,7 на 100 тис. населення, серед чоловіків і жінок – 2,6 і 12,0 на 100 тис. населення відповідно.

Висновки. В Україні спостерігають збільшення захворюваності на рак щитовидної залози, особливо серед жіночого населення. Так, за 1989–2012 рр. захворюваність на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок зросла на 115 % та 137 % відповідно. Щорічний приріст захворюваності на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок дорівнював 5 % і 6 % відповідно. У Запорізькій області протягом останніх 14 років захворюваність на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок зросла на 100 % та 310 % відповідно. Щорічний приріст захворюваності на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок в Запорізькій області становив 7,1 % та 22,0 % відповідно. Показники смертності від раку щитовидної залози в Запорізькій області серед чоловіків і жінок зросли на 50 % та 57 % відповідно. Найвищі показники захворюваності на рак щитовидної залози за час після Чорнобильської аварії спостерігаються в Києві, Київській, Вінницькій областях, а найнижчі – в Закарпатській, Івано-Франківській і Тернопільській областях.

Епідеміологія раку щитовидної залози в кінці XX і в началі XXI століття в Україні та Запорізькій області

А. М. Сидоренко, М. А. Сидоренко, Н. П. Тимошев

Цель работы – изучение динамики заболеваемости и смертности населения от рака щитовидной железы в Украине и Запорізькой области в конце XX и в начале XXI столетия.

Материалы и методы. Проведен обзор специализированной литературы, использованы данные Национального канцер-регистра Украины.

Результаты. Статистический учет рака щитовидной железы в Украинской ССР начали проводить с 1989 г., когда заболеваемость раком щитовидной железы среди мужчин составила 1,01 на 100 тыс. населения, среди женщин – 3,54 на 100 тыс. населения. Эти показатели за два десятилетия выросли более чем в 2–3 раза. Общая заболеваемость раком щитовидной железы в 2012 г. в Украине составила 5,5 на 100 тыс. населения, среди мужчин – 2,2, среди женщин – 8,3 на 100 тыс. населения. В Запорізькой области общая заболеваемость раком щитовидной железы в 2002 г. в составляла 2,1 на 100 тыс. населения, среди мужчин и женщин – 1,3 и 2,9 на 100 тыс. населения соответственно. В 2016 г. в Запорізькой области общая заболеваемость раком щитовидной железы составила 7,7 на 100 тыс. населения, среди мужчин и женщин – 2,6 и 12,0 на 100 тыс. населения соответственно.

Выводы. В Украине отмечают увеличение заболеваемости раком щитовидной железы, особенно среди женского населения. Так, за 1989–2012 гг. заболеваемость раком щитовидной железы для мужчин и женщин возросла на 115 % и 137 % соответственно. Ежегодный прирост заболеваемости раком щитовидной железы для мужчин и женщин составлял 5 % и 6 % соответственно. В Запорізькой области в течение последних 14 лет заболеваемость раком щитовидной железы для мужчин и женщин возросла на 100 % и 310 % соответственно. Ежегодный прирост заболеваемости раком щитовидной железы для мужчин и женщин в Запорізькой области составил 7,1 % и 22,0 % соответственно. Показатели смертности от рака щитовидной железы в Запорізькой области среди мужчин и женщин выросли на 50 % и 57 % соответственно. Самые высокие показатели заболеваемости раком

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/144485>

УДК: 616.44-036.22(477+477.64) «19/20»
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144485

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 322–325

Ключові слова: рак щитовидної залози, епідеміологія, захворюваність, смертність, здоров'я популяції зміни.

E-mail: sydorenko1958@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.11.2017 // Після доопрацювання: 12.04.2018 // Прийнято до друку: 16.04.2018

щитовидної залози за время после Чернобыльской аварии отмечены в Киеве, Киевской, Винницкой областях, самые низкие – в Закарпатской, Ивано-Франковской и Тернопольской областях.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, эпидемиология, заболеваемость, смертность, здоровья популяции изменения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 322–325

The epidemiology of thyroid cancer in the twentieth and early twenty-first century in Ukraine and Zaporizhzhia region

O. M. Sydorenko, M. O. Sydorenko, M. P. Tymoshev

Objective. To study the dynamics of incidence and mortality from thyroid cancer in Ukraine and Zaporizhzhia region in the twentieth and early twenty-first century.

Materials and methods. Review of specialized literature was performed; statistical reporting forms were analyzed.

Results. Statistical record of thyroid cancer in Ukraine has been conducted since 1989. Thus, in 1989, the incidence among men was 1.01, and in 2004 it was already 1.92, for women these rates were 3.54 and 7.24 per 100 thousand population, respectively. The total incidence of thyroid cancer in Ukraine in 2012 was 5.5 per 100 thousand population, among men – 2.2, and among women – 8.3 per 100 thousand population. The total incidence of thyroid cancer in 2002 in the Zaporizhzhia region was 2.1 per 100 thousand population, among men and women – 1.3 and 2.9 per 100 thousand population, respectively. The total incidence of thyroid cancer in 2002 in the Zaporizhzhia region was 2.1 per 100 thousand population, among men and women – 1.3 and 2.9 per 100 thousand population, respectively.

Conclusions. There is an increase in the incidence of thyroid cancer in Ukraine, especially among women. So, for the period 1989–2012, the incidence of thyroid cancer in men and women increased by 115 % and 137 %, respectively. The annual incidence of thyroid cancer in males and females was 5 % and 6 %, respectively. In the Zaporizhzhia region, for the past 14 years, the incidence of thyroid cancer in males and females has increased by 100 % and 310 %, respectively. The annual increase in the incidence of thyroid cancer for men and women in the Zaporizhzhia region was 7.1 % and 22 %, respectively. Mortality from cancer of the thyroid gland in the Zaporizhzhia region in men and women increased by 50 % and 57 %, respectively. The highest incidence of thyroid cancer in the studied period is observed in the city of Kyiv, Kyiv region, Vinnytsia region, and the lowest – in the Zakarpattia region, Ivano-Frankivsk region and Ternopil region.

Key words: thyroid cancer, epidemiology, incidence, mortality, health transition.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 322–325

Нині злоякісні пухлини щитовидної залози становлять 1–3 % у загальній структурі онкологічній захворюваності (Зх). У світі у 2002 р. зареєстровано 141 013 нових випадків захворювання на рак щитовидної залози (РЩЗ), із них 37 424 випадків зареєстровано серед чоловіків (Ч), 103 589 – серед жінок (Ж). Показники Зх дорівнювали 1,3 і 3,3 випадка РЩЗ на 100 тисяч населення відповідно [9].

РЩЗ – одна з небагатьох злоякісних пухлин, яку частіше діагностують у Ж (Ч:Ж співвідношення статей, 0,36). Так, у структурі загальної Зх на злоякісні пухлини у світі у 2002 р. РЩЗ становив 1,3 %, серед Ч – 0,65 %, серед Ж – 2,10 %. Відомо, що діагностичні методи (гістологічне дослідження після резекції з приводу зобу або аутопсія) впливають на показники Зх на РЩЗ. Цей факт може пояснити високі цифри Зх, які визначають у США, де Зх на РЩЗ серед Ч зросла з 2,5 на 100 тис. у 1988 р. до 5,1 на 100 тис. у 2005 р. Смертність (См) від РЩЗ серед Ч залишилася без змін. Схожі зміни Зх на РЩЗ серед Ж: у 1988 р. – 2,90 на 100 тис.; у 2005 – 6,37 на 100 тис. Високі показники Зх на РЩЗ серед Ж спостерігають в Австралії, Новій Зеландії, Японії, країнах Центральної Америки. У світі у 2008 р. серед жінок зареєстрували 163 000 нових випадків захворювання на РЩЗ, у 2012 р. – 229 000. Порівняно з 2002 р. Зх на РЩЗ серед жінок у світі зросла на 57 % у 2008 р., на 121 % – у 2012. Щорічне збільшення Зх на РЩЗ серед жінок дорівнює 9,5–12,1 % [8–11].

Прогноз у цієї хвороби сприятливий (співвідношення

См / Зх у світі дорівнює 0,25). У 2002 р. у світі від РЩЗ померли 35 375 хворих (11 297 Ч та 24 078 Ж) – 0,5 % у структурі См від онкологічних захворювань [9].

Найбільш частими гістологічними типами є папілярний (60–80 %) і фолікулярний (15–30 %) РЩЗ. Вони належать до диференційованих пухлин і мають сприятливий прогноз. Проміжне місце за прогнозом належить медулярному раку (7–10 %) із парафолікулярних С-клітин. Найбільш агресивною формою РЩЗ є недиференційований рак (2–5 %). Згідно з 5–7 редакціями класифікації TNM, недиференційований РЩЗ незалежно від розміру первинної пухлини та наявності метастазів належить до IV стадії. РЩЗ є єдиною локалізацією раку, коли вік хворих впливає на стадійність процесу. Так, у хворих на папілярний або фолікулярний РЩЗ віком до 45 років за наявності віддалених метастазів визначають II стадію, а за відсутності останніх – I стадію раку [3,12].

Причинами медулярного та папілярного раку є мутація в RET-протоонкогені на довгому плечі хромосоми 10. Крім того, при високодиференційному РЩЗ виявлені мутації супресора пухлин p53, гіперекспресія gas-онкогенів [3].

Також відомо про наявність зв'язку гіпотиреозу та РЩЗ: при гіпотиреозі компенсаторно підвищується вироблення в аденогіпофізі тиреотропного гормону, який стимулює проліферацію та диференціювання клітин в органах-мішенях [3].

Відомо, що іонізуюче випромінювання є фактором

високого ризику виникнення РЩЗ. Так, серед японців, які зазнали опромінення під час вибуху атомних бомб у Хіросімі та Нагасакі, РЩЗ діагностували вдсятеро частіше, ніж серед решти населення Японії [3].

У СРСП до Чорнобильської катастрофи РЩЗ вважали відносно рідкісним захворюванням, у статистичних виданнях Міністерства охорони здоров'я описаний у рубриці «Інші пухлини» [1].

Мета роботи

Вивчення динаміки захворюваності та смертності населення від раку щитовидної залози в Україні й Запорізькій області наприкінці ХХ та на початку ХХІ століття.

Матеріали і методи дослідження

Виконали огляд спеціалізованої літератури, використали дані Національного канцер-реєстру України.

Результати та їх обговорення

Статистичний облік РЩЗ в Україні розпочали з 1989 р. За даними національного канцер-реєстру України, за 1989–2004 рр. показники Зх на РЩЗ для Ч і Ж збільшилися вдвічі. Так, у 1989 р. Зх серед Ч та Ж становила 1,01 і 3,54 нових випадків РЩЗ на 100 тис. населення, а у 2004 р. ці показники дорівнювали 1,92 і 7,24 на 100 тис. населення відповідно (використані грубі інтенсивні показники). За 16 років спостереження показник Зх збільшився серед Ч на 90,28 %, серед Ж – на 104,42 %. Отже, щорічний приріст Зх на РЩЗ серед Ч становив 5,6 %, серед Ж – 6,5 % [2].

У 2012 р. в Україні зареєстровано 3325 нових випадків захворювання на РЩЗ, серед них у Ч – 589, у Ж – 2736. Загальна Зх РЩЗ у 2012 р. в Україні – 5,5 на 100 тис. населення, серед Ч – 2,2, серед Ж – 8,3 на 100 тис. населення. Загальна кількість померлих від РЩЗ у 2012 р. – 354, серед них Ч та Ж – 104 та 250 відповідно. Загальний показник См від РЩЗ у 2012 р. становив 0,4 на 100 тис. населення, серед Ч та Ж – 0,3 та 0,5 відповідно. Серед тих, у кого РЩЗ діагностували вперше у 2012 р., не прожили 1 рік 5,9 %, серед Ч і Ж – 10,6 % та 4,9 % відповідно [5].

У 2013 р. в Україні зареєстровано 3558 нових випадків захворювання, показник Зх 2013 р. порівняно з 2012 р. збільшився на 14,1 % (кількість випадків не охоплює дані Луганської області та міста Севастополь у зв'язку з порушенням канцер-реєстрації в АР Крим та Луганській області у 2013–2014 роках, і тому бюлетень Національного канцер-реєстру України з 2014 р. не надає відомостей про захворюваність і смертність на цих територіях) [6].

Отже, в Україні за 1989–2012 рр. кількість випадків Зх на РЩЗ у Ч і Ж зросла на 115 % та 137 % відповідно. Щорічний приріст Зх на РЩЗ для Ч та Ж становив 5 % та 6 % відповідно.

З технічних причин Бюлетень Національного канцер-реєстру України почав надавати відомості про захворюваність і смертність хворих на РЩЗ у Запорізькій області тільки з 2002 р. Тому проаналізували динаміку Зх та См починаючи з цього часу.

У 2002 році в Запорізькій області зареєстровано 52 нових випадки захворювання, серед них у Ч та Ж – 11 та 41 відповідно. Загальна Зх на РЩЗ становила 2,1 на 100 тис. населення, серед Ч і Ж – 1,3 та 2,9 на 100 тис. населення відповідно. Кількість випадків смертей від РЩЗ у 2002 р. становила 18. Загальна См від РЩЗ у Запорізькій області у 2002 р. становила 0,5 на 100 тис. населення, серед Ч – 0,4, серед Ж – 0,7 на 100 тис. населення [4].

У 2016 р. у Запорізькій області зареєстровано 135 нових випадків захворювання, серед них у Ч та Ж – 21 і 114 відповідно. Загальна Зх на РЩЗ становила 7,7 на 100 тис. населення, серед Ч і Ж – 2,6 і 12,0 відповідно. Кількість смертей від РЩЗ у 2016 р. у Запорізькій області – 15. Загальний показник См становив 0,9 на 100 тис. населення, для Ч та Ж – 0,6 та 1,1 на 100 тис. населення відповідно [7].

Отже, в Запорізькій області протягом 14 років Зх на РЩЗ у Ч і Ж зросла на 100 % та 310 % відповідно. Щорічний приріст Зх на РЩЗ у Запорізькій області становив у Ч і Ж 7,1 % та 22,0 % відповідно. См від РЩЗ зросла у Ч та Ж на 50 % та 57 % відповідно.

За досліджуваний період найвищі показники Зх на РЩЗ визначили в Києві, Київській області, Вінницькій, найнижчі – в Закарпатській, Івано-Франківській і Тернопільській областях (рис. 2).

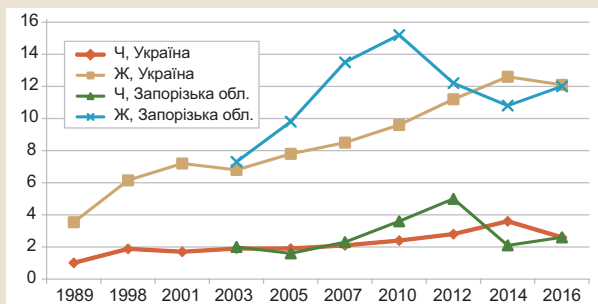


Рис. 1. Динаміка захворюваності на рак щитовидної залози в Україні та Запорізькій області у 1989–2016 рр. (грубий показник захворюваності на 100 тис. населення).

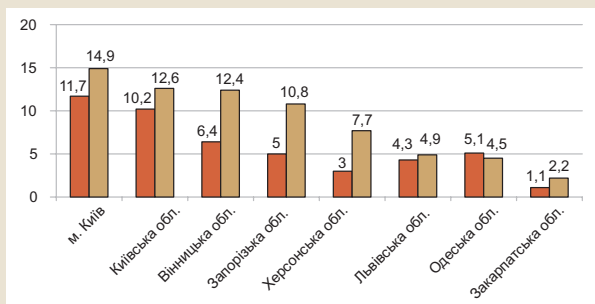


Рис. 2. Захворюваність на рак щитовидної залози в Україні у 2002 р. і 2016 р. (грубий показник захворюваності на 100 тис. населення).

Висновки

1. В Україні відзначають збільшення захворюваності на рак щитовидної залози, особливо серед жінок. Так, у 1989–2012 рр. захворюваність на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок зросла на 115 % та 137 % відповідно. Щорічний приріст захворюваності на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок становив 5 % та 6 % відповідно.

2. У Запорізькій області протягом останніх 14 років захворюваність на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок зросла на 100 % та 310 % відповідно. Щорічний приріст захворюваності на рак щитовидної залози для чоловіків і жінок у Запорізькій області становив 7,1 % та 22,0 % відповідно. Показники смертності від раку щитовидної залози в Запорізькій області серед чоловіків і жінок зросли на 50 % та 57 % відповідно.

3. Найвищі показники захворюваності на рак щитовидної залози за досліджуваній період спостерігають у Києві, Київській, Вінницькій областях, найнижчі – в Закарпатській, Івано-Франківській і Тернопільській областях.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Сидоренко О. М., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Сидоренко М. О., студентка 6 курсу 1 медичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Тимошев М. П., лікар-онкохірург консультативної поліклініки, Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна.

Сведения об авторах:

Сидоренко А. М., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Сидоренко М. А., студентка 6 курса 1 медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Тимошев М. П., врач-онкохирург консультативной поликлиники, Запорожский областной клинический онкологический диспансер, Украина.

Information about authors:

Sydorenko O. M., Ph.D., Associate Professor of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Sydorenko M. O., 6-year Student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Tymoshev M. P., Oncosurgeon of the Consultative Polyclinic, Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Dispensary, Ukraine.

Список літератури

[1] Заболеваемость и смертность населения СССР от злокачественных новообразований / под ред. А.М. Меркова, Г.Ф. Церковного, Б.Д. Кауфмана. – М. : Медгиз, 1962. – С. 55.

- [2] Рак щитовидной железы в Украине, 1989–2004 г. / В.Н. Горбенко, Л.О. Гулак, З.П. Федоренко, Ю.А. Винник // Международный эндокринный журнал. – 2007. – №2. – С. 34–38.
- [3] Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2007. – С. 113–175.
- [4] Рак в Україні, 2002–2003 / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2004. – №5. – С. 51–52.
- [5] Рак в Україні, 2012–2013 / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2014. – №15. – С. 60–61.
- [6] Рак в Україні, 2013–2014 / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2015. – №16. – С. 58–59.
- [7] Рак в Україні, 2015–2016 / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2017. – №18. – С. 58–59.
- [8] Chen A.Y. Increasing incidence of differential thyroid cancer in United States, 1988–2005 / A.Y. Chen, A. Jemal, E.M. Ward // *Cancer*. – 2005. – Vol. 115. – Issue 16. – P. 3801–3807.
- [9] Global Cancer Statistics, 2002 / D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani // *Cancer Journal for clinicians*. – 2002. – Vol. 55. – Issue 2. – P. 74–108.
- [10] Jemai A. Global Cancer Facts and Figures 2008 / A. Jemai, R. Siegel, J. Ferlay // *CA Cancer Clin*. – 2008. – Vol. 58. – P. 70–80.
- [11] Global Cancer Statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel, et al. // *CA Cancer J clin*. – 2015. – Vol. 65. – Issue 2. – P. 87–108.
- [12] TNM Classification of Malignant Tumours / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind // Blackwell Publishing Ltd. – 2009. – 62 p.

References

- [1] Merkov, A. M., Tserkovnyi, G. F., & Kaufman, B. D. (Eds.) (1962) *Zabolevayemost' i smertnost' naseleniya SSSR ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Morbidity and mortality of the USSR population from malignant neoplasms]* Moscow. [in Russian].
- [2] Gorbenko, V. N., Gulak, L. O., Fedorenko, Z. P., & Vinnik, Yu. A. (2007) *Rak shchitovidnoy zhelezy v Ukraine, 1989–2004 [Thyroid cancer in Ukraine, 1989–2004]. Mezhdunarodnyy e'ndokrynyy zhurnal*, 2, 34–38. [in Russian].
- [3] Dedov, I. I., Mel'nicenko, G. A., Fadeev, V. V. (2007) *E'ndokrinologiya [Endocrinology]*. Moscow : GEOTAR-Media. [in Russian].
- [4] Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Horokh, Ye. L., et al. (2004) *Rak v Ukraini, 2002–2003 [Cancer in Ukraine, 2002–2003]. Biuleten natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 5, 51–52. [in Ukrainian].
- [5] Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. Y., Hulak, L. O., et al. (2014) *Rak v Ukraini, 2012–2013 [Cancer in Ukraine, 2012–2013]. Biuleten natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 15, 60–61. [in Ukrainian].
- [6] Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. Y., Hulak, L. O., et al. (2015) *Rak v Ukraini, 2013–2014 [Cancer in Ukraine, 2013–2014]. Biuleten natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 16, 58–59. [in Ukrainian].
- [7] Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. Y., Hulak, L. O., et al. (2017) *Rak v Ukraini, 2015–2016 [Cancer in Ukraine, 2015–2016]. Biuleten natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 18, 58–59. [in Ukrainian].
- [8] Chen, A. Y., Jemal, A., & Ward, E. M. (2005) Increasing incidence of differential thyroid cancer in United States, 1988–2005. *Cancer*, 115(16), 3801–3807. doi: 10.1002/cncr.24416.
- [9] Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., & Pisani, P. (2002) Global Cancer Statistics, 2002. *Cancer Journal for clinicians*, 55, 74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
- [10] Jemai, A., Siegel, R., & Ferlay, J. (2008) Global Cancer Facts and Figures 2008. *CA Cancer Clin*, 58, 70–80.
- [11] Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 65(2), 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
- [12] Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, Ch. (2009) TNM Classification of Malignant Tumours. *Seventh Edition. Blackwell Publishing Ltd*.



Взаємозв'язки між галектином-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії: результати 3-річного проспективного дослідження

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – виявлення взаємозв'язків між рівнем циркулюючого галектину-3 та кардіоваскулярним ризиком у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії.

Матеріали та методи. У дослідження включили 157 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в частковій або повній ремісії. Рівень циркулюючого галектину-3 визначали на момент включення в дослідження за допомогою імуносорбентного методу. Виникнення кардіоваскулярних подій оцінювали протягом 3 років спостереження.

Результати. Зафіксовано 170 кардіоваскулярних подій у 68 пацієнтів (43,3 %): 12 смертей внаслідок кардіоваскулярних причин, 17 життєвонебезпечних аритмій, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. Середні значення циркулюючого галектину-3 у пацієнтів без кардіоваскулярних подій і в пацієнтів із кардіоваскулярними подіями становили $5,22 \pm 3,06$ нг/мл і $12,64 \pm 5,24$ нг/мл відповідно ($p < 0,0001$). Встановили, що середнє значення галектину-3 у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії після хіміотерапії з антрациклінами було вищим порівняно з хворими після хіміотерапії без антрациклінів ($p = 0,0014$). Не виявили статистичних відмінностей рівня галектину-3 залежно від статі, віку пацієнтів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, цукрового діабету, індексу маси тіла, тютюнопаління.

Висновки. Серед пацієнтів із документованою хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії підвищення циркулюючого галектину-3 пов'язане з включенням антрациклінів у схеми протипухлинного лікування та асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 3 років спостереження.

Взаимосвязи между галектином-3 и кардиоваскулярным риском у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии: результаты 3-летнего проспективного исследования

Б. Б. Самура

Цель работы – выявить взаимосвязи между уровнем циркулирующего галектина-3 и кардиоваскулярным риском у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии.

Материалы и методы. В исследование включены 157 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в частичной или полной ремиссии. Уровень циркулирующего галектина-3 в плазме крови определяли на момент включения в исследование с помощью иммуносорбентного метода. Возникновение кардиоваскулярных событий оценивали на протяжении 3 лет наблюдения.

Результаты. Зафиксированы 170 кардиоваскулярных событий у 68 пациентов (43,3 %): 12 смертей вследствие кардиоваскулярных причин, 17 жизненноопасных аритмий, 36 ишемических событий, 9 инсультов, 38 случаев декомпенсации хронической сердечной недостаточности, 58 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами. Средние значения циркулирующего галектина-3 у пациентов без кардиоваскулярных событий и с кардиоваскулярными событиями составили $5,22 \pm 3,06$ и $12,64 \pm 5,24$ нг/мл, соответственно ($p < 0,0001$). Установлено, что средние значения галектина-3 у больных с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии после химиотерапии с антрациклінами были выше по сравнению с больными после химиотерапии без антрациклінов ($p = 0,0014$). Не установили статистические различия уровня галектина-3 в зависимости от пола, возраста пациентов, кумулятивной дозы антрациклінов, наличия артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, индекса массы тела, табакокурения.

Выводы. У пациентов с документированной хронической лимфоцитарной лейкемией в ремиссии повышение циркулирующего галектина-3 связано с включением антрациклінов в схемы противоопухолевой терапии и ассоциируется с возникновением кардиоваскулярных событий на протяжении 3 лет наблюдения.

Ключевые слова: галектин-3, хроническая лимфоцитарная лейкемия, кардиоваскулярные события, факторы риска.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 326–331

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145251>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145251

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 326–331

Ключові слова: галектин-3, хронічна лімфоцитарна лейкемія, кардіоваскулярні події, фактори ризику.

E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 27.08.2018 // Після доопрацювання: 05.09.2018 // Прийнято до друку: 06.09.2018

Interactions between galectin-3 and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission: results of 3-year prospective study

B. B. Samura

Purpose – to evaluate interactions between the value of circulating galectin-3 and cardiovascular risk in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission.

Materials and methods. One hundred fifty seven out subjects with chronic lymphocytic leukemia in full or partial remission were enrolled in the study. Observation period was up to 12 months. Blood samples for biomarkers measurements were collected at the visit of inclusion into the study. ELISA method for measurements of circulating level of galectin-3 was used. Cardiovascular events were evaluated for 3 year observation period.

Results. Two hundred seventy cumulative clinical events occurred in 68 patients (43.3 %) within the follow-up, with their distribution being as follows: 12 deaths for cardiovascular reasons, 17 life-threatening arrhythmias, 36 cardiac ischemic events, 9 strokes, 38 decompensated chronic heart failures and 58 hospital admissions for cardiovascular reasons. Mean levels of galectin-3 in patients without cardiovascular events and with cardiovascular events were 5.22 ± 3.06 ng/ml and 12.64 ± 5.24 ng/ml ($P < 0.0001$). In patients after antitumor treatment with anthracyclines mean levels of galectin-3 were higher comparing with patients after antitumor treatment without anthracyclines ($P = 0.0014$). There were no differences in the value of galectin-3 in depend on gender, age, cumulative dose of anthracyclines, arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, body mass index, smoking.

Conclusions. Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission increased circulating galectin-3 associates with presence of anthracyclines in antitumor treatment and increase of number of cardiovascular events within 3 years observation period.

Key words: galectin-3, chronic lymphocytic leukemia, cardiovascular events, risk factors.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 326–331

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) – найпоширеніша форма лімфопроліферативних захворювань серед дорослого населення в Європі, Америці. Середній вік пацієнтів під час встановлення діагнозу в Європі, США та Австралії – майже 70 років, чверть із них – молодші за 65 років, і тільки 6 % – молодші за 50 років. Ефективність лікування ХЛЛ суттєво поліпшилась за останні 30 років. Впровадження в лікувальну практику при ХЛЛ пуринових аналогів, моноклональних антитіл призводить до продовження життя в переважній більшості пацієнтів [1].

Кардіоваскулярні захворювання є одними з найчастіших побічних ефектів протипухлинного лікування, і все більше доказів, що вони можуть бути причиною передчасної смерті хворих, які вижили після лікування [5]. Це може бути результатом кардіотоксичності, що включає безпосередні ефекти протипухлинного лікування на морфофункціональний стан серцево-судинної системи, або наслідком прискорення розвитку кардіоваскулярних захворювань, особливо поза наявності традиційних кардіоваскулярних факторів ризику [3].

Причиною виникнення кардіоваскулярних подій можуть бути як порушення, що безпосередньо пов'язані з перебігом ХЛЛ, так і порушення, котрі пов'язані з протипухлинним лікуванням. Традиційні фактори ризику, як-от вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія – теж роблять свій внесок у розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ.

Новий біомаркер галектин-3 запропонований для прогнозу небажаних подій і затверджений Управлінням із продовольства та медикаментів США для застосування в комбінації з клінічними даними [6]. Галектин-3 є інтерстиціальним комплексним протеїном, який є медіатором кардіального фібриногенезу. Підвищення експресії галектину-3 асоціюється з розвитком СН і

пов'язане з погіршенням прогнозу смерті й повторних госпіталізацій [4]. Доведено, що кардіальні фіброласти та макрофаги є основними постачальниками галектину-3. Після секреції галектину-3 в міжклітинний простір він взаємодіє з рецепторами на поверхні клітин і впливає на трансмембранні сигнальні шляхи [7]. Опубліковані дані проміжного аналізу нашого дослідження прогностичного значення галектину-3 на підставі результатів спостереження, що отримані впродовж 1 року спостереження [2]. Залишається нез'ясованим питання щодо ролі галектину-3 у виникненні кардіоваскулярних подій у хворих на ХЛЛ протягом тривалого спостереження.

Мета роботи

Виявлення зв'язку між галектином-3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих після регресії ХЛЛ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включили 157 пацієнтів після завершення хіміотерапії з приводу ХЛЛ, період спостереження становив 3 роки. Забір плазми крові виконаний для визначення рівня циркулюючого галектину-3 за допомогою імуносорбентного методу.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадіювання ХЛЛ визначені згідно з клінічними протоколами. Для досягнення регресії захворювання згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії за програмами FC (флударабін, циклофосфамід), R-FC (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід), R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон), СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізолон), міні-СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин,

вінкристин, преднізолон), COP (циклофосфамід, вінкристин, преднізолон), BR (ритуксимаб, бендамустин). У всіх пацієнтів була досягнута часткова або повна ремісія ХЛЛ, що дало можливість припинити активне лікування.

Усім пацієнтам здійснили загальноклінічні дослідження, виконали забір крові. Обстежуючи пацієнтів, дотримувались усіх вимог, які ставлять до клінічних досліджень відповідно до Гельсінкської декларації прав людини, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH). Визначення рівня галектину-3 здійснили з використанням оригінального набору реактивів фірми eBioscience (Human Galectin-3 Platinum ELISA BMS279/2).

Протягом 3 років після включення в дослідження фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, смерть внаслідок кардіоваскулярних причин, смерть внаслідок некардіоваскулярних причин, госпіталізації, які пов'язані з кардіоваскулярними захворюваннями, декомпенсацію хронічної серцевої недостатності, вперше виявлені інсульти, що підтверджені комп'ютерною томографією.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результати та їх обговорення

Зафіксували 170 кардіоваскулярних подій у 68 пацієнтів (43,3 %): 12 смертей унаслідок кардіоваскулярних причин, 17 життєвонебезпечних аритмій, 36 ішемічних подій, 9 інсультів, 38 випадків декомпенсації хронічної серцевої недостатності, 58 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами.

Провели аналіз рівня галектину-3 у хворих після регресії ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження. З'ясували, що середні значення рівня галектину-3 у хворих із кардіоваскулярними подіями ($12,64 \pm 5,24$ нг/мл) були статистично вищими порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій ($5,22 \pm 3,06$ нг/мл), що свідчить про взаємозв'язок і потребує детальнішого аналізу (рис. 1).

На виникнення кардіоваскулярних подій у хворих після лікування лімфопрліферативних захворювань можуть впливати стать, вік, протипухлинне лікування та традиційні фактори ризику виникнення серцево-судинних захворювань, а тому виконано аналіз впливу галектину-3 на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих після регресії ХЛЛ залежно від статі, віку, перенесеної хіміотерапії та традиційних факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

У таблиці 1 наведені дані щодо вмісту циркулюючого галектину-3 у хворих після регресії ХЛЛ без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від гендерних, вікових особливостей.

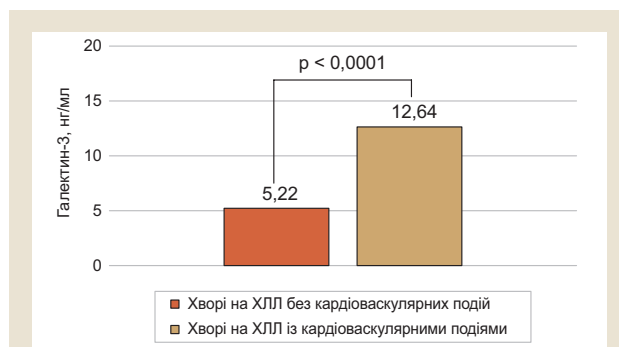


Рис. 1. Середні значення галектину-3 у хворих після регресії ХЛЛ залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження.

Аналізуючи гендерні особливості, встановили: середнє значення галектину-3 у всіх обстежених чоловіків із ХЛЛ статистично не відрізнялось від усіх обстежених жінок із ХЛЛ ($p = 0,152$). Аналізуючи окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями, статистичних відмінностей залежно від статі пацієнтів не виявлено.

Статистично відрізнялись значення рівня галектину-3 чоловіків без кардіоваскулярних подій від чоловіків із кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,0001$), жінок без кардіоваскулярних подій від жінок із кардіоваскулярними подіями ($p < 0,0001$), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Не виявили статистично значущих відмінностей рівня галектину-3 різних вікових груп у хворих на ХЛЛ загалом, хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій і хворих із кардіоваскулярними подіями, що виникли за період спостереження.

Статистично відрізнялись значення рівня галектину-3 у хворих віком 45–55 років без кардіоваскулярних подій від хворих віком 45–55 років із кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p = 0,0002$), хворих віком 56 років і старше без кардіоваскулярних подій від хворих віком 56 років і старше з кардіоваскулярними подіями ($p < 0,0001$), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Серед пацієнтів віком молодше ніж 45 років не досягнуто відмінностей залежно від виникнення кардіоваскулярних подій у зв'язку з недостатньою когортною хворих на ХЛЛ цієї вікової групи.

У таблиці 2 наведені дані щодо вмісту циркулюючого галектину-3 у хворих після регресії ХЛЛ без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від перенесеної хіміотерапії. У зв'язку з тим, що до найбільш кардіотоксичних ліків, які застосовуються в лікуванні ЛПЗ, зокрема ХЛЛ, належать антрацикліни, всіх пацієнтів на ХЛЛ поділили на дві підгрупи залежно від наявності чи відсутності антрациклінів у складі схем поліхіміотерапії з врахуванням кумулятивної дози антрациклінів.

Таблиця 1. Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих після регресії ХЛЛ залежно від статі, віку та виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження.

Показники	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n = 100)		Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n = 57)		Усі хворі на ХЛЛ (n = 157)	P ₁₋₂
	1	2	3	4		
Стать						
Чоловіки (n = 85)	1	5,39 ± 2,08	13,30 ± 5,04	8,78 ± 5,36		<0,0001
Жінки (n = 72)	2	5,65 ± 3,79	11,60 ± 5,52	7,51 ± 5,18		0,0001
Вік						
Молодші ніж 45 років (n = 7)	3	4,88 ± 2,25	11,89 ± 9,07	6,84 ± 5,38		0,466
45–55 років (n = 33)	4	5,01 ± 2,25	14,31 ± 5,07	8,56 ± 5,76		0,0002
56 років і старше (n = 117)	5	5,71 ± 3,25	12,28 ± 5,20	8,24 ± 5,23		<0,0001
P ₁₋₂		0,687	0,262	0,152		
P ₃₋₄		0,873	0,771	0,533		
P ₃₋₅		0,451	0,962	0,527		
P ₄₋₅		0,343	0,277	0,938		

Таблиця 2. Вміст галектину-3 (нг/мл) у хворих після регресії ХЛЛ залежно від перенесеної хіміотерапії та виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження

Показники	Хворі на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій (n = 100)		Хворі на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями (n = 57)		Усі хворі на ХЛЛ (n = 157)	P ₁₋₂
	1	2	3	4		
Хіміотерапія						
без антрациклінів (n = 104)	1	5,63 ± 3,21	11,66 ± 4,96	7,06 ± 4,48		<0,0001
з антрациклінами (n = 53)	2	4,96 ± 2,51	13,31 ± 5,40	10,26 ± 6,03		<0,0001
Кумулятивна доза антрациклінів						
≤200 мг/м ² (n = 36)	3	5,06 ± 2,76	12,99 ± 5,56	9,49 ± 6,00		<0,0001
201–325 мг/м ² (n = 17)	4	5,26 ± 1,23	13,79 ± 5,35	11,78 ± 5,97		<0,0001
P ₁₋₂		0,450	0,251	0,0014		
P ₃₋₄		0,881	0,686	0,207		

Встановили, що середнє значення галектину-3 у хворих із регресією ХЛЛ після хіміотерапії з антрациклінами було статистично вищим порівняно з хворими з регресією ХЛЛ після хіміотерапії без антрациклінів (p = 0,0014). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей залежно від включення антрациклінів у склад хіміотерапії не виявили.

Статистично відрізнялись значення рівня галектину-3 у хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів і без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії без включення антрациклінів із кардіоваскулярними подіями за період спостереження (p < 0,0001). Статистичні відмінності також виявлені при порівнянні середніх значень галектину-3 у хворих на ХЛЛ після

хіміотерапії з включенням антрациклінів без кардіоваскулярних подій від хворих на ХЛЛ після хіміотерапії з включенням антрациклінів із кардіоваскулярними подіями (p < 0,0001), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

У хворих на ХЛЛ, які отримували хіміотерапію з включенням антрациклінів, середні значення галектину-3 статистично відрізнялись залежно від виникнення кардіоваскулярних подій протягом періоду спостереження як при кумулятивній дозі антрациклінів 200 мг/м² або менше (p < 0,0001), так і при кумулятивній дозі від 201 мг/м² до 325 мг/м² (p < 0,0001), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. Серед пацієнтів із ХЛЛ загалом, в підгрупі хворих із кардіоваскулярними подіями за період спостереження та хворих без кардіоваскулярних

подій не виявили статистичної різниці від кумулятивної дози антрациклінів.

Проведений аналіз вмісту циркулюючого галектину-3 у хворих після регресії ХЛЛ без кардіоваскулярних подій порівняно з таким у хворих із кардіоваскулярними подіями залежно від традиційних факторів ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань. Серед пацієнтів, яких включили в дослідження, 129 хворих не мали артеріальної гіпертензії та 28 хворих мали артеріальну гіпертензію. Встановили, що середнє значення галектину-3 в усіх обстежених хворих із ХЛЛ без артеріальної гіпертензії статистично не відрізнялось від всіх обстежених хворих на ХЛЛ з артеріальною гіпертензією ($p = 0,156$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження та з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей від наявності артеріальної гіпертензії також не виявили.

Статистично відрізнялись значення рівня галектину-3 як хворих без артеріальної гіпертензії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без артеріальної гіпертензії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,0001$), так і хворих з артеріальною гіпертензією без кардіоваскулярних подій від хворих з артеріальною гіпертензією і з кардіоваскулярними подіями ($p = 0,014$), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Пацієнти з регресією ХЛЛ, яких включили в дослідження, – 111 хворих без гіперліпідемії та 46 хворих із гіперліпідемією. Середнє значення галектину-3 у всіх обстежених хворих із ХЛЛ без гіперліпідемії статистично не відрізнялось від всіх обстежених хворих із ХЛЛ із гіперліпідемією ($p = 0,348$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей від наявності гіперліпідемії також не виявили.

Статистично відрізнялись значення рівня галектину-3 як хворих без гіперліпідемії та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без гіперліпідемії з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,0001$), так і хворих із гіперліпідемією без кардіоваскулярних подій від хворих із гіперліпідемією та з кардіоваскулярними подіями ($p < 0,0001$), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

Серед пацієнтів із регресією ХЛЛ, яких включили в дослідження, 151 хворий не мав цукрового діабету і 6 хворих були з діагностованим цукровим діабетом 2 типу у стадії компенсації. Визначили, що середнє значення галектину-3 в усіх обстежених хворих на ХЛЛ без цукрового діабету статистично не відрізнялось від всіх обстежених хворих на ХЛЛ і цукровий діабет ($p = 0,366$). При аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичних відмінностей від наявності цукрового діабету також не виявили.

Статистично відрізнялись значення рівня галектину-3

у хворих без цукрового діабету та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без цукрового діабету з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,0001$), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій. У хворих із цукровим діабетом не виявлено статистичної відмінності середніх рівнів галектину-3 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження у зв'язку з малою кількістю пацієнтів із цукровим діабетом у цій когорті.

92 хворих мали ІМТ менше ніж 28, 45 пацієнтів – ІМТ від 28 до 30,9 і 20 пацієнтів були з ожирінням (ІМТ більше ніж 31). Встановили, що середнє значення галектину-3 в усіх обстежених із ХЛЛ статистично не відрізнялось залежно від ІМТ. Аналізуючи підгрупи хворих з ІМТ менше ніж 28, виявлені статистичні відмінності середніх значень галектину-3 залежно від виникнення кардіоваскулярних подій за період спостереження ($p < 0,0001$). Рівень галектину-3 статистично відрізнявся залежно від виникнення кардіоваскулярних подій також у підгрупі пацієнтів з ІМТ від 28 до 30,9 ($p = 0,0001$) та підгрупі пацієнтів з ІМТ 31 і більше ($p = 0,034$).

Серед обстежених 145 пацієнтів не палили та 12 пацієнтів палили на момент включення в дослідження. Встановили, що середні значення галектину-3 в усіх обстежених хворих на ХЛЛ без тютюнопаління статистично відрізнялись від всіх обстежених хворих на ХЛЛ із тютюнопалінням ($p = 0,0014$). Але при аналізі окремо хворих без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями статистичні відмінності від наявності тютюнопаління в анамнезі не виявили. Статистично відрізнялись значення рівня галектину-3 як хворих без тютюнопаління та без кардіоваскулярних подій за період спостереження від хворих без тютюнопаління з кардіоваскулярними подіями за період спостереження ($p < 0,0001$), хворих із тютюнопалінням без кардіоваскулярних подій від хворих із тютюнопалінням і з кардіоваскулярними подіями ($p = 0,042$), що є наслідком відмінностей середніх значень галектину-3 всіх хворих на ХЛЛ залежно від кардіоваскулярних подій.

При аналізі окремо хворих на ХЛЛ без кардіоваскулярних подій за період спостереження і з кардіоваскулярними подіями виявлені статистичні відмінності залежно від включення антрациклінів у схеми хіміотерапії ($p = 0,0014$). Статистичних відмінностей від статі, віку пацієнтів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, цукрового діабету, ІМТ, тютюнопаління не виявили.

З'ясували, що середні значення рівня галектину-3 у хворих на ХЛЛ із кардіоваскулярними подіями були статистично вищі порівняно з хворими без кардіоваскулярних подій ($p < 0,0001$), що потребує глибшого аналізу.

Висновки

1. Серед пацієнтів із документованою хронічною

лімфоцитарною лейкемією в ремісії підвищення рівня циркулюючого галектину-3 пов'язане з включенням антрациклінів у схеми протипухлинного лікування та асоціюється з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 3 років спостереження.

2. Рівень циркулюючого галектину-3 у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію не залежить від статі, віку пацієнтів, кумулятивної дози антрациклінів, наявності артеріальної гіпертензії, гіперліпідемії, цукрового діабету, ІМТ і тютюнопаління.

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] Самура Б.Б. Значення циркулюючого галектину-3 в прогнозуванні кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в ремісії / Б.Б. Самура, Ю.М. Колесник, В.В. Сиволап // Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6(86). – С. 44–47.
- [3] Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G.T. Armstrong, K.C. Oeffinger, Y. Chen, et al. //

- J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – Issue 29. – P. 3673–3680.
- [4] Dumic J. Galectin-3: an open-ended story / J. Dumic, S. Dabelic, M. Flögel // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1760. – Issue 4. – P. 616–635.
- [5] Ewer M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M.S. Ewer, S.M. Ewer // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol. 12. – Issue 9. – P. 547–58.
- [6] FDA.510(k) Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758. Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf.
- [7] Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages / H. Sano, D.K. Hsu, J.R. Appgar et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – Issue 3. – P. 389–397.

References

- [1] Kriachok, I. A. (2013) Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podhody k terapii pervoj linii i ikh e'voluciya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3, 121–129. [in Russian].
- [2] Samura, B. B., Kolesnik, Y. M., & Syvolap, V. V. (2014) Znachennia tsyrkuliuiuchoho halektynu-3 v prohnozuvanni kardiovaskuliarnykh podii u patsientiv iz khronichnoiu limfotsytarnoiu leukemiieiu v remisii [Value of circulating galectin-3 for prognosis of cardiovascular events in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission]. *Zaporozhye medical journal*, 6(86), 44–47. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.6.35662>.
- [3] Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Chen, Y., Kawashima, T., Yasui, Y., Leisenring, W., et al. (2013) Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 31(29), 3673–3680. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205.
- [4] Dumic, J., Dabelic, S., & Flögel, M. (2006) Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.*, 1760(4), 616–35. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.020.
- [5] Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015) Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.*, 12(9), 547–58. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
- [6] FDA.510(k) Substantial equivalence determination decision summary. Review memorandum K093758. Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K093758.pdf.
- [7] Sano, H., Hsu, D. K., Appgar, J. R., Yu, L., Sharma, B. B., Kuwabara, I., et al. (2003) Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest.*, 112(3), 389–97. doi: 10.1172/JCI17592.



Изучение ценовой конъюнктуры украинского рынка средств для лечения себорейного дерматита волосистой части головы

В. А. Солодовник, Н. А. Ткаченко, С. А. Гладышева

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Учитывая, что в большинстве случаев больные себорейным дерматитом волосистой части головы (СД ВЧГ) применяют лекарственные средства (ЛС) в течение длительного времени, важное значение приобретает социально-экономическая доступность препаратов антисеборейного действия, определенной мерой которой выступает цена ЛС.

Цель работы – изучение ценовых характеристик средств для лечения СД ВЧГ, представленных на отечественном оптовом фармацевтическом рынке, а также анализ их доступности для потребителей южного региона Украины.

Материалы и методы. Использованы логический, статистический методы, мониторинга. Проанализированы прайс-листы известных оптовых компаний украинского рынка, а также розничные цены на препараты антисеборейного действия.

Результаты. Проведен анализ ценовой конъюнктуры фармацевтического рынка антисеборейных средств ВЧГ, пользующихся наибольшим спросом среди населения. Рассчитанный коэффициент ликвидности цены для большинства антисеборейных ЛС находится в пределах значения 0,5. Показатели коэффициента адекватной платежеспособности свидетельствуют о доступности отечественных препаратов Кетоконазол-Фитофарм (0,31), Кетодин (0,96), Кетозорал-Дарница (1,00), Дермазол (1,16), Дермазол Плюс (1,17). В сегменте «лечебная косметика» доступны для потребителей южного региона Сульсена паста 1 % (0,17), Сульсена Форте паста 2 % (0,19), шампунь «Зеленая аптека» (0,40), Сульсена шампунь (0,88); среди импортных – шампунь «911» дегтярный (РФ) – 0,50, Дегтярный шампунь (РФ) – 0,51, шампунь дегтярный «Аптечка Агафьи» (РФ) – 0,92.

Выводы. На основе расчетов установлено, что для данного сегмента фармацевтического рынка характерна высокая ценовая конкуренция для всех препаратов, за исключением Кеназола, Кетоконазола Фитофарм, Низорала, Эберсепта, Кето Плюса, Скин-Капа. Коэффициенты адекватной платежеспособности и доступности свидетельствуют о низкой доступности многих антисеборейных средств ВЧГ для потребителей, что обуславливает необходимость создания новых отечественных средств антисеборейного действия для повышения уровня обеспечения населения эффективными и доступными препаратами.

Вивчення цінової кон'юнктури українського ринку засобів для лікування себорейного дерматиту волосистої частини голови

В. А. Солодовник, Н. О. Ткаченко, С. А. Гладышева

Зважаючи, що здебільшого хворі на себорейний дерматит волосистої частини голови (СД ВЧГ) застосовують лікарські засоби (ЛЗ) протягом тривалого часу, важливого значення набуває соціально-економічна доступність препаратів антисеборейної дії, певною мірою якої виступає ціна ЛЗ.

Мета роботи – вивчення ценових характеристик засобів для лікування СД ВЧГ, що наявні на вітчизняному гуртовому фармацевтичному ринку, а також аналіз їх доступності для споживачів південного регіону України.

Матеріали та методи. Використали логічний, статистичний методи, моніторингу. Проаналізували прайс-листи відомих гуртових компаній українського ринку, а також роздрібні ціни на препарати антисеборейної дії.

Результати. Виконали аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку антисеборейних засобів ВЧГ, що мають найбільший попит серед населення. Розрахований коефіцієнт ліквідності ціни для більшості антисеборейних ЛЗ перебуває в межах значення 0,5. Показники коефіцієнта адекватної платоспроможності свідчать про доступність вітчизняних препаратів Кетоконазол-Фітофарм (0,31), Кетодін (0,96), Кетозорал-Дарниця (1,00), Дермазол (1,16), Дермазол Плюс (1,17). У сегменті «лікувальна косметика» доступними для споживачів південного регіону є Сульсена паста 1% (0,17), Сульсена Форте паста 2 % (0,19), шампунь «Зелена аптека» (0,40), Сульсена шампунь (0,88); серед імпортерів – шампунь «911» дігтярний (РФ) – 0,50, Дігтярний шампунь (РФ) – 0,51 і шампунь дігтярний «Аптечка Агафії» (РФ) – 0,92.

Висновки. На підставі розрахунків встановили, що для цього сегмента фармацевтичного ринку характерна висока цінова конкуренція для усіх препаратів, крім Кеназолу, Кетоконазолу Фітофарм, Низоралу, Еберсепта, Кето Плюса, Скин-Капа. Коефіцієнти адекватної платоспроможності та доступності свідчать про низьку доступність більшості антисеборейних засобів ВЧГ для спо-

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145254>

УДК: 339.13.021:615.263.5(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145254

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 332–338

Ключевые слова: фармацевтический рынок, антисеборейные средства, стоимость лекарств.

E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Надійшла до редакції: 27.08.2018 // Після доопрацювання: 04.09.2018 // Прийнято до друку: 07.09.2018

живачів, що зумовлює необхідність розробки нових вітчизняних засобів антисеборейної дії для підвищення рівня забезпечення населення ефективними та доступними препаратами.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, антисеборейні засоби, вартість ліків.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 332–338

Study of Ukrainian price market of medicines for scalp seborrheic dermatitis treatment

V. A. Solodovnyk, N. O. Tkachenko, S. A. Hladysheva

Considering mostly long time use of medicines by the patients with scalp seborrheic dermatitis (SSD) the social-economical availability of medications with antiseborrheic activity becomes important and the price of medicine appear as a certain measure.

The aim of this work is the study of price characteristics of medicines for SSD treatment on the domestic pharmaceutical wholesale market and also the analysis of their availability for the Ukrainian South region consumers.

Materials and methods. In this work the logical, statistical, monitoring methods were used. Price-lists of famous wholesale firms at Ukrainian pharmaceutical market and also retail prices of medications with antiseborrheic action were analyzed.

Results. The analysis of pharmaceutical price market of antiseborrheic medications, which are of the greatest use among population, was carried out. Calculated liquidity ratio for the most antiseborrheic medications has value about 0.5. Indexes of adequate paying capacity factor indicate availability of such home-made remedies as Ketokonazol Fytopharm (0.31), Ketodin 90.96), Ketozoral-Darnitsa (1.00), Dermazol 91.16) and dermazol Plus (1.17). Sulsena paste 1 % (0.17), Sulsena forte paste 2 % (0.19), shampoo "Zelenaya apteka" (0.40), Sulsena shampoo (0.88) are the most available medications for South region in "medical cosmetics" segment. The tar shampoo "911" – (RF) – 0.50, tar shampoo – (RF) – 0.51 and tar shampoo "Aptechka Agafy" – (RF) – 0.92 are the most available from imported shampoos.

Conclusion. On basis of carried out calculations it was determined that the high price competition is typical for all medications of described segment of medications with the exception of Kenazol, Ketokonazol-Fitopharm, Nizoral, Ebersept, Keto Plus, Skin-Cap. Calculated adequate paying capacity factors and factors of availability show the low availability of many antiseborrheic medications for consumers and this fact determines necessity of creating new domestic remedies with antiseborrheic action on the purpose of increasing level of providing the population with effective and available remedies.

Key words: pharmaceutical preparations, marketing, dermatologic agents, pharmaceutical fees.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 332–338

Себорейный дерматит волосистой части головы (СД ВЧГ) – хронический воспалительный рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эритематозно-сквамозными высыпаниями в зонах с гипертрофированными, гиперактивными сальными железами. Среди средств комплексной терапии СД ВЧГ, которые имеют в своем арсенале дерматологи, косметологи и трихологи, различают кератолитические, глюкокортикостероидные, антисептические, дезинфицирующие и противогрибковые средства, действующие на все звенья патогенеза. В лечении наиболее часто применяют средства, содержащие пиритион цинка, сульфид селена, деготь, салициловую кислоту, серу. Однако применение большинства из них дает кратковременный эффект. Поэтому поиск новых подходов к лечению СД и разработка современных доступных лекарственных средств (ЛС) является актуальной задачей [1–3].

Учитывая, что в большинстве случаев больные СД ВЧГ применяют ЛС в течение длительного времени, важное значение приобретает социально-экономическая доступность препаратов антисеборейного действия, определенной мерой которой выступает цена ЛС [4]. Кроме того, изучение ценовой конъюнктуры рынка ЛС закладывается в основу всех государственных программ по регулированию цен на ЛС [5] и является определяющим при выборе ценовой политики фармацевтическими производителями и контрагентами [6].

Цель работы

Изучение ценовых характеристик средств для лечения СД ВЧГ, представленных на отечественном оптовом фармацевтическом рынке, а также анализ их доступности для потребителей южного региона Украины.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования использовали логический, статистический методы, мониторинга. Проанализировали прайс-листы известных оптовых компаний: СП «Оптим Фарм, ЛТД», ЗАО «Альба Украина», ООО «Вента ЛТД», ООО «БадМ», ООО «ФАРМПЛАНЕТА», ООО «Аметрин ФК» и др. Объекты исследования – оптовые и розничные цены на препараты антисеборейного действия.

Результаты и их обсуждение

Предварительно [7] сформирован информационный массив из 26 лекарственных препаратов (сегмент «ЛС») и 71 косметического средства (сегмент «КС») для лечения СД ВЧГ. Для анализа ценовой конъюнктуры рассмотрены оптовые предложения цен и средневзвешенные розничные цены на препараты из указанных сегментов, которые наиболее востребованы среди потребителей аптек Запорожской, Херсонской и Николаевской областей.

Для детального анализа ценовой конъюнктуры изначально рассчитали коэффициент ликвидности цены ($K_{\text{ли}}$)

антисеборейных ЛС, который отражает степень развития конкуренции в определенном секторе рынка в определенное время и в некоторой степени характеризует доступность лекарственного препарата (табл. 1).

Как видно из данных таблицы 1, коэффициент ликвидности для большинства ЛС находится около значения 0,5. Наибольшее значение $K_{лиқ}$ у препаратов Псорикап (0,46), Дермазол (0,45), Дермазол Плюс (0,44). Неценовая конкуренция характерна для препаратов Кеназол (0,08), Кетоконазол Фитофарм (0,07), Низорал (0,09), Эберсепт (0,02), Кето Плюс (0,01), Скин-Кап (0,08).

На следующем этапе исследования для постоянных рыночных позиций определены коэффициент адекватности платежеспособности ($K_{a.s.}$) и коэффициент доступности (K_d). Они рассчитываются для оценки влияния на величину спроса на ЛС покупательной способности потребителей и характеризуют в динамике соотношение между ценой продукта и платежеспособностью потребителя (табл. 2). Расчет проводили по формулам 1 и 2 [4]:

$$K_{a.s.} = Ц / Ц_{a.w.} \quad (1)$$

$K_{a.s.}$: коэффициент адекватности платежеспособности;
Ц: средняя цена препарата за определенный период;
Ц_{a.w.}: средняя заработная плата за определенный период (на начало 2017 составляла 6513 грн).

$$K_d = |(Ц.p. / 3.p.) - 1| \quad (2)$$

Ц.p.: средняя розничная цена препарата за определенный период, грн.;

3.p.: средняя заработная плата за определенный период, грн.

Рассчитанные показатели $K_{a.s.}$ свидетельствуют, что среди ЛС (сегмент 1) против СД ВЧГ более доступными для потребителей южного региона являются Кетоконазол-Фитофарм (0,31), Кетодин (0,96), Кетозорал-Дарница (1,00), Дермазол (1,16) и Дермазол Плюс (1,17), так как между коэффициентом адекватности платежеспособности и понятием доступности по цене существует обратно пропорциональная связь.

В сегменте 2 (лечебная косметика) наиболее доступными оказались средства отечественного производства: Сульсена паста 1 % (0,17), Сульсена Форте паста 2 % (0,19), шампунь «Зеленая аптека» (0,40), Сульсена шампунь (0,88); среди импортных – шампунь «911» дегтярный (РФ) – 0,50, Дегтярный шампунь (РФ) – 0,51 и шампунь дегтярный «Аптечка Агафьи» (РФ) – 0,92. Это подтверждает и рассчитанный K_d : Кетоконазол-Фитофарм (0,99), Кетодин (0,99) и Дермазол (0,99) в сегменте 1; Сульсена паста, шампунь (0,99), шампунь «Зеленая аптека» (0,99), шампунь «Seborin 3-Fach-Effekt

Таблица 1. Оптовые цены и коэффициент ликвидности на ЛС против СД ВЧГ (октябрь 2017)

№ п/п	Торговое название	Форма выпуска	Оптовая цена max, грн.	Оптовая цена min, грн.	$K_{лиқ}$
1.	Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь во флаконах, 20 мг/мл по 50 мл	91,32	62,54	0,46
2.	Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь во флаконах, 20 мг/мл по 100 мл	138,43	95,13	0,45
3.	Дермазол® (Dermazole®)	Крем в тубах, 20 мг/г по 15 г	54,04	36,98	0,46
4.	Дермазол® (Dermazole®)	Крем в тубах, 20 мг/г по 30 г	90,70	62,13	0,45
5.	Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь в саше, 20 мг/мл по 8 мл № 20	254,57	174,22	0,46
6.	Кетозорал® – Дарница (Ketozoral® – Darnitsa)	Шампунь во флаконах, 20 мг/г по 60 г	59,42	53,04	0,12
7.	Кеназол® (Kenazol®)	Шампунь во флаконах, 20 мг/г по 100 мл	94,30	87,12	0,08
8.	Кетодин (Ketodin)	Крем в тубах, 20 мг/г по 15 г	60,97	52,46	0,16
9.	Кетоконазол Фитофарм (KETO-CONAZOLUM-PHYTOPHARM)	Крем для внешнего применения в тубах, 2 % по 15 г	17,61	16,13	0,09
10.	Кетоконазол Фитофарм (KETO-CONAZOLUM-PHYTOPHARM)	Крем для внешнего применения в тубах, 2 % по 25 г	29,31	27,27	0,07
11.	Низорал® (Nizoral®)	Шампунь во флаконах, 20 мг/г по 60 мл	276,97	253,98	0,09
12.	Низорал® (Nizoral®)	Крем в тубах, 20 мг/г по 15 г	165,66	145,82	0,13
13.	Эберсепт (Ebersept)	Шампунь во флаконах, 2 % по 60мл	110,56	95,25	0,16
14.	Эберсепт (Ebersept)	Шампунь во флаконах, 2 % по 120 мл	136,66	132,91	0,02
15.	Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь во флаконах, по 60 мл	253,54	237,2	0,06
16.	Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь во флаконах, по 150 мл	431,59	425,99	0,01
17.	Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь во флаконах по 50 мл	91,32	62,54	0,46
18.	Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь во флаконах по 100 мл	137,92	95,17	0,44
19.	Псорикап® (Psoricap®)	Крем в тубе алюмин., 2 мг/г по 30 г	101,29	69,08	0,46
20.	Скин-Кап (Skin-cap)	Аэрозоль в моноблок-баллонах, 0,2 % по 100 мл	704,65	647,98	0,08

Таблица 2. Коэффициент адекватности платежеспособности и коэффициент доступности ЛС и лечебной косметики против СД ВЧГ

№ п/п	Торговое название	Форма выпуска	Средневзвешенная розничная цена, грн.	$K_{a.s.}$	K_{σ}
Сегмент рынка – ЛС					
1.	Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь во флаконах, 20 мг/мл по 50 мл	75,65	1,16	0,98
2.	Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь во флаконах, 20 мг/мл по 100 мл	115,08	1,76	0,98
3.	Дермазол® (Dermazole®)	Крем в тубах, 20 мг/г по 15г	43,92	0,67	0,99
4.	Дермазол® (Dermazole®)	Крем в тубах, 20 мг/г по 30г	72,72	1,11	0,98
5.	Дермазол® (Dermazole®)	Шампунь в саше, 20 мг/мл по 8 мл № 20	195,11	2,99	0,97
6.	Кетозорал® – Дарница (Ketozoral® – Darnitsa)	Шампунь во флаконах, 20 мг/г по 60 г	65,45	1,00	0,98
7.	Кеназол® (Kenazol®)	Шампунь во флаконах, 20 мг/г по 100 мл	91,23	1,40	0,98
8.	Кетодин (Ketodin)	Крем в тубах, 20 мг/г по 15 г	63,01	0,96	0,99
9.	Кетоконазол Фитофарм (КЕТО-CONAZOLUM-PHYTOPHARM)	Крем для наружного применения в тубах, 2 % по 15 г	20,32	0,31	0,99
10.	Кетоконазол Фитофарм (КЕТО-CONAZOLUM-PHYTOPHARM)	Крем для наружного применения в тубах, 2 % по 25 г	32,69	0,50	0,99
11.	Низорал® (Nizoral®)	Шампунь, 20 мг/г по 60 мл	219,42	3,36	0,96
12.	Низорал® (Nizoral®)	Крем в тубах, 20 мг/г по 15 г	176,39	2,70	0,97
13.	Эберсепт (Ebersept)	Шампунь во флаконах, 2 % по 60 мл	112,74	1,73	0,98
14.	Эберсепт (Ebersept)	Шампунь во флаконах, 2 % по 120 мл	159,50	2,44	0,97
15.	Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь во флаконах, по 60 мл	266,23	4,08	0,95
16.	Кето Плюс (Keto Plus)	Шампунь во флаконах, по 150 мл	476,04	7,30	0,92
17.	Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь во флаконах, по 50 мл	76,25	1,17	0,98
18.	Дермазол®Плюс (Dermazole® Plus)	Шампунь во флаконах, по 100 мл	114,84	1,76	0,98
19.	Псорикап® (Psoricap®)	Крем в тубе алюмин., 2 мг/г по 30 г	82,36	1,26	0,98
20.	Скин-Кап (Skin-cap)	Аэрозоль в моноблок-баллонах, 0,2 % по 100 мл	692,45	10,60	0,89
Сегмент рынка – лечебная косметика					
1.	Сульсена шампунь против перхоти	Шампунь, 150 мл	57,35	0,88	0,99
2.	Сульсена паста против перхоти 1 %	Паста 1 % в тубе, 40 мл	11,62	0,17	0,99
3.	Сульсена паста против перхоти 2 %	Паста 2 % в тубе, 75 мл	32,31	0,49	0,99
4.	СУЛЬСЕН ФОРТЕ	Шампунь 2 %, 250 мл	208,00	3,19	0,96
5.	СУЛЬСЕН ФОРТЕ	Паста 2 % в тубе, 75 мл	130,00	0,19	0,98
6.	СУЛЬСЕН ФОРТЕ	Гель-мыло профилактическое 2 %, твердое 100 г	100,00	1,53	0,98
7.	Шампунь «Зеленая аптека»	Шампунь, 350 мл	26,63	0,40	0,99
8.	Purifying Hair Tonic	Спрей с дозатором, 100 мл	248,00	3,80	0,96
9.	Melaleuca Anti-Dandruff Exfoliating Gel Rene Furterer	Гель-эксфолиант с охлаждением, 75 мл	1568,00	24,07	0,75
10.	Melaleuca Shampoo For Oily Dandruff Rene Furterer	Шампунь 150 мл	398,00	6,11	0,93
11.	Melaleuca Shampoo For Dry Dandruff Rene Furterer	Шампунь 150 мл	418,00	6,41	0,93
12.	Selegel	Шампунь 125 мл	182,00	2,79	0,97
13.	Ducray Kertyol P.S.O.	Шампунь 125 мл	340,26	5,22	0,94

Продолжение таблицы 2.

№ п/п	Торговое название	Форма выпуска	Средневзвешенная розничная цена, грн.	$K_{a.s.}$	K_{σ}
14.	Shampooing a la Capucine	Шампунь 200 мл	342,00	5,25	0,94
15.	Shampooing a l'Extrait de Myrte	Шампунь 200 мл	508,00	7,79	0,92
16.	«Shampooing Anti-Pelliculaire»	Шампунь 250 мл	245,00	3,76	0,96
17.	Kerastase Specifique Cure Anti-Pelliculaire	Ампулы с сывороткой 6 мл № 12	1030,00	15,81	0,84
18.	Kerastase Specifique Bain Anti-Pelliculaire Shampoo	Шампунь 250 мл	473,00	7,26	0,92
19.	L'Oreal Professionnel Instant Clear Pure Anti-Dandruff Shampoo	Шампунь 250 мл	266,00	4,08	0,95
20.	Instant Clear Nutritive Shampoo	Шампунь 250 мл	195,00	2,99	0,97
21.	Dercos Anti-Pelliculaire Shampooing Traitant NEW (norm-oily hair)	Шампунь 250 мл	372,00	5,71	0,94
22.	Phytosylic	Шампунь 200 мл	329,00	5,05	0,94
23.	Phytocoltar	Шампунь 60 мл	317,00	4,86	0,95
24.	«Shampooing Anti-Pelliculaire»	Шампунь 200 мл	320,00	4,91	0,95
25.	«Shampooing Antipeliiculaire»	Шампунь 200 мл	358,00	5,49	0,94
26.	«Hair Repair Medicated Anti-Dandruff Shampoo Gel»	Шампунь 250 мл	317,00	4,86	0,95
27.	«Active Shampoo Antischuppen» «Активный шампунь против перхоти»	Шампунь 250 мл	420,00	6,44	0,93
28.	«Peeling Shampoo» Шампунь-пилинг против перхоти	Шампунь 250 мл	221,00	3,39	0,96
29.	Seborin Shampoo	Шампунь 250 мл	168,96	2,59	0,97
30.	Seborin 3-Fach-Effekt Shampoo	Шампунь 250 мл	62,00	0,95	0,99
31.	SEBORIN HAARWASSER	Тоник 400 мл	242,56	3,72	0,96
32.	Wella SP Clear Scalp Mask	200 мл	302,00	4,63	0,95
33.	«Anti-Schuppen Tonikum»	Тоник 250 мл	342,00	5,25	0,94
34.	«Anti-Schuppen Shampoo»	Шампунь 250 мл	237,00	3,63	0,96
35.	Aquatonale Sebo-Normalizing Lotion – Себорегулирующий лосьон	Лосьон в пластиковых флаконах, 12 шт по 8 мл	650,00	9,98	0,90
36.	Purifying Gel	Гель 150 мл	465,00	7,13	0,92
37.	Antidandruff Bath Lotion	Лосьон в пластиковом флаконе 150 мл	162,00	2,48	0,97
38.	Purifying Hair Tonic	Гель 100 мл	252,00	3,86	0,96
39.	Peeling Gel	Гель 100 мл	338,00	5,18	0,94
40.	Purifying Fluid	Шампунь 100 мл	280,00	4,29	0,95
41.	Freederm Zinc Dermatological Anti-Dandruff Shampoo	Шампунь 200 мл	168,00	2,57	0,97
42.	ФРИДЕРМ™ ЦИНК FREEDERM	Шампунь 250 мл	187,97	2,88	0,97
44.	ФРИДЕРМ™ ДЕГОТЬ FREEDERM	Шампунь 150 мл	190,65	2,92	0,97
45.	«Alfa-Enzime Treatment Shampoo»	Шампунь 200 мл	352,00	5,40	0,94
46.	«рН-БАЛАНС» Либридерм, Librederm	Шампунь 250 мл	261,00	4,00	0,95
47.	Либридерм деготь LIBREDERM	Шампунь 250 мл	179,00	2,74	0,97
48.	«ЦИНК» Либридерм LIBREDERM	Шампунь 250 мл	227,82	3,49	0,96
49.	Шампунь дегтярный «Аптечка Агафьи»	Шампунь 300 мл	60,00	0,92	0,99
50.	Шампунь «911» дегтярный	Шампунь 150 мл	33,00	0,50	0,99

Продолжение таблицы 2.

№ п/п	Торговое название	Форма выпуска	Средневзвешенная розничная цена, грн.	$K_{a.s.}$	K_{σ}
51.	Дегтярный шампунь	Шампунь с дозатором 250 мл	33,46	0,51	0,99
52.	Псорилон	Шампунь 200 мл	460,75	7,07	0,92
53.	СУЛЬСЕН МИТЕ	Паста 1 % в тубе, 40г	91,50	1,40	0,98
54.	СУЛЬСЕН МИТЕ	Паста 1 % в тубе, 75г	81,00	1,24	0,98
55.	СУЛЬСЕН МИТЕ	Гель-мыло профилактическое 1%, твердое 100 г	85,60	1,31	0,98
56.	СУЛЬСЕН МИТЕ	Шампунь 1 % 250 мл	207,48	3,18	0,96
57.	СУЛЬСЕН МИТЕ	Паста профилактическая 1 %, 75 г	93,00	1,42	0,98
58.	Otium Unique Shampoo	Дозированный шампунь 250 мл	280,00	4,29	0,95
59.	ALGOPIX	Раствор для наружного применения 200 г	98,12	1,50	0,98
60.	Mirra Professional	Шампунь 150 мл	275,00	4,22	0,95

Shampoo» (0,99), шампунь дегтярный «Аптечка Агафьи» (0,99) в сегменте 2.

Менее доступными в этом сегменте по результатам $K_{a.s.}$ являются гель «Melaleuca Anti-Dandruff Exfoliating» (24,07), сыворотка в ампулах «Kerastase Specifique Cure Anti-Pelliculaire» (15,81), себорегулирующий лосьон «Aquatonale Sebo-Normalizing Lotion» (9,98) и шампунь «Shampooing a l'Extrait de Myrte» (7,79). Это можно объяснить высокой себестоимостью данной продукции, которая включает оригинальность косметики, большие затраты на ее продвижение к потребителю, отсутствие аналогов на фармацевтическом рынке Украины.

Выводы

1. Проведен анализ ценовой конъюнктуры фармацевтического рынка антисеборейных средств ВЧГ, пользующихся наибольшим спросом среди населения. Рассчитаны коэффициенты ликвидности цены, адекватности платежеспособности и доступности средств для лечения и профилактики СД ВЧГ.

2. На основе расчетов установлено, что для данного сегмента фармацевтического рынка характерна высокая ценовая конкуренция для всех препаратов, за исключением Кенасола, Кетоконазола Фитофарм, Низорала, Эберсепта, Кето Плюса, Скин-Капа.

3. Коэффициенты адекватной платежеспособности и доступности свидетельствуют о низкой доступности многих антисеборейных средств ВЧГ для потребителей, что обуславливает необходимость создания новых отечественных средств антисеборейного действия для повышения уровня обеспечения населения эффективными и доступными препаратами.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Солодовник В. А., аспирант каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышева С. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Солодовник В. А., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Гладишева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Solodovnyk V. A., Aspirant of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko N. O., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladysheva S. A., PhD, Teaching Assistant of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Михнева Е.Н. Этапное лечение себорейного дерматита волосистой части головы / Е.Н. Михнева // Дерматология та венерология. – 2012. – №2. – С. 44–47.
- [2] Терапия себорейного дерматита волосистой части головы / О.В. Калинина, В.В. Евстафьев, В.И. Альбанова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – №2. – С. 48–53.
- [3] Олисова О.Ю. Современный подход к лечению себорейного дерматита / О.Ю. Олисова, М.И. Давидович // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – №4. – С. 31–35.
- [4] Громовик Б.П. Фармацевтический маркетинг: теоретичні та прикладні засади / Б.П. Громовик, Г.Д. Гасюк, О.Р. Левицька. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 464 с.
- [5] Немченко А.С. Ціноутворення на лікарські засоби / А.С. Немченко, К.Л. Косяченко, О.А. Немченко. – 2-ге вид., доп. та перероб. – Х.: Апостроф, 2012. – 304 с.
- [6] McDonald M. Marketing plans: how to prepare them, how to use them / M. McDonald, H. Wilson. – 7th ed. – Chichester: Wiley, 2011. – 592 p.

[7] Дослідження ринку засобів для лікування себореюного дерматиту волосистої частини голови / В.А. Солодовник, Н.О. Ткаченко, С.А. Гладышева, Фаді Ал Зедан // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т.11. – №1(26). – С. 112–118.

References

- [1] Mikhnova, I. N. (2012). E'tapnoe lechenie seborejnogo dermatita volosistoj chasti golovy [Treatment of seborrheic dermatitis of the hairy part of the head]. *Dermatologiya i venerologiya*, 2, 44–47. [in Russian].
- [2] Kalinina, O. V., Evstafyev, V. V., & Albanova, V. I. (2014). Terapiya seborejnogo dermatita volosistoj chasti golovy [Therapy of seborrheic dermatitis of the head]. *Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*, 2, 48–53. [in Russian].
- [3] Olisova, O. Yu., & Davidovich, M. I. (2014). Sovremennyi podkhod k lecheniyu seborejnogo dermatita [A modern approach to therapy of

seborrheic dermatitis]. *Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*, 4, 31–35. [in Russian].

- [4] Hromovyk, B. P., Hasiuk, H. D., & Levytska, O. R. (2004). *Farmatsevtichnyi marketynh: teoretychni ta prykladni zasady* [Pharmaceutical marketing: theoretical and applied principles]. Vinnytsia: Nova Knyha. [in Ukrainian].
- [5] Nemchenko, A. S., & Kosiachenko, K. L., & Nemchenko, O. A. (2012). *Tsinoutvorennia na likarski zasoby* [Pricing is on medications]. Kharkiv: Apostrof [in Ukrainian].
- [6] McDonald, M., & Wilson, H. (2011). *Marketing plans: how to prepare them, how to use them*. Chichester: «Wiley».
- [7] Solodovnik, V. A., Tkachenko, N. O., Gladysheva, S. A., & Al Zedan, Fadi (2018). Doslidzhennia rynku zasobiv dlia likuvannia seboreinoho dermatytu volosystoi chastyny holovy [Study of medicines' market for the treatment of seborrheic dermatitis of the pilar part of head]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(26), 112–118. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123730.



Позиціонування ноотропних лікарських засобів на національному ринку

Ал Нукарі Абдулкарім¹, І. В. Бушуєва², С. А. Гладишева²

¹ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

До найперспективніших класів ноотропних засобів належать пептидергічні препарати та пептиди. Серед останніх особливе місце посідають пептиди вазопресинового ряду, які стимулюють процеси навчання та пам'яті.

Мета роботи – формування інформаційного масиву про лікарські засоби, які мають ноотропні властивості, та визначення актуальності й доцільності розроблення нових препаратів на підставі маркетингового аналізу вітчизняного ринку ноотропних лікарських засобів.

Матеріали та методи. Дослідження виконали за допомогою електронної бази Державного реєстру лікарських засобів, Компендіуму та Державного формуляра лікарських засобів.

Результати. Аналіз сучасного стану лікарських препаратів ноотропної дії показав, що асортимент препаратів, які належать до цієї групи та діють на поліпшення пам'яті, дуже обмежений. Вітчизняні препарати ноотропної дії, котрі містять пептиди вазопресинового ряду, не зареєстровані. Тому розробка на їх основі сучасних оригінальних лікарських засобів є перспективною та конкурентоздатною, оскільки аналоги відсутні.

Висновки. Дослідження сучасного вітчизняного фармацевтичного ринку ноотропних лікарських засобів показало: в цьому сегменті в Україні зареєстровано 24 діючі речовини з переліку міжнародних непатентованих найменувань Всесвітньої організації охорони здоров'я, представлені 107 торговими найменуваннями. У кількісному вираженні переважають вітчизняні препарати, але основний прибуток від продажів забезпечують імпортні фармакотерапевтичні ноотропні засоби. Основними лікарськими формами ноотропних препаратів, що використовуються у вітчизняній практичній медицині, є пероральні (пігулки, капсули). Аплікаційні лікарські форми з ноотропними активними фармацевтичними інгредієнтами в Україні відсутні. Лідери вартісного рейтингу продажів ноотропних лікарських засобів: церебролізін, пірацетам, фенотропіл. Враховуючи невисокий рівень біологічної доступності активних фармацевтичних інгредієнтів при пероральному введенні, дослідження зі створення оригінальних фармакотерапевтичних засобів для альтернативного трансмукозного застосування з використанням відповідних лікарських форм (назальних мазей) на основі пептидів вазопресинового ряду дадуть змогу розробити ноотропні препарати, що забезпечать високу ефективність при мінімізації побічних реакцій та є адекватними за показником платоспроможності.

Позиционирование ноотропных лекарственных средств на национальном рынке

Ал Нукари Абдулкарим, И. В. Бушуева, С. А. Гладышева

К наиболее перспективным классам ноотропных средств относятся пептидергические препараты и пептиды. Среди последних особое место принадлежит пептидам вазопрессинового ряда, стимулирующим процессы учебы и памяти.

Цель работы – формирование информационного массива о лекарственных средствах, имеющих ноотропные свойства, и определение актуальности и целесообразности разработки новых препаратов на основании маркетингового анализа отечественного рынка ноотропных лекарственных средств.

Материалы и методы. Исследования выполнены с помощью электронной базы Государственного реестра лекарственных средств, Компендиума и Государственного формуляра лекарственных средств.

Результаты. Анализ современного состояния лекарственных препаратов ноотропного действия показал, что ассортимент препаратов, принадлежащих к указанной группе и действующих на улучшение памяти, очень ограничен. Отечественные препараты ноотропного действия, содержащие пептиды вазопрессинового ряда, не зарегистрированы. Разработка на их основе современных оригинальных лекарственных средств перспективна и конкурентоспособна, поскольку аналоги отсутствуют.

Выводы. Исследования современного отечественного фармацевтического рынка ноотропных лекарственных средств показали: в Украине зарегистрированы 24 действующие вещества из перечня международных непатентованных наименований Всемирной организации здравоохранения, представленных 107 торговыми наименованиями. В количественном выражении преобладают отечественные препараты, но основную прибыль от продаж обеспечивают импортные фармакотерапевтические ноотропные

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145256>

УДК: 339.13.021:615.214(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145256

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 339–345

Ключові слова: ноотропи, маркетингові дослідження, ринок.

E-mail: valery999@ukr.net

Надійшла до редакції: 20.08.2018 // Після доопрацювання: 27.08.2018 // Прийнято до друку: 03.09.2018

средства. Основные лекарственные формы ноотропных препаратов, которые используют в отечественной практической медицине, – пероральные (пилюли и капсулы). Аппликационные лекарственные формы с ноотропными активными фармацевтическими ингредиентами в Украине отсутствуют. Лидеры стоимостного рейтинга продаж ноотропных лекарственных средств: церебролизин, пираретам, фенотропил. Учитывая невысокий уровень биологической доступности активных фармацевтических ингредиентов при пероральном пути введения, исследования по созданию оригинальных фармакотерапевтических средств для альтернативного трансмукозного применения с использованием соответствующих лекарственных форм (назальных мазей) на основе пептидов вазопрессинового ряда позволят разработать ноотропные препараты, обеспечивающие высокую эффективность при минимизации побочных реакций и адекватные по показателям платежеспособности.

Ключевые слова: ноотропы, маркетинговые исследования, рынок.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 339–345

Positioning of nootropics in the national market

Al Nukari Abdulkarim, I. V. Bushuieva, S. A. Hladysheva

Peptides of vasopressin stimulating the processes of study and memory are situated between the most perspective nootropics.

The aim of work is forming an informational file about medicines with nootropic action and determination of the actuality and advisability of new drugs development, basing on the marketing research of nootropics domestic market.

Materials and methods. Internet-base of State register of drugs, Compendium and State logbook of medicines.

Results. Analysis of modern state of nootropics showed that assortment of medicines belonging to this group and having influence on memory improvement is very limited. Home-made drugs with nootropic action containing peptides of vasopressin aren't registered.

Conclusions. Research of modern domestic market of nootropics allowed to establish that on the modern stage at this segment in Ukraine 24 active substances from the list of international nonproprietary names of World Health Organization are registered and presented by 107 commercial names. At the same time in quantitative expression home-made medicines are prevailed but the main profit is provided by the imported nootropics. It is established that oral dosage forms (pills and capsules) are the main nootropics used in domestic practical medicine. Applicative dosage forms with nootropic active pharmaceutical ingredients in Ukraine are absent. Cerebrolysin, piracetam, phenotropil are the leaders of price rating of nootropics sale. Considering the low level of bioavailability of active pharmaceutical ingredients at oral route of administration the research for creating of original pharmacotherapeutic medications for alternative transmucosal application of appropriate dosage forms (nasal ointments) on the base of peptides of vasopressin will allow to create nootropic drugs providing with high efficacy and maximal minimization of side effects and adequate by the indexes of paying capacity.

Key words: nootropics, marketing research, common market.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 339–345

Належна гарантія постачання населенню лікарських засобів (ЛЗ) і виробів медичного призначення (ВМП) залежить від багатьох факторів: можливості розроблення та виробництва основних груп фармацевтичних продуктів чи їх імпорту до підвищення ефективності, доступності ліків. В Україні багато проблем щодо формування збалансованої системи забезпечення ліками населення досі не вирішені й однією з найгостріших є імпортозалежність вітчизняного ринку ЛЗ [1].

Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 рр. окреслила напрям розв'язання цієї проблеми шляхом виробництва генеричних або біологічно подібних препаратів і розвитку модифікованих ЛЗ – створення препаратів другого, третього та четвертого покоління із відомих діючих речовин [2].

Серед неінфекційних захворювань хворобам нервової системи та психічним розладам належить провідне місце за збільшенням тривалості життя з інвалідністю [3]. З кожним роком збільшується кількість активних фармацевтичних інгредієнтів, що застосовуються для лікування різних цереброваскулярних захворювань і судинних порушень мозку, що потребують застосування ноотропних засобів, збільшується обсяг інформації про механізм дії, ефективність і безпеку, особливості використання в різних груп пацієнтів [4,5].

До найперспективніших класів ноотропних засобів належать пептидергічні препарати (наприклад, церебролізин) [6] і пептиди [7]. Серед останніх особливе місце посідають пептиди вазопрессинового ряду, які стимулюють процеси навчання та пам'яті [8–10].

Мета роботи

Формування інформаційного масиву про ЛЗ, які мають ноотропні властивості, та визначення актуальності й доцільності розроблення нових препаратів на підставі маркетингового аналізу вітчизняного ринку ноотропних лікарських засобів.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження виконали пошук, аналіз, узагальнення та систематизацію інструкцій до медичного застосування ноотропів за допомогою електронної бази Державного реєстру ЛЗ, Компендіуму [11] та Державного формуляра лікарських засобів [12] із використанням елементів, що запропоновані алгоритмом маркетингових досліджень асортименту ЛЗ на фармацевтичному ринку України та низкою публікацій [13–15].

Результати та їх обговорення

За даними Державного реєстру лікарських засобів України (2017), загальний асортимент українського фармацевтичного ринку НЛП становить 24 діючі речовини за МНН, загальна кількість торговельних назв – 107, загальна кількість лікарських препаратів з урахуванням різних форм, дозувань і фасувань – 757, серед них 40% – закордонні препарати, 60% – вітчизняні (рис. 1).

Серед країн за кількістю пропозицій у рейтингу лідирують Індія (21,7%), Німеччина (12,7%), Польща (10,8%), Іспанія (9,1%). Загальна кількість НЛП представлена 13 країнами (рис. 2).

З усієї кількості НЛП частка монокомпонентних становить 95,4%, решта (4,6%) – комбіновані засоби (рис. 3).

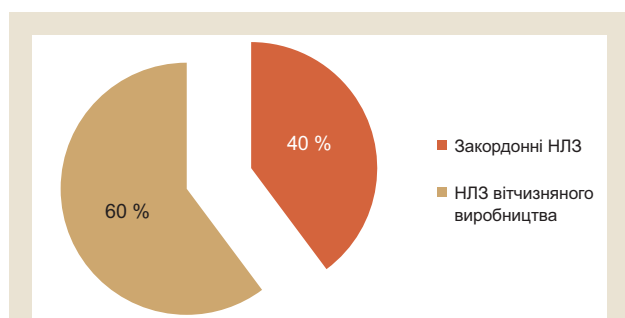


Рис. 1. Співвідношення вітчизняних і закордонних НЛЗ, що зареєстровані на ринку України (станом на 01.01.2018 р.), %.

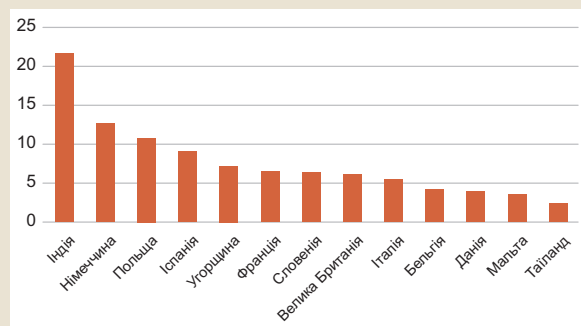


Рис. 2. Рейтингова шкала закордонних країн за кількістю зареєстрованих НЛЗ на ринку України (станом на 01.01.2018 р.), %.

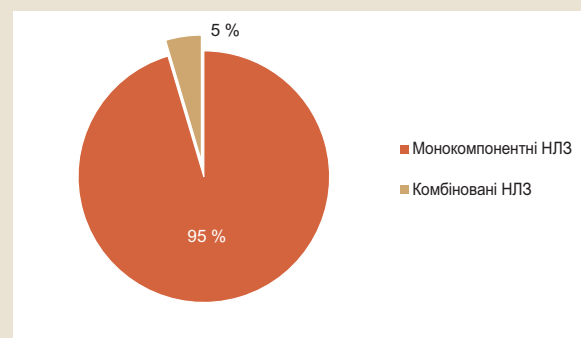


Рис. 3. Асортиментна структура НЛЗ за складом препарату (станом на 01.01.2018 р.), %.

Аналіз за видами НЛЗ показав: в асортименті переважають таблетки (60%), на другому місці – розчини (18%), на третьому – капсули (10%) (рис. 4).

За видом відпуску 7% становлять ОТС-препарати, 93% – препарати, що відпускаються за рецептом лікаря (рис. 5).

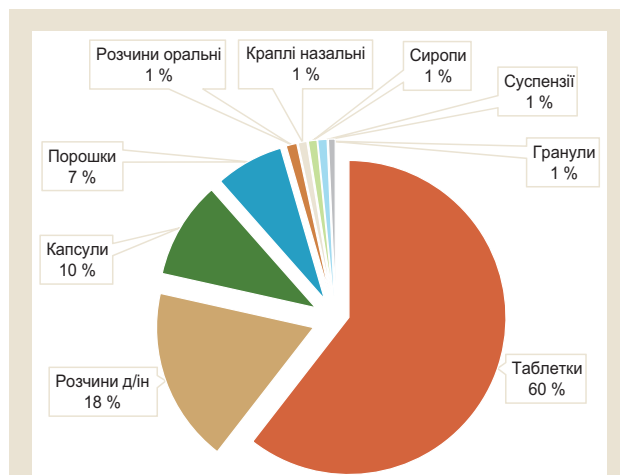


Рис. 4. Співвідношення лікарських форм зареєстрованого в Україні асортименту НЛЗ (станом на 01.01.2018 р.), %.

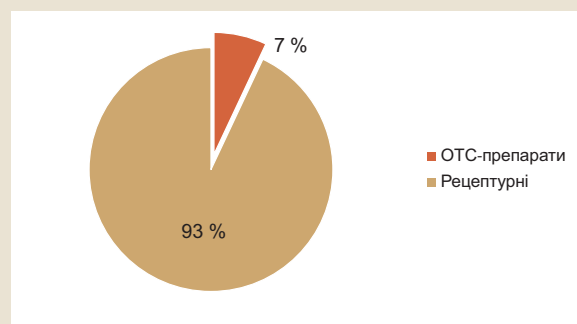


Рис. 5. Співвідношення рецептурних і ОТС-препаратів у зареєстрованому в Україні асортименті НЛЗ (станом на 01.01.2018 р.), %.

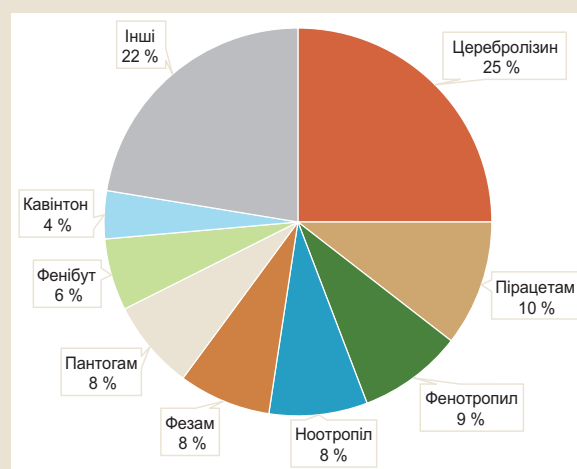


Рис. 6. Рейтинг продажу основних НЛЗ, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України (станом на 2016–2017 рр.), %.



На відміну від інших сегментів, ринок НЛП представлений в основному вітчизняними ЛЗ. На частку національних фармацевтичних компаній припадає майже 24 % продажів у грошовому вираженні. Треба відзначити, що середня роздрібна ціна на вітчизняну продукцію компанії протягом 2016–2017 рр. залишалася майже незмінною, а ціни на імпортні НЛП (зокрема, австрійський церебролізин) збільшилися на десятки відсотків, що призвело до падіння продажів у кількісному вираженні.

У вартісному рейтингу продажів НЛЗ у 2016–2017 рр. лідирує церебролізин (25,0 %), на другому місці – пірацетам (10,5 %), на третьому – фенотропіл (8,7 %) (рис. 6).

Наступний етап дослідження – визначення препаратів-лідерів за показником вартісного обсягу продажу за останні 5 років (табл. 1).

За результатами дослідження склали мегаконтур цільового сегмента НЛП на рівні національного фармацевтичного ринку, який застосовується у фармації як кон’юнктурна ситуація пропозицій цієї групи лікарських засобів (рис. 7).

На фармацевтичному ринку України, відповідно до класифікації АТС, представлені ноотропні засоби, що наведені в таблиці 2.

Аналіз сучасного ринку лікарських препаратів ноотропної дії показав: асортимент засобів, які належать

Таблиця 1. НЛП-лідери за показником вартісного обсягу продажу на українському фармацевтичному ринку (2013–2017 рр.), %

2013 р.	2014 р.	2015 р.	2016 р.	2017 р.
Кавінтон – 19,7 %	Кавінтон – 17,9 %	Церебролізин – 23,0 %	Церебролізин – 20,9 %	Церебролізин – 21,0 %
Церебролізин – 17,9 %	Церебролізин – 16,5 %	Фенотропіл – 12,2 %	Фенотропіл – 12,8 %	Фенотропіл – 10,9 %
Ноотропіл – 9,1 %	Танакан – 8,7 %	Кавінтон – 5,0 %	Фенібут – 11,5 %	Фенібут – 9,5 %

Таблиця 2. Ноотропні засоби, що представлені на ринку України

Назва лікарського препарату	Фірма-виробник / країна	Форма випуску лікарського засобу
Піритинол	Merck KGaA / Німеччина	табл. п/о 100 мг блістер, № 50 сусп. д/перорал. заст. 4 г фл. 200 мл, № 1
Луцетам	Egis Group / Угорщина	табл. п/о 400 мг блістер, № 60 табл. п/о 400 мг фл., № 60
Пірацетам	Корпорація «Артеріум» / Україна	табл. п/о 0,2 г, № 60 р-н д/ін. 200 мг/мл амп. 5 мл, пачка, № 10
Біотропіл	Biofarm / Польща	р-н д/ін. 20 % по 5 мл в амп. № 12, по 15 мл в амп. № 4
Пірацетам	UCB Pharma / Бельгія	п/о 800 мг блістер, № 15 табл. п/о 400 мг блістер, № 15

Продовження таблиці 2.

Назва лікарського препарату	Фірма-виробник / країна	Форма випуску лікарського засобу
Пірацетам	1. ПАТ «Червона Зірка» / Україна 2. ПАТ «Фармак» / Україна 3. ПАТ «Борщагівський ХФЗ» / Україна 4. ВАТ «Ніко» / Україна 5. ПрАТ «ФФ «Дарниця» / Україна 6. ВАТ «ФК «Здоров'я» / Україна	1. табл. п/о 400 мг блістер, № 10 табл. п/о 200 мг блістер, № 10 2. табл. п/о 400 мг блістер, № 60 3. табл. п/о 200 мг блістер, № 60 4. табл. п/о 200 мг блістер, № 60 5. табл. п/о 200 мг блістер, № 60
Вінпоцетин	1. ПАТ «Червона Зірка» / Україна 2. ПАТ «Борщагівський ХФЗ» / Україна 3. ВАТ «ДЗ «ГНЦЛС» / Україна 4. ЗАТ «Лекхім-Харків» / Україна 5. ВАТ «Астрафарм» / Україна 6. ПрАТ «ФФ «Дарниця» / Україна 7. ВАТ «Фармак» / Україна 8. ПАТ «Київський вітамінний завод» / Україна	1. табл. п/о 5 мг № 30 р-н д/ін. 0,5 % розчин амп. 2 мл № 10 2. табл. п/о 5 мг № 30 3. табл. п/о 5 мг № 30 4. р-н д/ін. 5 мг/мл 2 мл № 10 5. табл. п/о 5 мг № 30 6. табл. п/о 5 мг № 30 7. р-н д/ін. 0,5 % по 2 мл в амп. № 10 8. табл. п/о 5 мг № 30
1. Кавінтон 2. Кавінтон-форте	1. Gedeon Richter / Німеччина 2. Gedeon Richter / Німеччина	1. табл. п/о 5 мг № 30 р-н д/ін. 5 мг/мл амп. 2 мл, № 10 2. табл. п/о 10 мг № 30
1. Віцебром 2. Віцебром форте	1. Biofarm / Польща 2. Biofarm / Польща	1. табл. п/о 5 мг № 60, табл. п/о 10 мг № 60 2. табл. п/о 10 мг № 30
Цитиколін Кваніл	Kusum Healthcare Pvt. Ltd. / Індія	р-н д/орал. заст. 100 мг/мл фл. 30 мл, фл. 100 мл, № 1 табл. п/о 500 мг блістер, № 10, № 30, № 100
Нейроксон	Корпорація «Артеріум» / Україна	р-н д/ін. 500 мг/4 мл амп. 4 мл, в блістері № 10. р-н д/ін. 1000 мг/4 мл амп. 4 мл, в блістері № 10 табл. п/о 500 мг блістер, № 20
Сомазина	Ferrer Internacional / Велика Британія	табл. п/о 500 мг блістер, № 10, № 20
Цераксон	Takeda / Іспанія	р-н д/перорал. заст. 10 г/100 мл, № 6, № 10 р-н д/ін. 1000 мг амп. 4 мл, № 3, № 5, № 10
Цитокон	ТОВ «Юрія-Фарм» / Україна	р-н д/ін. 125 мг/мл амп. 4 мл, № 5
Нейровін	Micro Labs / Індія	табл. п/о 500 мг № 30
Сомаксон	Mili Healthcare / Велика Британія	р-н д/ін. 500 мг/мл амп. 2 мл, № 10
Нейродар	Kusum Healthcare Pvt. Ltd. / Індія	табл. п/о 500 мг № 30
Ліра	ПАТ «Фармак» / Україна	р-н д/ін. 1000 мг/4 мл амп. 4 мл № 10
Дифосфозин	Magis Pharmaceutici / Італія	р-н д/ін. 1000 мг/4 мл по 4 мл в амп. № 5
Лікарські засоби, що застосовуються для поліпшення пам'яті		
Нейронтин	УА «Про-Фарма» / Україна	табл. п/о 10 мг блістер, № 28
Абікса	Lundbeck Export / Данія	табл. п/о 10 мг блістер, № 28
1. Білобіл 2. Білобіл® Інтенс 3. Білобіл® Форте	KRKA / Словенія	1. табл. п/о 120 мг блістер, № 20, № 60 2. табл. п/о 120 мг блістер, № 20, № 60 3. табл. п/о 80 мг блістер, № 60
1. Мемоплант 2. Мемоплант Форте	Schwabe / Швейцарія	1. табл. п/о 40 мг блістер, № 20 2. табл. п/о 80 мг блістер, № 20
Меморин	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» / Україна	краплі орал. фл. 40 мл, № 1
Гінкго Білоба	ВАТ «Астрафарм» / Україна	табл. п/о 40 мг блістер, № 30
Танакан	Pharma / Франція	табл. п/о 40 мг блістер, № 30, № 90
Глоба	Mega Lifesciences / Таїланд	табл. п/о 40 мг блістер, № 30
Гінкофар	Biofarm / Польща	табл. п/о 80 мг блістер, № 20
Мемантин Денігма	Kusum Healthcare Pvt. Ltd. / Індія	табл. п/о 5 мг № 14, № 140
Гінкгокапс-М	АТ «Монфарм» / Україна	табл. п/о 40 мг блістер, № 20
Мемокс	ВАТ «Фарма Старт» / Україна	табл. п/о 10 мг блістер, № 60 табл. п/о 20 мг блістер, № 30
Мема	Actavis Ltd / Мальта	табл. п/о 10 мг блістер, № 30, № 60

до цієї групи та діють на поліпшення пам'яті, дуже обмежений. Вітчизняні препарати ноотропної дії, що містять пептиди вазопресинового ряду, не зареєстровані. Тому розробка на їхній основі сучасних оригінальних лікарських засобів є перспективною та конкурентоздатною, оскільки аналоги відсутні.

Висновки

1. Дослідження сучасного вітчизняного фармацевтичного ринку ноотропних лікарських засобів показали: в Україні зареєстровано 24 діючі речовини з переліку міжнародних непатентованих найменувань Всесвітньої організації охорони здоров'я, що представлені 107 торговими найменуваннями. У кількісному вираженні переважають вітчизняні препарати (60,2%), але основний прибуток від продажів забезпечують імпортовані фармакотерапевтичні ноотропні засоби (76%).

2. Основними лікарськими формами ноотропних препаратів, що використовуються у вітчизняній практичній медицині, є пероральні (пігулки та капсули). Аплікаційні лікарські форми з ноотропними активними фармацевтичними інгредієнтами в Україні відсутні. Лідерами вартісного рейтингу продажів ноотропних лікарських засобів є церебролізин, пірацетам, фенотропил.

3. Враховуючи невисокий рівень біологічної доступності активних фармацевтичних інгредієнтів при пероральному введенні, дослідження щодо створення оригінальних фармакотерапевтичних засобів для альтернативного трансмукозного застосування з використанням відповідних лікарських форм (назальних мазей) на основі пептидів вазопресинового ряду дає можливість створити ноотропні препарати, що забезпечують високу ефективність при максимальній мінімізації побічних реакцій та адекватні за показником платоспроможності.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» № держреєстрації 0112U005635 (2018–2022).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ал Нукарі Абдулкарім, аспірант, НДІ медико-біологічних проблем, ДЗ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна.
Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакоterapiї і управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладішева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Ал Нукарі Абдулкарим, аспирант, НИИ медико-биологических проблем, ГУ «Днепропетровская медицинская академия», Украина.
Бушуева И. В., д-р фарм. наук, профессор каф. клинической фармации, фармакоterapiи и управления и экономики фармации, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладішева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. технології лікарств, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Al Nukari Abdulkarim, Aspirant, research institute of Medical and Biological Problems, SE "Dnipropetrovsk Medical Academy", Dnipro, Ukraine.
Bushueva I. V., Dr.hab., Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Gladisheva S. A., PhD, Teaching Assistant of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Дацько О.І. Імпортозаміщення у фармацевтичній галузі як пріоритет стратегії соціальної безпеки / О.І. Дацько // Соціальна фармація в Україні: стан, проблеми та перспективи : матеріали Всеукр. наук.-практ. інтернет-конференції за участю міжнародних спеціалістів. – Х. : Вид-во НФаУ, 2013. – С. 109–120.
- [2] Наказ МОЗ України «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки» від 13.09.2010 р. №769 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html.
- [3] Психическое здоровье населения мира: социально-экономический аспект (по данным зарубежных исследований 2000–2010 гг. / В.С. Ястребов, И.А. Митихина, В.Г. Митихин и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – №2. – С. 4–13.
- [4] Потупчик Т.В. Фармакодинамические аспекты применения некоторых ноотропных средств при когнитивных нарушениях / Т.В. Потупчик, О.Ф. Веселова, Л.С. Эвэрт // Фарматека. – 2014. – №13(286). – С. 45–55.
- [5] Камчатнов П.Р. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга / П.Р. Камчатнов, О.Р. Воробьева, А.П. Рачин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – №4(114). – С. 52–56.
- [6] Alvarez X.A. Пептидергические средства в лечении травматического повреждения головного мозга / X.A. Alvarez, J. Figueroa, D. Muresanu // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №3. – С. 92–104.
- [7] Place avoidance tasks as tools in the behavioral neuroscience of learning and memory / A. Stuchlik, T. Petrasek, I. Prokopova, et al. // Physiol. Res. – 2013. – Vol. 62(Suppl. 1). – С. 1–19.
- [8] Влияние синтетического аналога фрагмента аргинин-вазопрессина на процесс обучения крыс / А.С. Белякова, А.А. Синюшин, О.Г. Воскресенская, и др. // Весті Національної академії наук Білорусі. Серія медичних наук. – 2017. – №2. – С. 104–116.
- [9] Абединова А.Л. Оценка степени эмоционального выгорания и влияние его показателей на уровни враждебности и агрессивности у студентов-медиков второго курса / А.Л. Абединова, С.Р. Каната // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Спецвыпуск 2. – Т. 16. – С. 133–134.
- [10] Киричек Л.Т. Лекарственный антистресс в эксперименте (иммобилизация, травма, воспаление) / Л.Т. Киричек, А.В. Перепелица, Р.О. Кальчук. – Х. : Контраст, 2016. – 93 с.
- [11] Компендіум [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 01.06.2018).
- [12] Державний формуляр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.moz.gov.ua/ua/portal/> (дата звернення: 01.06.2016).
- [13] Кривов'яз О.В. Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів для лікування глаукоми / О.В. Кривов'яз // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – №1. – С. 51–55.
- [14] Глущенко А.В. Аналітичний огляд фармацевтичного ринку сучасних гепатопротекторних препаратів / А.В. Глущенко, В.А. Георгіянич, Ю.Г. Валігура // Фармацевтичний журнал. – 2014. – №4. – С. 17–23.
- [15] Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів групи d06 антибіотики і хіміотерапевтичні препарати для застосування в дерматології / В.В. Руденко, О.П. Шматенко, Р.Л. Притаула, Т.М. Максимук // Вісник фармації. – 2012. – №4. – С. 66–70.

References

- [1] Datsko, O. I. (2013). Importozamishchennia u farmatsevtichnii haluzi yak priopitet stratehii sotsialnoi bezpeky [Substituting for an import in

- pharmaceutical industry as priority of strategy of social safety]. *Sotsialna farmatsiia v Ukraini: stan, problemy ta perspektyvy* Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Internet-Conference, (pp. 109–120). Kharkiv: NFU. [in Ukrainian].
- [2] Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Kontseptsii rozvytku farmatsevychnoho sektoru haluzi okhorony zdorovia» vid 13.09.2010 roku №769 [An order of Ministry of health Ukraine is «About claim of Conception of development of pharmaceutical sector of industry of guard of zdorovia Ukraine on 2011–2020» from September 13, 2010 №769] Retrieved from http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html. [in Ukrainian].
- [3] Yastrebov, V. S., Mitikhina, I. A., & Mitikhin, V. G., Shevchenko, L. S., & Solokhina, T. A. (2012). Psikhicheskoe zdorov'e naseleniya mira: social'no-e'konomicheskij aspekt (po dannym zarubezhnykh issledovanij 2000–2010 gg.) [Psychical health of population of the world : social and economic aspect (from data of foreign researches 2000–2010)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2, 4–13. [in Russian].
- [4] Potupchik, T. V., Veselova, O. F., & E'vert, L. S. (2014). Farmakodinamicheskie aspekty primeneniya nekotorykh nootropnykh sredstv pri kognitivnykh narusheniakh [Pharmacological dynamic aspects of application of some nootrop facilities at cognitive violations]. *Farmateka*, 13(286), 45–55. [in Russian].
- [5] Kamchatnov, P. R., Vorob'eva, O. R., & Rachin, A. P. (2014). Korekciya e'mocional'nykh i kognitivnykh narushenij u pacientov s khronicheskoy ishemiej golovnogo mozga [Correction of emotional and kognitive violations for patients with a chronic cerebral ischemia]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*, 4, 52–56. [in Russian].
- [6] Alvarez, X. A., Figueroa, J., & Muresanu, D. (2013). Peptidergicheskie sredstva v lechenii travmaticheskogo povrezhdeniya golovnogo mozga [Peptidergias of mean in treatment of traumatic damage of cerebrum]. *Mizhnarodnyi nevrolohichniy zhurnal*, 3, 92–104. [in Russian].
- [7] Stuchlík, A., Petrásek, T., Prokopová, I., Holubová, K., Hatalová, H., Valeš, K., et al. (2013). Place avoidance tasks as tools in the behavioral neuroscience of learning and memory]. *Physiol. Res.*, 62(1), 1–19.
- [8] Belyakova, A. S., Sinjushin, A. A., Voskresenskaya, O. G., Golubovich, V. P., & Kamensky, A. A. (2017). Vliyanie sinteticheskogo analoga fragmenta arginin-vazopressina na process obucheniya krysa [Influence of the synthetic analog of the arginine-vasopressin fragment on rat training]. *Vesci Nacyyanal'noj akademii navuk Belarusi. Seryya medycynskikh navuk*, 2, 104–116. [in Russian].
- [9] Abedinova, A. L., & Kanata, S. P. (2018). Ocenka, stepeni e'mocional'nogo vygoraniya i vliyanie ego pokazatelej na urovni vrazhdebnosti i agressivnosti u studentov-medikov vtorogo kursa [Estimation of degree of the emotional burning down and influence of his indexes on the levels of hostility and aggressiveness for the students of physicians of the second course]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*, 2(16), 133–134. [in Russian].
- [10] Kirichek, L. T., Perepelica, A. V. & Kalchuk, R. O. (2016). *Lekarstvennyi antistress v e'ksperimente (immobilizaciya, travma, vospalenie)* [Medicinal antistress is in an experiment (immobilization, trauma, inflammation)]. Kharkiv: Kontrast. [in Russian].
- [11] Kompendium [Compendium]. Retrieved from <http://compendium.com.ua> [in Ukrainian].
- [12] Derzhavnyi formular likarskykh zasobiv [State formular of medications]. Retrieved from <https://www.moz.gov.ua/ua/portal/> [in Ukrainian].
- [13] Kryvoviaz, O. V. (2013). Marketynhoviy analiz rynku likarskykh zasobiv dlia likuvannya hlaukomy [Research of domestic market of medicines for treating glaucoma]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 1, 51–55. [in Ukrainian].
- [14] Glushchenko, A. V., Georgiyants, V. A., & Valigura, Y. G. (2014). Analitichnyi ohliad farmatsevychnoho rynku suchasnykh hepatoprotekornykh preparativ [The analytical review of pharmaceutical market of the modern hepatoprotective drugs]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 4, 17–23. [in Ukrainian].
- [15] Rudenko, V. V., Shmatenko, O. P., Prytula, R. L., & Maksymuk, T. M. (2012). Analiz farmatsevychnoho rynku likarskykh zasobiv hrupy d06 antibiotyky i khimioterapevtychni preparaty dlia zastosuvannia v dermatologii [The study of pharmaceutical market of antibiotic and chemotherapeutic agents for use in dermatology]. *Visnyk farmatsii*, 4, 66–70. [in Ukrainian].



Суб'єкти та підстави юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері України

О. Г. Алексєєв

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначення суб'єктів правовідносин, що виникають під час застосування заходів юридичної відповідальності за порушення фармацевтичного законодавства та підстав її застосування.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження є сучасна нормативно-правова база фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я, а також судова практика щодо притягнення до відповідальності порушників фармацевтичного законодавства. Протягом роботи використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати. На підставі аналізу запропоновано для дальшої наукової дискусії та обговорення групу суб'єктів юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері.

Висновки. Юридична відповідальність суб'єктів фармацевтичних правовідносин є надзвичайно важливим чинником запобігання посяганням на законні права громадян щодо забезпечення якісними, безпечними та доступними лікарськими засобами, виробами медичного призначення. До основних груп суб'єктів юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері правопорушень належать фармацевтичні працівники; аптечні заклади; суб'єкти господарювання, що здійснюють діяльність у фармацевтичній і суміжних із нею галузях; посадові особи Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками та інших державних контрольних і правоохоронних органів.

Субъекты и основания юридической ответственности в фармацевтической сфере Украины

А. Г. Алексеев

Цель работы – определение субъектов правоотношений, возникающих при применении мер юридической ответственности за нарушение фармацевтического законодательства и оснований ее применения.

Материалы и методы. Материалом исследования выступает современная нормативно-правовая база фармацевтического сектора отрасли здравоохранения, а также судебная практика по делам о привлечении к ответственности нарушителей фармацевтического законодательства. В ходе работы использовали методы информационного поиска, анализа, систематизации и обобщения.

Результаты. На основании анализа предложена для дальнейшей научной дискуссии и обсуждения группа субъектов юридической ответственности в фармацевтической сфере.

Выводы. Юридическая ответственность субъектов фармацевтических правоотношений является чрезвычайно важным фактором предотвращения посягательств на законные права граждан по обеспечению качественными, безопасными и доступными лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения. К основным группам субъектов юридической ответственности в фармацевтической сфере правонарушений относятся фармацевтические работники; аптечные учреждения; субъекты хозяйствования, осуществляющие деятельность в фармацевтической и смежных с ней областях; должностные лица Государственной службы Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками и других государственных контролирующих и правоохранительных органов.

Ключевые слова: юридическая ответственность, фармацевтическая деятельность, преступление, правонарушение.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 346–349

Subjects and basis of legal responsibility in the pharmaceutical sphere of Ukraine

О. Н. Aleksieiev

The purpose of the work is to determine the subjects of legal relations arising in the application of measures of legal liability for violation of pharmaceutical law and the grounds for its application.

Materials and methods. The research material is a modern regulatory and legal framework of the pharmaceutical sector in the healthcare industry, as well as judicial practice in cases of bringing to justice the violators of pharmaceutical legislation. During the work, information retrieval, analysis, systematization and generalization methods were used.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145258>

УДК: 34:615(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145258

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 346–349

Ключові слова: юридична відповідальність, фармацевтична діяльність, злочин, правопорушення.

E-mail: agagroup@ukr.net

Надійшла до редакції: 30.08.2018 // Після доопрацювання: 10.09.2018 // Прийнято до друку: 12.09.2018

Results. On the basis of the analysis, a group of subjects of legal responsibility in the pharmaceutical field was suggested for further scientific discussion.

Conclusions. The legal liability of subjects of pharmaceutical legal relations is an extremely important factor in preventing attacks on the legal rights of citizens to provide high-quality, safe and affordable drugs and medical products. The main groups of subjects of legal responsibility in the pharmaceutical sphere of offenses include pharmaceutical workers; pharmacies; business entities operating in the pharmaceutical and related fields; officials of the State Service of Ukraine on Drugs and Drug Control and other state regulatory and law enforcement agencies.

Key words: legal liability, pharmacy, crime, criminal behavior.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 346–349

Будь-які реформаторські процеси, що пов'язані з побудовою правової держави, де панує верховенство права та закону, відбувались на різних історичних етапах і в різних державах світу та завжди здійснювались на певних базових принципах, концептуальних засадах, дотримання яких давало змогу врешті досягти цієї благородної мети. Сама ідея правової держави в розумінні верховенства чинних законів сягає в далекі часи античного світу. Арістотель, Платон, Геракліт, Цицерон у пануванні законів вбачали запобігання сваволі й міць держави [1]. Особливий інтерес у контексті нашого дослідження викликають праці одного з «семи мудреців» – афінського реформатора Солон, із законодавчих ініціатив якого, на думку Арістотеля, почалась демократія [2]. Побудову правової держави Солон здійснював за допомогою влади закону, тобто поєднавши силу та право. Прикладом такої законодавчої сили виступає заснована Солонем рада ареопагітів, яка була призначена для охорони законів шляхом нагляду за державним порядком, притягненням до юридичної відповідальності осіб, які винні в порушенні законів тощо. Вже тоді, реалізуючи свій вплив на учасників правовідносин, держава використовувала інститут юридичної відповідальності як чинник забезпечення порядку та стабільності в суспільстві.

Мета роботи

Визначення суб'єктів правовідносин, що виникають під час застосування заходів юридичної відповідальності за порушення фармацевтичного законодавства та підстав її застосування.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалом дослідження є сучасна нормативно-правова база фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я, а також судова практика у справах притягнення до відповідальності порушників фармацевтичного законодавства. Протягом роботи використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати

Повертаючись до реалій сьогодення, необхідно відзначити, що і в наш час докорінних змін, які відбуваються в державі й суспільстві, різних сферах соціально-економічного життя, питання забезпечення правопорядку та зміцнення законності виходять на перший план. Як слушно

зазначає М. В. Вітрук, «...право без охорони та захисту втрачає свій сенс. Це – аксіома буття, функціонування права. Юридична відповідальність – це найважливіший засіб охорони й захисту конституційності, законності та правопорядку» [3].

Юридична відповідальність як забезпечений державним примусом обов'язок правопорушника понести покарання є підставою виникнення специфічних правовідносин у всіх сферах соціально-економічного життя, зокрема і в такому сегменті як фармацевтична сфера.

За офіційним даними, що отримані з відкритих джерел, протягом 2017 року обліковано 10 684 кримінальних правопорушень у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів, інших злочинів проти здоров'я населення. Станом на звітний період до суду з обвинувальним вироком спрямовано 2849 кримінальних справ. Тільки в серпні 2018 року за статтею КК України 320 «Порушення встановлених правил обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів» обліковано 74 кримінальні правопорушення. За статтею 321¹ «Фальсифікація лікарських засобів або обіг фальсифікованих лікарських засобів» обліковано 17 кримінальних правопорушень, за ст. 140 «Неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником» обліковано 478 злочинів. [4]. У цих умовах питання з'ясування внутрішнього змісту інституту юридичної відповідальності в такій важливій соціально-економічній сфері, як сфера обігу лікарських засобів, набуває додаткового значення, особливо в контексті реалізації такого принципу відповідальності, як невідворотність покарання. Хоча аксіомою у правовій науці є те, що належне забезпечення законодавчих прав і свобод громадян можливе тільки в умовах реального юридичного забезпечення функціонування юридичної відповідальності, слід відзначити, що проблема з'ясування сутності, природи та призначення цього надважливого правового інституту завжди викликає наукові дискусії як серед правників, так і представників фармацевтичної науки.

Базові та глибинні елементи юридичної відповідальності, загальнотеоретичні аспекти необхідно вивчати, зокрема за допомогою такого інструментарію, як термінологічний апарат. На нашу думку, саме система понять, що є та загально визнана у правовій науці, дає можливість здійснити ґрунтовний аналіз інституту відповідальності, виокреслити особливості її існування

та регуляторного впливу на правовідносини, що виникають у фармацевтичній сфері. Водночас сподіваємось, що наше дослідження стане певним поштовхом для дальшого розроблення та уніфікації поняттєвого апарату цього правового явища.

Для правильного розуміння функціонування механізму юридичної відповідальності у сфері обігу лікарських засобів необхідно з'ясувати зміст основних термінів, які становлять поняттєвий базис фармацевтичної сфери. Беручи до уваги індивідуальний характер юридичної відповідальності, слід заздалегідь чітко визначитись із суб'єктним складом відносин, що виникають у сучасній фармації. Йдеться про те, що коли розглядати юридичну відповідальність як негативну (ретроспективну): обов'язок правопорушника зазнати певних негативних наслідків за свої дії, – то цей процес можна виділити як відповідні правовідносини, що мають правовідновлювальний характер [5]. Водночас обов'язковим елементом будь-яких правовідносин є суб'єкт.

Суб'єктний склад правовідносин у галузі обігу лікарських засобів і суміжних галузях є достатньо широким, адже ця сфера є надзвичайно багатогранною за функціональним наповненням. Таке виокремлення групи суб'єктів здійснювалось на основі комплексного аналізу сучасної нормативно-правової бази фармацевтичної діяльності. Проаналізовано зміст таких законів України, як Основи законодавства України про охорону здоров'я, «Про лікарські засоби», «Про наркотичні заходи, психотропні речовини та прекурсори», «Про захист економічної конкуренції», «Про рекламу» тощо. Окрім того, проаналізовано такі Постанови Кабінету Міністрів України як Постанова № 929 від 30.11.2016 р. «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, гуртової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)»; Постанова КМУ від 14.09.2005 р. № 902 «Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну» тощо. Окрім того, проаналізовано судову практику (цивільне, адміністративне та кримінальне судочинство).

На підставі аналізу запропоновано для дальшої наукової дискусії та обговорення групу суб'єктів юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері:

1. Фармацевтичні працівники. Згідно з визначенням, що наведене С. В. Васильєвим, у фундаментальній праці національної фармації «Фармацевтичній енциклопедії» відзначається, що фармацевтичними працівниками є особи, які безпосередньо займаються виробництвом в умовах фармацевтичного підприємства та аптеки, гуртовою та роздрібною реалізацією лікарських засобів, мають відповідну спеціальну освіту й відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам. Фармацевтичні працівники повинні мати диплом державного зразка про фармацевтичну освіту чи сертифікат про присвоєння (підтвердження) звання провізора загального профілю або провізора клінічного [6].

Фармацевтичні працівники є суб'єктами кримінальних злочинів (ст.140, 320 Кримінального кодексу України тощо), адміністративних правопорушень (ст. 42⁴, 44² Кодексу України про адміністративні правопорушення тощо), дисциплінарних проступків (порушення правил внутрішнього трудового розпорядку, невиконання посадових обов'язків), цивільно-правових правопорушень (правовідносини, пов'язані з відшкодуванням моральних і матеріальних збитків, що спричинені внаслідок невиконання або неналежного виконання своїх професійних обов'язків тощо).

2. Аптечні заклади. Відповідно до постанови № 929 від 30.11.2016 р. «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, гуртової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)», аптечними закладами є аптечні склади (бази), аптеки та їхні структурні підрозділи. У цьому випадку аптечні заклади є суб'єктами господарювання, а тому до кола правовідносин юридичної відповідальності, суб'єктами яких є ця група, належать правопорушення у сфері господарської діяльності. За підставою виникнення такі правопорушення слід поділити на договірні та недоговірні. За змістом розрізняють порушення ліцензійних умов провадження господарської діяльності, порушення вимог антиконкурентного законодавства тощо.

3. Інші суб'єкти господарювання, що здійснюють діяльність у фармацевтичній і суміжних із нею галузях. До цієї групи належать суб'єкти, що здійснюють діяльність у галузі реклами, страхування тощо.

4. Посадові особи центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, зокрема медичних імунобіологічних, медичної техніки та виробів медичного призначення, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їхньому незаконному обігу – Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. У цьому випадку йдеться про дисциплінарну відповідальність державних службовців, адміністративну та кримінальну відповідальність за посадові злочини.

Надалі автор ретельно проаналізує правові підстави та особливості юридичної відповідальності кожної з перелічених груп.

Водночас з урахуванням теоретико-правових підходів і на підставі аналізу можна виділити такі ознаки юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері:

1. Головною ознакою є факт порушення норм фармацевтичного законодавства й суміжних галузей – правопорушення у фармацевтичній сфері. Як приклад можна навести ст. 167–170 та інші Кодексу України про адміністративні правопорушення, ст. 140 Кримінального Кодексу України тощо.

2. Застосування заходів юридичної відповідальності ґрунтується на дотриманні процесуального порядку в результаті здійснення правозастосовної діяльності

уповноважених державних органів. Наприклад, процедура притягнення до адміністративної відповідальності порушників законодавства про забезпечення якості лікарських засобів регламентована у Кодексі України про адміністративні правопорушення та в наказі МОЗ України від 26.01.2001 р. № 824.

3. На застосування заходів юридичної відповідальності державою уповноважені державні органи та їхні посадові особи. Залежно від виду юридичної відповідальності, такими органами можуть бути адміністрації аптечних закладів, Державна служба України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, органи Держспоживінспекції, правоохоронні органи тощо.

4. Притягнення до юридичної відповідальності невіддільно пов'язано з державним примусом, тобто санкції за порушення чітко регламентовані та визначають конкретні вид і міри покарання. Спрямованість таких санкцій є чіткою та індивідуально визначеною.

5. Застосування заходів юридичної відповідальності завжди пов'язане з необхідністю для особи правопорушника зазнати певних втрат. Такі втрати є реакцією держави, проявом її осуду з боку суспільства та показуються в особистих, майнових та організаційних втратах для порушника.

Висновки

1. Юридична відповідальність суб'єктів фармацевтичних правовідносин є надзвичайно важливим чинником запобігання посяганням на законні права громадян щодо забезпечення якісними, безпечними та доступними лікарськими засобами, виробами медичного призначення.

2. До основних груп суб'єктів юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері правопорушень належать фармацевтичні працівники; аптечні заклади; суб'єкти господарювання, що здійснюють діяльність у фармацевтичній і суміжних із нею галузях; посадові особи Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками та інших державних контрольних і правоохоронних органів.

Перспективи подальших досліджень. Надалі автор ретельно проаналізує правові підстави та особливості юридичної відповідальності кожної з перелічених груп суб'єктів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Алексеев О. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID: 0000-0003-4947-4998

Сведения об авторе:

Алексеев А. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Терзи О.С. Розвиток історії ідеї правової держави / О.С. Терзи // Наука, релігія, суспільство. – 2008. – №1. – С. 148–152.
- [2] Аристотель. Политика. Афинская политика. Серия: «Из классического наследия» / Аристотель. – М.: Мысль, 1997. – С. 271–343.
- [3] Витрук Н.В. Общая теория юридической ответственности: монография / Н.В. Витрук. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Норма, 2009. – 259 с.
- [4] Статистична інформація за 2017–2018 рік // Офіційний сайт Генеральної Прокуратури України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.gp.gov.ua/ua/stst2011.html?dir_id=113653&libid=100820&c=edit&_c=fo.
- [5] Нерсесянц В.С. Общая теория права и государства: учебник для юридических вузов и факультетов / В.С. Нерсесянц. – М.: НОРМА–ИНФРА. М, 1999. – 552 с.
- [6] Фармацевтичні працівники // Фармацевтична енциклопедія / ред. кол. гол. ред. ради В.П. Черних. – 2-ге вид. переробл. і доповн. – К.: Моріон, 2010. – С.1452.

References

- [1] Terzi, O. S. (2008) Rozvytok istorii idej pravovoi derzhavy [The Development of the History of the Idea of Legal State]. *Nauka, relihiya, suspil'stvo*, 1, 148–152. [in Ukrainian].
- [2] Aristotel'. (1997) *Politika. Afinskaya politiya. Seriya: «Iz klassicheskoho naslediya» [Policy. Athenian Polity. Series: From the Classical Heritage]*. Moscow: Mysl'. [in Russian].
- [3] Vitruk, N. V. (2009) *Obshhaya teoriya yuridicheskoy otvetstvennosti [General theory of legal liability]*. Moscow: Norma. [in Russian].
- [4] Statystychna informatsiia za 2017–2018 rik [Statistical information for 2017–2018 year]. *Ofitsiyni sait Heneral'noi prokuratury Ukrainy*. Retrieved from https://www.gp.gov.ua/ua/stst2011.html?dir_id=113653&libid=100820&c=edit&_c=fo. [in Ukrainian].
- [5] Nersesyanc, V. S. (1999) *Obshhaya teoriya prava i gosudarstva [General Theory of Law and the State]* Moscow: Norma–Infra. [in Russian].
- [6] Chernykh, V. P. (Ed.) (2010) *Farmatsevtichni pratsivnyky [Pharmaceutical workers]*. *Farmatsevtichna entsyklopediia*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].



«Цукрова» пухлина легені. Рідкісний клінічний випадок

А. І. Шевченко¹, Ю. О. Шатовський², А. П. Мельничук¹, О. М. Андріанов³

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро, Україна, ³КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», Україна

Мета роботи – визначення ступеня злоякісності та прогнозу захворювання у хворих на «цукрову» пухлину легені.

Матеріали та методи. Описано та проаналізовано випадок світлоклітинної («цукрової») пухлини легені у хворої 76 років.

Результати. Розміри та швидкість зростання вузлових утворень у легенях мають високу кореляцію з імовірністю їх злоякісності. Доброякісні утворення мають або дуже малий (менше ніж 1 місяць при запальних процесах), або дуже великий (понад 16 місяців) час подвоєння пухлинної маси. Відсутність зростання солідного (щільного) вузла протягом 2–3 років є надійним критерієм його доброякісності. Час подвоєння пухлинної маси злоякісних пухлин зазвичай становить від 40 до 360 днів. Час подвоєння пухлинної маси в цієї хворої дорівнює 379 днів.

Висновок. Світлоклітинна, або «цукрова» пухлина радше є високодиференційованою злоякісною пухлиною з доволі тривалим часом подвоєння пухлинної маси, ніж доброякісною. Описано на це вказує низький рівень проліферативної активності пухлини, коекспресія виментину.

«Сахарная» опухоль легкого. Редкостный клинический случай

А. И. Шевченко, Ю. А. Шатовский, А. П. Мельничук, А. Н. Андрианов

Цель работы – определение степени злокачественности и прогноза заболевания у больных с «сахарной» опухолью легкого.

Материалы и методы. Описан и проанализирован случай светлоклеточной («сахарной») опухоли легкого у больной 76 лет.

Результаты. Размеры и скорость роста узловых образований в легких имеют высокую корреляцию с вероятностью их злокачественности. Доброкачественные образования имеют или очень малое (менее 1 месяца при воспалительных процессах), или очень большое (более 16 месяцев) время удвоения опухолевой массы. Отсутствие роста солидного (плотного) узла в течение 2–3 лет – надежный критерий его доброкачественности. Время удвоения опухолевой массы злокачественных опухолей обычно составляет от 40 до 360 дней. Время удвоения опухолевой массы у данной больной – 379 дней.

Выводы. Светлоклеточная, или «сахарная» опухоль скорее является высокодифференцированной злокачественной опухолью с достаточно длительным временем удвоения опухолевой массы, чем доброкачественной. Косвенно на это указывает низкий уровень пролиферативной активности опухоли, коэкспресия виментина.

Ключевые слова: светлоклеточная опухоль, легкое, «сахарная опухоль».

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 350–353

“Sugar” tumor lung. Rare clinical case

A. I. Shevchenko, Yu. O. Shatovskyi, A. P. Melnychuk, O. M. Andrianov

Aim. Determination of the degree of malignancy and prognosis of the disease in patients with a “sugar” lung tumor.

Material and methods. The case of a light-cell (“sugar”) lung tumor in a 76-year-old patient is described and analyzed.

Results. The size and rate of growth of nodal formations in the lungs have a high correlation with the probability of their malignancy. The benign formations are either very small (less than 1 month in inflammatory processes), or very large (more than 16 months) time duplication of tumor mass. Lack of growth of a solid (dense) node within 2–3 years is a reliable criterion for its benign quality. The time to double the tumor mass of malignant tumors is usually in the range of 40 to 360 days. The time to double the tumor mass in this patient is 379 days.

Conclusion. The light-cell or “sugar” tumor is more likely to be a highly differentiated malignant tumor with a fairly prolonged time doubling of tumor mass than benign tumor. The low level of proliferative activity of the tumor, coexpress of vimentinum also indicates this.

Key words: clear-cell sugar tumors, lung.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 350–353

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145266>

УДК: 616.24-006-039.42
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145266

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 350–353

Ключові слова: світлоклітинна пухлина, легеня, «цукрова пухлина».

E-mail: ai_shevchenko@ukr.net

Надійшла до редакції: 26.03.2018 // Після доопрацювання: 13.06.2018 // Прийнято до друку: 15.06.2018

Уперше світлоклітинну, або «цукрову» пухлину легені описали Liebow і Castleman у 1963 р. [1]. Гістогенез цієї рідкісної доброякісної пухлини не з'ясований.

Здебільшого це новоутворення має безсимптомний перебіг і виникає з однаковою частотою в чоловіків і жінок переважно літнього віку [4,6]. На рентгенограмах має вигляд вузла діаметром від 1 до 5–6 см із чіткими контурами. Макроскопічно пухлина має жовтуватий або червоний колір. Мікроскопічно визначають осередки круглих, іноді схожих на веретено, клітин зі світлою, зернистою цитоплазмою. За допомогою Schiff (PAS)-реакції в цитоплазмі цих клітин виявляють чималу кількість діастазорезистентного глікогену. Саме тому цю пухлину називають світлоклітинною, або «цукровою» [2].

Мета роботи

Визначення ступеня злоякісності та прогнозу захворювання у хворих на «цукрову» пухлину легені.

Матеріали і методи дослідження

Наведені власні результати обстеження, клінічного спостереження та аналізу випадку захворювання на «цукрову» пухлину легені.

Результати

Пацієнтка Н., 1936 року народження, працює помічником вихователя в дитячому садочку. Щорічно проходила профілактичні огляди. Після флюорографії в 1983 р. діагностовано гамартому верхньої частки правої легені. Від запропонованого оперативного лікування відмовилась. Під час чергового огляду в січні 2006 р. у поліклінічному відділенні КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10» скарг на момент обстеження не має, клінічні та біохімічні аналізи крові в межах вікової норми.

Рентгенологічного встановлено: праворуч у передньому сегменті верхньої частки легені визначається новоутворення кульоподібної форми з мультицентричним зростанням і чітким контуром розмірами 55 × 40 мм і 20 × 30 мм із поодинокими кальцинатами. Корені легень ущільнені, помірно розширені. Серце розширене праворуч, пульсації ритмічні, зниженої амплітуди. Аорта ущільнена. Висновок: гамартома верхньої частки правої легені. У зв'язку зі збільшенням пухлини рекомендована КТ. Консультована в Запорізькому обласному клінічному онкологічному диспансері (ЗОКОД) (амб. картка № 33960). Встановлено діагноз: периферична пухлина верхньої частки правої легені, КСГ ІА. Від запропонованого обстеження та лікування хвора відмовилась.

У листопаді 2006 р. з'явилися скарги на кашель, охриплість голосу. Хвора повторно консультована в ЗОКОД. На підставі клінічних і рентгенологічних даних встановлено діагноз: периферичний рак верхньої частки правої легені T2NXMX, ст. ІБ. Від запропонованого лікування хвора знову відмовилась.

З 2008 р. почала зростати ШОЕ: 2008 р. – 25–30, 2012 р. – 50, визначена негативна динаміка рентгенологічної картини.

Наступне звернення у зв'язку з погіршенням стану – 25 вересня 2012 р. Рентгенологічно у проекції нижньої та середньої часток правої легені виявляється інтенсивне з чітким бугристим контуром новоутворення 15–20 см. Купол діафрагми не диференціюється. Серце помірно зміщене ліворуч. Висновок: саркома правої легені.

Протокол КТ-обстеження органів грудної порожнини від 26.09.2012 р.: у правому геміторакалі виявлено солідне неоднорідне утворення (від +10 до +56 НУ) з чіткими та рівними контурами неправильної форми, розміри – 172 × 122 × 155 мм, неактивно накопичує контрастний препарат із піком контрастування у відтермінованій фазі. Утворення інтимно прилягає до костальної плеври і діафрагми, чітко відмежоване від середостіння, стискує нижню та середню частки правої легені. Відтісняє ліворуч і здавлює нижню порожнисту вену.

Паренхіма легень ліворуч і верхньої частки праворуч без інфільтративних та осередкових тіней, рівномірної пневматизації.

Для виключення раку нирки виконали КТ черевної порожнини й малого таза – будь-яких аномальних результатів не виявили.

Висновок: КТ-ознаки об'ємного ураження правої легені зумовлені фіброзою легені з міксоїдною дегенерацією (найбільш імовірно), гамартозомою легені.

У торакальному відділенні ЗОКОД виконали трансторакальну трепан-біопсію пухлини правої легені. Патогістологічний висновок № 12г від 12.10.2012 р.: у трепан-біоптаті пухлина з множинними тонкостінними судинами, навколо яких розташовані світлі епітеліоподібні клітини з дрібними гіперхромними ядрами. Є ділянки з периваскулярним розташуванням веретеноподібних, частково світлих клітин. Світла цитоплазма містить численні гранули глікогену.

Тобто новоутворення за цими ознаками може бути класифіковане як ПЕК – пухлина з периваскулярних епітеліоїдних клітин.

ІДО № 553:

Віментин – позитивна реакція у стінці судин і клітинах пухлини.

Цитокератин пан – негативна реакція в пухлині.

Ki-67 – позитивна ядерна реакція до 5 % клітин пухлини.

S-100 – позитивна реакція у клітинах пухлини.

CD45(OIA) – позитивна реакція в розсіяних лімфоїдних клітинах.

TTF – негативна реакція в пухлині.

CD99 – помірно позитивна цитоплазматична реакція в ендотелії судин і клітинах пухлини.

HMV-45 – негативна реакція.

Хромогранін А – негативна реакція.

Синаптофізин – фонове ядерне фарбування.

Висновок: морфологічна картина й імунофенотип відповідають світлоклітинній пухлині легені («цукрова



Рис. 1. КТ хворої Н. 05.01.2006 р. Праворуч виявляється новоутворення розмірами 172 × 122 × 155 мм.



Рис. 2. Рентгенограма тієї ж хворої від 26.09.2012 р.

пухлина» легені). Класифікація ВООЗ 2004 р. ICD-0 code 8005/0.

Відомі способи діагностики пухлин легені шляхом оцінювання кінетичних характеристик новоутворення за результатами повторної рентгенографії [9]. При цьому визначають кінетичний коефіцієнт $\varphi = 1,5 \cdot \ln(V_2/V_1)/\Delta T$ і час подвоєння об'єму пухлини $T_d = \ln 2/\varphi$, де V_1 і V_2 – об'єми пухлини в моменти часу t_2 і t_1 відповідно, а $\Delta T = t_2 - t_1$. Об'єми розраховують за результатами вимірювання діаметрів зображень пухлини на рентгенограмах за формулою $V = \pi a b^2/6$, де a – найбільший діаметр, b – найменший діаметр.

Отже, розміри виявленої пухлини у хворої Н. на 05.01.2006 р. становили 55 × 40 мм, а на 26.09.2012 р. – 172 × 155 мм. Інтервал між рентгенологічними обстеженнями становить 2456 днів. Отже, час подвоєння пухлинної маси (ЧППМ) дорівнює 379 днів.

Обговорення

Як вважають С. А. Хоружик і співавт. [8], розміри та швидкість зростання вузлових утворень у легенях мають високу кореляцію з імовірністю їхньої злоякісності. Доброякісні утворення мають або дуже малий (менше ніж 1 місяць при запальних процесах), або дуже великий (понад 16 місяців) ЧППМ [12]. Відсутність зростання солідного (щільного) вузла протягом 2–3 років є надійним критерієм його доброякісності [11]. ЧППМ злоякісних пухлин зазвичай становить від 40 до 360 днів [9,10,12,13].

Рідкісність цього захворювання є причиною недостатніх знань про характеристики його клінічного перебігу, залишаються також питання щодо визначення злоякісності. Цінність нашого спостереження полягає в тому, що внаслідок відмови хворої від лікування з'явилась можливість тривалого спостереження за розвитком пухлини і вирахувати час подвоєння пухлинної маси, що становила 379 днів у цьому випадку. Ця характеристика пухлини є одним із важливих критеріїв ступеня її злоякісності та прогнозу захворювання [1–3,5–7,9].

Висновки

1. Розрахунки, які виконали, схиляють до думки, що світлоклітинна, або «цукрова» пухлина радше є високодиференційованою злоякісною пухлиною з доволі тривалим часом подвоєння пухлинної маси, ніж доброякісною, а саме світлоклітинною саркомою легені, що відповідає одній із гістоморфологічних класифікацій рідкісних видів сарком.

2. Опосередковано на це вказує низький рівень проліферативної активності пухлини, коекспресія віментину.

Перспективи подальших досліджень. Варто сподіватися, що більша кількість спостережень цього виду пухлини легені дасть можливість упевнено відповісти на питання щодо ступеня злоякісності світлоклітинної, або «цукрової» пухлини легені і, відповідно, прогнозу захворювання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Шевченко А. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Шатовський Ю. О., лікар вищої категорії, зав. онкоморфологічного патологоанатомічного відділення, Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро, Україна.

Мельничук А. П., асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Андріанов О. М., лікар вищої категорії, КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», Україна.

Сведения об авторах:

Шевченко А. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шатовский Ю. А., врач высшей категории, зав. онкоморфологическим отделением, Запорожское областное патологоанатомическое бюро, Украина.

Мельничук А. П., ассистент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Андрянов А. Н., врач высшей категории, КУ «Запорожская городская клиническая больница № 10», Украина.

Information about authors:

Shevchenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Surgical Oncology of Zaporizhzhia state medical university, Ukraine.

Shatovskiy Yu. O., MD, Doctor of the Highest Category, Head of the Oncomorphology Department, Zaporizhzhia Regional Pathoanatomical Bureau, Ukraine.

Melnychuk A. P., MD, Teaching Assistant of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Andrianov O. M., MD, Doctor of the Highest Category, Zaporizhzhia City Clinical Hospital № 10, Ukraine.

Список літератури

[1] Liebow A.A. Benign clear cell ("sugar") tumors of the lung / A.A. Liebow, B. Castleman // *Yale J. Biol. Med.* – 1971. – Vol. 43. – №4–5. – P. 213–222.

[2] Clear Cell "Sugar" Tumor of the Lung: A Well-Enhanced Mass with an Early Washout Pattern on Dynamic Contrast-Enhanced Computed Tomography / W.J. Kim, S.R. Kim, Y.H. Choe et al. // *J. Korean Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23. – №66. – P. 1121–1124.

[3] Combined Analysis of Cyclooxygenase-2 Expression With p53 and Ki-67 in Nonsmall Cell Lung Cancer / H. Tsubochi, N. Sato, M. Hiyama et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82. – P. 1198–1204.

[4] Aragon C.J. Benign clear cell tumor of the lung / C.J. Aragon, A.F. Sanchez, J.P. Alarcon // *Arch. Bronconeumol.* – 2005. – Vol. 41. – Issue 1. – P. 59.

[5] Lu Min. Взаимосвязь между временем удвоения опухоли легкого и прогнозом у больных первичным раком легкого / Lu Min, Hu Yongxiao // *J. China Med. Univ.* – 2001. – Vol. 30. – Issue 1. – P. 44–45.

[6] Papla B. Benign clear-cell "sugar" tumor of the lung – a case report / B. Papla, S. Demczuk, E. Malinowski // *Pol. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 54. – Issue 3. – P. 183–185.

[7] The expression of Ki-67, but not proliferating cell nuclear antigen, predicts poor disease free survival in patients with adenocarcinoma of the lung / S. Oka, H. Uramoto, H. Shimokava et al. // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 31. – Issue 12. – P. 4277–4282.

[8] Компьютер-ассистированная диагностика узловых образований в легких / С.А. Хоружик, Е.В. Богушевич, М.В. Спринджук и др. // *Вопросы онкологии.* – 2011. – Т. 57. – №1. – С. 25–35.

[9] Корман Д.Б. Характеристика темпа роста мелкоклеточного рака легкого / Д.Б. Корман // *Вопросы онкологии.* – 1989. – №2. – С. 158–163.

[10] Marten K. Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules / K. Marten, C. Engelke // *European Radiology.* – 2007. – Vol. 17. – Issue 4. – P. 888–901.

[11] Nathan M.H. Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate / M.H. Nathan, V.P. Collins, R.A. Adams // *Radiology.* – 1962. – Vol. 79. – P. 221–232.

[12] The solitary pulmonary nodule / B.B. Tan, K.R. Flaherty, E.A. Kazerooni, M.D. Iannettoni // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – Issue 1. – P. 89S–96S.

[13] Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT: preliminary experience / D.F. Yankelevitz, R. Gupta, B. Zhao, C.I. Henschke // *Radiology.* – 1999. – Vol. 212. – Issue 2. – P. 561–566.

References

[1] Liebow, A. A., & Castleman, B. (1971). Benign clear cell ("sugar") tumors of the lung. *Yale J Biol Med*, 43(4–5), 213–222.

[2] Kim, W. J., Kim, S. R., Choe, Y. H., Lee, K. Y., Park, S. J., Lee, H. S., et al. (2008). Clear Cell "Sugar" Tumor of the Lung: A Well-Enhanced Mass with an Early Washout Pattern on Dynamic Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Journal of Korean Medical Science*, 23(6), 1121–1124. doi:10.3346/jkms.2008.23.6.1121.

[3] Tsubochi, H., Sato, N., Hiyama, M., Kaimori, M., Endo, S., Soharu, Y., & Imai, T. (2006). Combined analysis of cyclooxygenase-2 expression with p53 and Ki-67 in nonsmall cell lung cancer. *Annals of Thoracic Surgery*, 82(4), 1198–1204. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.04.069.

[4] Aragon, C. J., Sanchez, A. F., & Alarcon, J. P. (2005). Benign clear cell tumor of the lung. *Archivos De Bronconeumologia*, 41(1), 59–59.

[5] Lu, Min, & Hu, Yongxiao. (2001). The Relationship Between Doubling Time of Lung Neoplasms and the Prognosis of Patients with Primary Lung Cancer. *Journal of China Medical University*, 1, 44–45.

[6] Papla, B., Demczuk, S., & Malinowski, E. (2003). Benign clear-cell "sugar" tumor of the lung – a case report. *Polish Journal of Pathology*, 54(3), 183–185.

[7] Oka, S., Uramoto, H., Shimokawa, H., Iwanami, T., & Tanaka, F. (2011). The expression of Ki-67, but not proliferating cell nuclear antigen, predicts poor disease free survival in patients with adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Research*, 31(12), 4277–4282.

[8] Khorouzhik, S. A., Bogushevich, E. V., Sprindzhuk, M. V., & Snezhko, E. V., Kovalev, V. A., & Tuzikov, A. V. (2011). Komp'yuter-assistirovannaya diagnostika uzlovykh obrazovaniy v legkih [Computer-aided diagnosis of the pulmonary nodules]. *Voprosy onkologii*, 57(1), 25–35. [in Russian].

[9] Korman, D. B. (1989). Kharakteristika tempa rosta melkokletochnogo raka legkogo [Characterisation the rate of increase of small cell lung cancer]. *Voprosy onkologii*, 2, 158–163. [in Russian].

[10] Marten, K., & Engelke, C. (2007). Computer-aided detection and automated CT volumetry of pulmonary nodules. *European Radiology*, 17(4), 888–901. doi:10.1007/s00330-006-0410-3.

[11] Nathan, M. H., Collins, V. P., & Adams, R. A. (1962). Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology*, 79, 221–232.

[12] Tan, B. B., Flaherty, K. R., Kazerooni, E. A., & Iannettoni, M. D. (2003). The solitary pulmonary nodule. *Chest*, 123(1), 89S–96S. doi:10.1378/chest.123.1_suppl.89S.

[13] Yankelevitz, D. F., Gupta, R., Zhao, B., & Henschke, C. I. (1999). Small pulmonary nodules: Evaluation with repeat CT – Preliminary experience. *Radiology*, 212(2), 561–566. doi: 10.1148/radiology.212.2.r99au33561.



Правові проблеми запобігання корупції в державних і комунальних закладах охорони здоров'я

М. А. Аніщенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідити проблеми правової регламентації запобігання корупції в закладах охорони здоров'я, окреслити шляхи їх вирішення.

Матеріали та методи. Нормативно-правова база України, метод аналізу, метод синтезу, порівняльно-правовий метод.

Результати. Питання щодо запобігання корупції, зокрема і в закладах охорони здоров'я, регулюються низкою нормативно-правових актів: Законом України «Про запобігання корупції», Кодексом України про адміністративні правопорушення, Кримінальним кодексом України. Однак ряд норм є колізійними, тому вони потребують правового удосконалення.

Висновки. Однією з основних проблем запобігання корупції є формування єдиного нормативного підходу до правового регулювання фінансування закладів охорони здоров'я, що полягає в узгодженні Конституції України та інших нормативно-правових актів, які регламентують ці питання, або у зміні Конституції. Потребують приведення у відповідність із Законом України «Про запобігання корупції» норми Кримінального кодексу України, Кодексу законів про працю України, Цивільного кодексу України. Необхідно законодавчо визначити механізми захисту прав посадових осіб, зокрема право вилучення відомостей про особу з Єдиного державного реєстру осіб, які вчинили корупційні або пов'язані з корупцією правопорушення, в разі спливу терміну, передбаченого Кодексом України про адміністративні правопорушення та Кодексом законів про працю України, після закінчення якого особа вважається такою, що не притягалась до певного виду відповідальності. Нагальною є потреба підвищення соціальних стандартів для працівників охорони здоров'я. Необхідність значного вдосконалення поняття та врегулювання конфлікту інтересів відповідно до чинного законодавства продиктована загрозою доведення до абсурду цього правового інституту. Посилення правоосвітньої та правоховної роботи з пацієнтами та працівниками закладів охорони здоров'я, максимальна відкритість інформації є ефективною профілактикою корупційних проявів.

Правовые проблемы предотвращения коррупции в государственных и коммунальных учреждениях здравоохранения

М. А. Анищенко

Цель работы – исследовать проблемы правовой регламентации предотвращения коррупции в учреждениях здравоохранения, наметить пути их решения.

Материалы и методы. Нормативно-правовая база Украины, метод анализа, метод синтеза, сравнительно-правовой метод.

Результаты. Вопросы предотвращения коррупции, в том числе в учреждениях здравоохранения, регулируются рядом нормативно-правовых актов: Законом Украины «О предотвращении коррупции», Кодексом Украины об административных правонарушениях, Уголовным кодексом Украины. Однако ряд норм являются коллизионными, поэтому нуждаются в правовом усовершенствовании.

Выводы. Одна из основных проблем предотвращения коррупции – формирование единого нормативного подхода к правовому регулированию финансирования учреждений здравоохранения – заключается в приведении в соответствие с Конституцией Украины всех других нормативно-правовых актов, регламентирующих данные вопросы, или в изменении Конституции. Требуют приведения в соответствие с Законом Украины «О предотвращении коррупции» нормы Уголовного кодекса Украины, Кодекса законов о труде Украины, Гражданского кодекса Украины. Необходимо законодательно определить механизмы защиты прав должностных лиц, в частности право изъятия сведений о личности из Единого государственного реестра лиц, совершивших коррупционные или связанные с коррупцией правонарушения, в случае истечения срока, предусмотренного Кодексом Украины об административных правонарушениях и Кодексом законов о труде Украины, после истечения которого лицо считается не привлекавшимся к определенному виду ответственности. Неотложной является потребность повышения социальных стандартов для работников здравоохранения. Необходимость значительного совершенствования понятия и урегулирования конфликта интересов в соответствии с действующим законодательством продиктована угрозой доведения до абсурда этого правового института. Усиление правообразовательной и правовоспитательной работы с пациентами и работниками учреждений здравоохранения, максимальная открытость информации – эффективная профилактика коррупционных проявлений.

Ключевые слова: государственные и коммунальные учреждения здравоохранения, конфликт интересов, коррупция.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 354–362

ВІДОМОСТІ
ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/145270>

УДК: 343.85:343.352]:614.2
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145270

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 354–362

Ключові слова: державні та комунальні заклади охорони здоров'я, конфлікт інтересів, корупція.

E-mail: AMAkpu@ukr.net

Надійшла до редакції: 02.08.2018 // Після доопрацювання: 14.08.2018 // Прийнято до друку: 14.09.2018

Legal problems of the corruption prevention in state and municipal health care institutions

M. A. Anishchenko

The purpose of the research: to investigate the problems of legal regulation of the corruption prevention in health care institutions, outline ways of their solution.

Materials and methods: normative-legal base of Ukraine, method of analysis, method of synthesis, comparative-legal method.

Results: The issues of the corruption prevention, including its prevention in health care institutions, are regulated by a number of normative legal acts, in particular the Law of Ukraine «About Corruption Prevention», the Code of Ukraine on Administrative Offenses, and the Criminal Code of Ukraine. However, a number of norms are collisional, therefore they need legal improvement.

Conclusions: One of the main problems of the corruption prevention is the formation of a unified normative approach to the legal regulation of the health care institutions financing, which is to bring in compliance all other normative legal acts regulating these issues with the Constitution of Ukraine or changing the Constitution. The requirements of the Criminal Code of Ukraine, the Labor Code of Ukraine, and the Civil Code of Ukraine require alignment with the Law of Ukraine «About Corruption Prevention». It is necessary to legislatively define mechanisms for the protection of the rights of officials, in particular the right to extract information about a person from the Unified State Register of persons who committed corruption or corruption-related offenses in the event of the expiration of the period provided for by the Code of Ukraine on Administrative Offenses and the Labor Code of Ukraine after the end of which the person is considered to be not attracted to a certain type of responsibility. The urgent need is to increase social standards for health workers. The need for significant improvement of the notion and settlement of the conflict of interests in accordance with the current legislation is dictated by the threat of bringing this legal institution to the point of absurdity. And, of course, strengthening legal education and legal work with patients and health care providers, maximizing the openness of information is an effective prevention of corruption manifestations.

Key words: health care economics and organizations, corruption offenses, conflict of interest, corruption.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 354–362

Питання щодо запобігання та протидії корупції стали найбільш пріоритетними в державній політиці України, особливо за останні декілька років у контексті угоди про асоціацію з ЄС.

Особливе місце, вважаємо, належить запобіганню корупції в закладах охорони здоров'я, що продиктовано кількома чинниками.

По-перше, питання фінансування закладів охорони здоров'я залишається не вирішеним як у правовому, так і в соціальному аспектах. Чинне законодавство є доволі суперечливим, оскільки ст. 49 Конституції України передбачає, що в державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно. Наявне також рішення Конституційного Суду України від 29.05.2002 р. у справі за конституційним поданням 53 народних депутатів України щодо офіційного тлумачення положення частини третьої статті 49 Конституції України: «У державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно» (справа про безоплатну медичну допомогу), яким передбачено можливість надання у державних і комунальних закладах охорони здоров'я платних послуг, перелік яких має визначатися законом [1]. Однак нині нема закону, який визначав би перелік платних послуг у державних і комунальних закладах охорони здоров'я. Натомість прийнята та давно діє постанова Кабінету Міністрів України від 17.09.1996 р. № 1138 «Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних і комунальних закладах охорони здоров'я та вищих медичних навчальних закладах» [2]. Розділи I та II цієї постанови скасовані іншим рішенням Конституційного Суду України від 25.11.1998 р. у справі за конституційним поданням 66 народних депутатів України щодо відповідності Кон-

ституції України (конституційності) Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних закладах охорони здоров'я та вищих медичних закладах освіти» (справа про платні медичні послуги) [3]. Разом з цим, Кримінальним кодексом України передбачена ст. 184, якою встановлено кримінальну відповідальність за порушення прав пацієнта на безоплатну медичну допомогу [4].

По-друге, галузь охорони здоров'я має величезне гуманітарне значення для організації суспільних відносин у державі в контексті ст. 3 Конституції України, якою визначається, що людина, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю [5].

Цей дисонанс правового регулювання фінансової діяльності закладів охорони здоров'я, невідповідність правового аспекту й фактичної сторони їх фінансування ставить керівників закладів у складне становище в питаннях організації платних послуг цих закладів відповідно до чинних правових норм, а також надає посадовим особам широке поле для зловживань, у тому числі корупційних.

Ті чи інші аспекти запобігання корупції в галузі охорони здоров'я висвітлювали українські та закордонні вчені, колом наукових інтересів яких є правові питання охорони здоров'я, як-от С. Стеценко, В. Стеценко, Я. Радиш, І. Сенюта, С. Агієвець, В. Петков, С. Петков, І. Рогальський, Н. Калинюк, О. Любінець, А. Олійник, М. Співак, О. Бусол, О. Бабич та інші.

Новели законодавства про запобігання корупції та велика кількість проблем зумовлюють необхідність нових наукових досліджень правових питань щодо запобігання корупції в закладах охорони здоров'я в Україні.

Мета роботи

Дослідити проблеми правової регламентації запобігання корупції в закладах охорони здоров'я, окреслити шляхи їх вирішення.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували нормативно-правову базу України. Використали методи аналізу, синтезу, порівняльно-правовий метод.

Результати та їх обговорення

За пропозицією І. Рогальського та Н. Калинюк, одним з антикорупційних заходів у системі охорони здоров'я є запровадження загальнообов'язкового соціального медичного страхування. Це дає можливість вирішити низку завдань: забезпечення конкурентоздатності на ринку надання медичних послуг, що підвищить якість надання медичної допомоги, зменшить рівень корупційності в галузі медичної діяльності, що пов'язана з медичним обслуговуванням населення; формування поняттєвого апарату щодо визначення обов'язкового мінімуму послуг медичного страхування; забезпечення державного контролю за використанням єдиних стандартів усіма медичними установами, які працюють у системі медичного страхування, незалежно від їхньої відомчої підпорядкованості та організаційно-правової форми; створення уніфікованої оптимальної системи класифікації та ціноутворення медичної послуги [6].

За твердженням М. Співак, на основі аналізу даних оперативного, статистичного обліку, відомостей комплексного дослідження можна дійти до висновку, що стан протидії корупції у галузі охорони здоров'я населення потребує комплексних заходів з боку органів державної влади, які мали б забезпечити успішну реалізацію державної антикорупційної політики. Пріоритетну увагу за цих умов має бути приділено усуненню причин та умов, що призводять до учинення корупційних правопорушень. За результатами дослідження громадської думки, причинами корупційних проявів у галузі охорони здоров'я є нецільове використання бюджетних коштів і низький рівень відповідальності за цю групу правопорушень [7].

Сприятливим чинником для корупційних проявів є доволі поширена в Україні співпраця закладів охорони здоров'я з благодійними організаціями та страховими компаніями. Однак не обов'язково факт такої співпраці потрібно розцінювати як прояви корупції. Державно-приватне партнерство є нормальною практикою взаємодії різних груп суб'єктів суспільних відносин, побудови громадянського суспільства в Україні. Таке партнерство має відповідати основним принципам права, Конституції та законам України.

Відповідно до ч. 1 ст. 1 Закону України «Про запобігання корупції», корупція – використання особою, зазначеною у частині першій статті 3 цього Закону, наданих їй службових повноважень чи пов'язаних з ними

можливостей з метою одержання неправомірної вигоди або прийняття такої вигоди чи прийняття обіцянки/пропозиції такої вигоди для себе чи інших осіб або відповідно обіцянка/пропозиція чи надання неправомірної вигоди особі, зазначеній у частині першій статті 3 цього Закону, або на її вимогу іншим фізичним чи юридичним особам з метою схилити цю особу до протиправного використання наданих їй службових повноважень чи пов'язаних з ними можливостей [8]. Відповідно до п. 2 ч. 1 ст. 1 Закону України «Про благодійну діяльність та благодійні організації», благодійна діяльність – добровільна особиста та/або майнова допомога для досягнення визначених цим Законом цілей, що не передбачає одержання благодійником прибутку, а також сплати будь-якої винагороди або компенсації благодійнику від імені або за дорученням бенефіціара [9]. Відповідно до названого рішення Конституційного Суду України від 29.05.2002 р., медичне страхування в Україні є добровільним [1].

Отже, в партнерських відносинах між закладами охорони здоров'я та благодійними, страховими організаціями має бути дотримано принцип добровільності здійснення платежів. Якщо цей принцип не дотримано, можливе зловживання посадовими повноваженнями та, як наслідок, вчиняються корупційні правопорушення.

Контроль добровільності здійснення благодійних чи страхових платежів є доволі складним завданням для органів державної влади.

Вважаємо, без активної участі громадськості в обговоренні цих питань буде важко встановити режим законності та правопорядку. Потрібно вжити ряд заходів просвітницького характеру серед широкої громадськості, залучити всі можливі суспільні та державні комунікативні канали.

Певні кроки в цьому напрямі робить Міністерство охорони здоров'я України, що не може не заслуговувати на повагу та підтримку широких кіл громадянського суспільства. До таких заходів належить видання наказів МОЗ України від 26.04.2017 р. № 459 «Про затвердження Порядку розміщення на інформаційних стендах у закладах охорони здоров'я інформації щодо наявності лікарських засобів, витратних матеріалів, медичних виробів та харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, отриманих за кошти державного та місцевого бюджетів, благодійної діяльності і гуманітарної допомоги» та від 25.07.2017 р. № 848 «Про затвердження Порядку розміщення на інформаційних стендах у закладах охорони здоров'я інформації щодо наявності лікарських засобів, витратних матеріалів, медичних виробів та харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, отриманих за кошти державного та місцевого бюджетів, благодійної діяльності і гуманітарної допомоги».

Зокрема, наказом МОЗ України від 26.04.2017 р. № 459 передбачено розміщення інформаційних стендів всередині біля виходу з закладу охорони здоров'я в місцях вільного доступу для пацієнтів і відвідувачів (у тому числі людей з обмеженими можливостями) та в кожному

відділенні, де перебувають на лікуванні стаціонарні хворі. Інформація на таких стендах має щотижня оновлюватися, за це відповідає визначена наказом по закладу охорони здоров'я особа. На таких стендах має розміщуватися інформація щодо наявності:

1) лікарських засобів і харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, що отримані за кошти державного та місцевого бюджетів, благодійної діяльності та гуманітарної допомоги, із зазначенням торговельної назви, назви діючої речовини, форми випуску та дозування, джерела отримання (кошти державного та місцевого бюджетів, благодійної діяльності й гуманітарної допомоги), наявної кількості (актуальний стан 1 раз на тиждень) у закладі охорони здоров'я, терміну придатності;

2) витратних матеріалів і медичних виробів, які одержані за кошти державного та місцевого бюджетів, благодійної діяльності й гуманітарної допомоги, із зазначенням найменування, джерела отримання (кошти державного та місцевого бюджетів, благодійної діяльності й гуманітарної допомоги), наявної кількості (актуальний стан 1 раз на тиждень) у закладі охорони здоров'я, терміну придатності [10].

Наказом МОЗ України від 25.07.2017 р. № 848 передбачено розміщення інформації про надходження та використання благодійних пожертв від фізичних та юридичних осіб на території закладу охорони здоров'я в загальнодоступному місці, а також на офіційному веб-сайті закладу охорони здоров'я та/або офіційних веб-сайтах Міністерства охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, структурних підрозділів із питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій [11].

Отже, наведені накази МОЗ України сприяють захисту прав пацієнтів і певним чином запобігають корупції в закладах охорони здоров'я, оскільки надають пацієнту інформацію, що потенційно може замовчуватися. Як відомо, приховування інформації про наявні у закладах охорони здоров'я лікарські засоби є передумовою отримання неправомірної вигоди посадовими особами закладів охорони здоров'я.

Цікавим є питання щодо визначення кола осіб у закладах охорони здоров'я, на яких поширюється дія норм Закону України «Про запобігання корупції». Стаття 3 цього Закону визначає перелік таких осіб, серед яких значаться «посадові особи юридичних осіб публічного права» [8]. Відповідно до абз. 3 ч. 2 ст. 81 Цивільного кодексу України, юридична особа публічного права створюється розпорядчим актом Президента України, органу державної влади, органу влади Автономної Республіки Крим або органу місцевого самоврядування [12]. Тому державні та комунальні заклади охорони здоров'я є юридичними особами публічного права. Питання полягає в тому, які працівники можуть вважатися посадовими особами в значенні Закону України «Про запобігання корупції». Оскільки нині відсутнє роз'яснення НАЗК щодо поширення Закону України «Про запобігання корупції» на коло осіб, зокрема на працівників юридичних осіб публіч-

ного права, звертаємось до роз'яснення, що стосується визначення суб'єктів, котрі мають обов'язок подання е-деклараций, оскільки, аналізуючи зміст ст. ст. 3 та 45 Закону України «Про запобігання корупції», посадові особи юридичних осіб публічного права є суб'єктами, на яких поширюється дія Закону України «Про запобігання корупції» загалом та обов'язок е-декларування зокрема.

Визначальним є обсяг функцій (обов'язків) відповідного працівника. Так, адміністративно-господарські функції (обов'язки) – це обов'язки з управління або розпорядження державним, комунальним майном (установлення порядку його зберігання, переробки, реалізації забезпечення контролю за цими операціями тощо). Організаційно-розпорядчі функції (обов'язки) – це обов'язки щодо здійснення керівництва галуззю промисловості, трудовим колективом, частиною роботи, виробничою діяльністю окремих працівників на підприємствах, в установах чи організаціях незалежно від форм власності. Відповідно до Роз'яснення НАЗК щодо визначення суб'єктів декларування, передбачених підпунктом «и» пункту 1 та пунктами 2, 3 частини першої статті 3 Закону України «Про запобігання корупції» (щодо посадових осіб юридичних осіб публічного права), суб'єктами декларування в державному чи комунальному підприємстві є керівник цього підприємства, його головний бухгалтер, члени наглядової ради (у разі її утворення), члени виконавчого та інших органів управління підприємства, передбачені його статутом. Перелік посадових осіб, визначений Кодексом, не може бути змінений статутом чи рішенням підприємства. Крім того, статутом підприємства його посадовими особами можуть бути додатково визнані й інші особи, які, відповідно, будуть суб'єктами декларування відповідно до Закону [13].

Тобто, нині немає чіткого переліку посадових осіб, юридичних осіб публічного права, на яких поширюється дія Закону України «Про запобігання корупції». Тому можливе різне, неоднакове застосування норм права як самими юридичними особами, так і правоохоронними та судовими органами при кваліфікації правопорушень. Варто встановити чіткіші критерії ідентифікації суб'єктів, на яких поширюється дія Закону України «Про запобігання корупції», враховуючи також галузеву специфіку, зокрема і такої важливої галузі соціального життя, як охорона здоров'я. Для цього необхідно здійснити широке громадське обговорення цього питання, передусім за участі самих представників юридичних осіб публічного права (закладів охорони здоров'я), органів управління (Міністерство охорони здоров'я України), спеціалістів з антикорупційної діяльності, членів громадських організацій, інших зацікавлених сторін. Підсумком обговорення має стати виважене рішення НАЗК, що визначало б коло суб'єктів, на які поширюється дія Закону України «Про запобігання корупції».

На думку О. Любінця та А. Олійника, у будь-якому випадку боротьба з корупцією повинна починатися з чітких і зрозумілих правил, а найголовніше – зі встановлення конкретного кола осіб, на які вони поширюються, інак-

ше ситуація, що дає можливість по-різному трактувати та застосовувати правові норми, породжує корупцію. Для недопущення суб'єктивного трактування антикорупційного законодавства, безпідставного покладення на медичних працівників додаткових адміністративних обов'язків доцільно вважати посадовими особами закладу охорони здоров'я, по-перше, обмежене, а по-друге, чітко визначене коло працівників, наприклад керівника закладу чи відокремленого структурного підрозділу, їхніх заступників [14].

Вважаємо за необхідне в разі неможливості визначення вичерпного переліку посадових осіб юридичних осіб будь-якої галузі розробити чіткіші беззаперечні критерії ідентифікації належності працівників до названих суб'єктів (наприклад, наявність у підпорядкуванні зазначених осіб інших працівників тощо).

Потрібно зауважити: відповідно до ч. 5 ст. 45 Закону України «Про запобігання корупції», від подання е-деклараций звільняються посадові особи, перераховані в цій частині статті, зокрема посадові особи закладів охорони здоров'я (крім керівників закладів охорони здоров'я центрального, обласного, районного, міського (міст обласного значення, міст Києва та Севастополя) рівнів) [8]. Отже, обов'язок подавати е-деклараций відповідно до чинного антикорупційного законодавства мають тільки керівники закладів охорони здоров'я центрального, обласного, районного, міського (міст обласного значення, міст Києва та Севастополя) рівнів. Підтримуємо таку позицію законодавця, що наведена в Законі України «Про вищу раду правосуддя» від 21.12.2016 р. № 1798-VIII [15]. Вважаємо, що подання е-деклараций усіма посадовими особами закладів охорони здоров'я є недоцільним, зокрема і з технічних причин.

Не вирішеними залишаються правові питання реєстрації осіб, які вчинили корупційні та пов'язані з корупцією правопорушення.

Згідно з абзацем 2 п. 1.8. Положення про Єдиний державний реєстр осіб, які вчинили корупційні правопорушення, що затверджено наказом Міністерства юстиції України від 11.01.2012 р. № 39/5, реєстратором реєстру, зокрема, є держатель (тобто Міністерство юстиції України) через Департамент антикорупційного законодавства та законодавства про правосуддя, який вносить або вилучає відомості про особу, яку притягнуто до кримінальної, адміністративної та цивільно-правової відповідальності за корупційне правопорушення [16].

Треба відзначити, що це Положення не відповідає чинному Закону України «Про запобігання корупції», а було прийнято на виконання Закону України «Про засади запобігання і протидії корупції», який втратив чинність.

Відповідно до ст. 59 чинного Закону України «Про запобігання корупції», відомості про осіб, яких притягнуто до кримінальної, адміністративної, дисциплінарної або цивільно-правової відповідальності за вчинення корупційних або пов'язаних з корупцією правопорушень, а також про юридичних осіб, до яких застосовано заходи кримінально-правового характеру у зв'язку з вчиненням

корупційного правопорушення, вносяться до Єдиного державного реєстру осіб, які вчинили корупційні або пов'язані з корупцією правопорушення, що формується та ведеться Національним агентством. Положення про Єдиний державний реєстр осіб, які вчинили корупційні або пов'язані з корупцією правопорушення, порядок його формування та ведення затверджуються Національним агентством (затверджено рішенням НАЗК від 09.02.2018 р. № 166, зареєстровано Міністерством юстиції 21.03.2018 р. № 345/31797) [17].

Відповідно до п. 3 «Перехідних положень» Закону України «Про запобігання корупції», до приведення у відповідність із цим Законом законодавчі та інші нормативно-правові акти застосовуються у частині, що не суперечить цьому Закону [8].

Отже, норми Положення про Єдиний державний реєстр осіб, які вчинили корупційні правопорушення, що затверджене наказом Міністерства юстиції України від 11.01.2012 р. № 39/5, суперечать Закону України «Про запобігання корупції» та не можуть бути застосовані. Відповідно до ст. 19 Конституції України, органи державної влади та органи місцевого самоврядування, їх посадові особи зобов'язані діяти лише на підставі, в межах повноважень та у спосіб, що передбачені Конституцією та законами України [5].

Хоча, відповідно до п. 3 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 р. № 171 «Про затвердження Порядку проведення спеціальної перевірки стосовно осіб, які претендують на зайняття посад, котрі передбачають зайняття відповідального або особливо відповідального становища, та посад з підвищеним корупційним ризиком, і внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України», Міністерству юстиції наказано продовжити здійснення повноважень щодо забезпечення ведення Єдиного державного реєстру осіб, які вчинили корупційні правопорушення, та забезпечити надання інформації з нього згідно з Порядком, який затверджений цією постановою, до початку ведення Національним агентством з питань запобігання корупції Єдиного державного реєстру осіб, які вчинили корупційні або пов'язані з корупцією правопорушення [18]. Однак норми Закону мають вищу юридичну силу порівняно з нормами постанови Кабінету Міністрів України.

Треба акцентувати на порівнянні визначень «корупційне правопорушення» та «правопорушення, пов'язане з корупцією», адже це різні поняття. Отже, в п. 1 ст. 1 Закону України «Про запобігання корупції», серед інших наведено такі визначення:

– корупційне правопорушення – діяння, що містить ознаки корупції, вчинене особою, що відзначена в частині першій статті 3 цього Закону, за яке законом встановлено кримінальну, дисциплінарну та/або цивільно-правову відповідальність;

– правопорушення, пов'язане з корупцією, – діяння, що не містить ознак корупції, але порушує встановлені цим Законом вимоги, заборони та обмеження, вчинене особою, яка зазначена в частині першій статті 3 цього

Закону, за яке законом встановлено кримінальну, адміністративну, дисциплінарну та/або цивільно-правову відповідальність.

Потребують узгодження Кримінальний кодекс України та Закон України «Про запобігання корупції». Так, незважаючи на величезне значення запобігання та боротьби з корупцією в загальнодержавному масштабі, КК України не містить окремих розділів «Корупційні злочини» та «Пов'язані з корупцією злочини». Крім того, КК України суб'єктами злочинів визначає «службових осіб», а суб'єктами, на яких поширюється дія Закону України «Про запобігання корупції», у юридичних особах публічного права є «посадові особи».

Відомості в державному реєстрі осіб, які вчинили корупційні правопорушення (а також реєстрі осіб, які вчинили корупційні або пов'язані з корупцією правопорушення), мають зберігатися майже пожиттєво. Таке твердження обґрунтовується аналізом нормативно-правових актів, які регулюють ведення цих реєстрів, оскільки підставою для вилучення з реєстру відомостей про особу, яка вчинила корупційне правопорушення, є ухвала суду про скасування вироку, винесення виправдовувального вироку, відновлення пропущеного строку на апеляційне оскарження, скасування постанови про накладення адміністративного стягнення за корупційне правопорушення, а також наказ про скасування наказу про накладення адміністративного стягнення. Вважаємо, цей факт порушує певні права людини. Адже, відповідно до ст. 39 КУпАП, якщо особа, піддана адміністративному стягненню, протягом року від дня закінчення виконання стягнення не вчинила нового адміністративного правопорушення, то ця особа вважається такою, що не була піддана адміністративному стягненню [19]. Відповідно до ст. 151 КЗпП України, якщо протягом року від дня накладення дисциплінарного стягнення працівника не буде піддано новому дисциплінарному стягненню, то він вважається таким, що не мав дисциплінарного стягнення; якщо працівник не допустив нового порушення трудової дисципліни і до того ж проявив себе як сумлінний працівник, то стягнення може бути зняте до завершення одного року [20]. Справедливо було б, якщо вилучення записів про особу з єдиного реєстру відбувалося б із тих самих підстав, адже адміністративні та дисциплінарні правопорушення не є суспільно небезпечними й часто не пов'язані з отриманням неправомірної вигоди. Прикладом може стати ситуація, коли посадова особа закладу охорони здоров'я отримує спадщину, вартість якої перевищує 50 прожиткових мінімумів для працездатних осіб, однак несвоєчасно її декларує, не подає повідомлення про суттєві зміни майнового стану протягом 10 днів з моменту оформлення спадщини, бо вважає за необхідне подання такої декларації до 1 квітня року, наступного за звітним. Об'єктивний аспект такого вчинку відповідає складу правопорушення, що передбачене статтею 172-6 Кодексу України про адміністративні правопорушення «Порушення вимог фінансового контролю» [19]. Об'єктивно отримання жодної неправомірної вигоди такий

вчинок не містить, однак за чинного законодавства особа на все життя має залишатися занесеною до реєстру корупціонерів. Вважаємо, що такі факти не відповідають і не можуть відповідати загальноправовому принципу соціальної справедливості.

Багато питань викликають передбачені Законом України «Про запобігання корупції» поняття реального та потенційного конфлікту інтересів, пов'язаних з ними правових наслідків та їх офіційні роз'яснення щодо запобігання та врегулювання конфлікту інтересів Національного агентства з питань запобігання корупції. Так, статтею 1 Закону України «Про запобігання корупції» передбачені такі поняття:

– потенційний конфлікт інтересів – наявність в особи приватного інтересу в галузі, в якій вона виконує службові чи представницькі повноваження, що може вплинути на об'єктивність чи неупередженість ухвалення рішень, або на вчинення чи невчинення дій під час виконання зазначених повноважень;

– реальний конфлікт інтересів – суперечність між приватним інтересом особи та її службовими чи представницькими повноваженнями, що впливає на об'єктивність або неупередженість ухвалення рішень, або на вчинення чи невчинення дій під час виконання відзначених повноважень;

– приватний інтерес – будь-який майновий чи немайновий інтерес особи, зокрема зумовлений особистими, сімейними, дружніми чи іншими позаслужбовими стосунками з фізичними чи юридичними особами, а також ті, що виникають у зв'язку з членством або діяльністю у громадських, політичних, релігійних чи інших організаціях [8].

У контексті конфлікту інтересів у закладах охорони здоров'я найбільш проблемним є питання спільної праці родичів в одному закладі, якщо вони знаходяться в підпорядкуванні одне в одного. Національне агентство з питань запобігання корупції в Методичних рекомендаціях щодо запобігання та врегулювання конфлікту інтересів (затвержені рішенням НАЗК від 29.09.2017 р. № 839) визначає: «Стосовно врегулювання конфлікту інтересів у діяльності керівників підприємств, які мають у прямому підпорядкуванні близьких осіб, вважаємо, що інші способи врегулювання конфлікту інтересів, окрім переведення на іншу посаду та звільнення мають обмежене застосування» [21].

Однак така інтерпретація конфлікту інтересів і його врегулювання має дискримінаційний характер, оскільки порушує основоположні права людини, зокрема таке важливе право людини, як право на працю. Тим більше, чинний Закон України «Про запобігання корупції» не містить прямої заборони спільної праці близьких осіб у межах однієї юридичної особи (на відміну від державних службовців чи службовців органів місцевого самоврядування) [8]. Дисциплінарна відповідальність у вигляді звільнення у випадку конфлікту інтересів не передбачена для посадових осіб юридичних осіб публічного права і у Кодексі законів про працю України [20].

Відповідно до ст. 22 Конституції України передбачено, що при ухваленні нових законів або внесенні змін до чинних законів не допускається звуження змісту та обсягу чинних прав і свобод [5]. Важко знайти період в історії, коли для працівників охорони здоров'я були передбачені подібні заборони. Міжнародно-правові акти, в тому числі Конвенція ООН проти корупції, не містять подібного трактування конфлікту інтересів [22]. Крім того, «приватний інтерес» є завжди суб'єктивним, а не об'єктивним поняттям. Люди, зокрема і посадові особи, мають дуже різні інтереси в житті. Якщо керівник закладу охорони здоров'я має у своєму підпорядкуванні близьку особу, це зовсім не означає, що такій особі будуть надаватися неправомірні пільги та переваги у трудових правовідносинах, адже значна частина керівників цих закладів є дійсно високими професіоналами, що дотримуються таких етичних принципів, як об'єктивність і професіоналізм. Звільнення як вид дисциплінарного стягнення суперечить загальновідомій і визнаній світовою спільнотою концепції юридичної відповідальності, яка не можлива без підстави – скоєного правопорушення, адже саме по собі перебування в підпорядкуванні близької особи не є правопорушенням. Погоджуємось, що факти перебування близьких осіб у підпорядкуванні можуть бути підставою для спеціалізованої перевірки на предмет виявлення зловживань посадовими повноваженнями.

Цікавим в юридичному аспекті є аналіз передбаченого в Законі України «Про запобігання корупції» поняття «приватний інтерес». Відповідно до наданого визначення, приватний інтерес зумовлений не тільки сімейними, але й особистими, дружніми, іншими позаслужбовими стосунками, зокрема і тими, що виникають у зв'язку з членством або діяльністю у громадських, політичних, релігійних чи інших організаціях [8]. Найбільш цікавим є механізм відстеження дружніх, інших позаслужбових стосунків, які виникають з членством в громадських, політичних, релігійних чи інших організаціях. У цьому випадку є пряма загроза порушення конституційних прав, а саме права на свободу об'єднання у політичні партії та громадські організації, свободу світогляду та віросповідання, а відповідно до Конституції України, професійні спілки є теж громадськими організаціями. З огляду на це, можна ставити питання, наприклад, про конфлікт інтересів керівника закладу охорони здоров'я у зв'язку з тим, що в підпорядкуванні перебувають усі працівники, які, як і сам керівник, є членами професійної спілки працівників охорони здоров'я. Отже, поняття конфлікту інтересів і способів його врегулювання в чинному законодавстві потребує корекції.

У правовідносинах щодо боротьби з корупцією в закладах охорони здоров'я дуже важливою компонентою є захист прав усіх учасників цих правовідносин, тобто пацієнтів і медичних працівників. Оскільки антикорупційна діяльність спрямована на захист інтересів усього суспільства (а отже, й пацієнтів), детальніше треба зупинитися на захисті прав медичних працівників, зокрема соціальному захисті. Так, відповідно до Умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ

соціального захисту населення, що затверджені наказом Міністерства праці та соціальної політики України, Міністерства охорони здоров'я України від 05.10.2005 р. № 308/519, лікарі-хірурги вищої кваліфікаційної категорії отримують оклад за 14 тарифним розрядом (4264 грн), першої категорії – 13 тарифним розрядом (4000 грн), другої категорії – 12 тарифним розрядом (3735 грн), без категорії – 11 тарифним розрядом (3471 грн), а лікарі інших спеціальностей на один тарифний розряд нижче відповідно до кожної категорії. Завідувачі профільних відділень отримують посадові оклади лікарів відповідного профілю та відповідної категорії з урахуванням підвищення на 10–25 % залежно від кількісних характеристик відділення. Керівникам закладів охорони здоров'я передбачено посадові оклади за тарифними розрядами від 14 до 18 (4264–5656 грн) залежно від кількісних показників та статусу певного закладу охорони здоров'я [23].

Отже, ситуація, що склалася з оплатою праці працівникам закладів охорони здоров'я, є передумовою виникнення корупційних проявів у цій сфері. Медична реформа, що тільки-но почалася в державі, покликана вирішити, крім інших, і проблеми з оплатою праці працівників охорони здоров'я. Однак для остаточних висновків з цього приводу потрібно проаналізувати медичну реформу в дії після певного періоду часу та оцінити її результати. Такі завдання стоятимуть перед науковцями та практиками, управлінцями галузі охорони здоров'я протягом найближчого року.

Потрібно вдосконалювати правову роботу з медичною спільнотою в Україні, зокрема антикорупційну. Важливим кроком у цьому напрямі є затвердження Етичного кодексу лікаря України з антикорупційними імплементаціями нормативно-правовим актом органу державної влади – Міністерства охорони здоров'я України або Кабінету Міністрів України.

Висновки

1. Для усунення передумов виникнення корупції необхідно поставити остаточну крапку на законодавчому рівні щодо моделі фінансування вітчизняної системи охорони здоров'я. Це можна зробити двома способами: узгодити законодавство та правозастосовчу практику в державі й Конституцію України або змінити Конституцію.

2. Вести постійну правоосвітню та інформаційну роботу з пацієнтами, роз'яснювати їхні права та обов'язки, надавати інформацію про кількість медикаментів та інших речей медичного призначення у закладах охорони здоров'я, законодавчо зобов'язати розміщувати та постійно оновлювати таку інформацію в мережі Інтернет, постійно контролювати таке розміщення. У кожному обласному центрі створити департаменти з захисту прав пацієнтів, які мали б невеликий штат, але успішно виконували названі функції.

3. Для однакового застосування антикорупційного законодавства ухвалити рішення НАЗК, яким затвердити перелік посадових осіб юридичних осіб публічного права.

4. Узгодити норми про дисциплінарну, кримінальну, цивільно-правову відповідальність за корупційні та пов'язані з корупцією правопорушення й Закон України «Про запобігання корупції», тобто чітко передбачити таку відповідальність у Кодексі законів про працю України, Цивільному кодексі України. В Кримінальному кодексі України ввести два розділи: «Корупційні злочини» та «Пов'язані з корупцією злочини», в яких чітко передбачити суб'єктами посадових осіб юридичних осіб публічного права.

5. У Законі України «Про запобігання корупції» провести ревізію понять «потенційний конфлікт інтересів», «реальний конфлікт інтересів» та саму юридичну конструкцію конфлікту інтересів, аби не порушувати конституційні права та свободи людини та громадянина, створивши таку ситуацію, що, відповідно до чинних норм, кожна або майже кожна посадова особа має конфлікт інтересів.

6. Для усунення передумов корупції в медичній сфері потрібно підвищити соціальні стандарти життя працівників охорони здоров'я, передусім посадові оклади, а також розвивати різні види соціального забезпечення (забезпечення житлом, комунальними послугами, лікування тощо). Звісно, це залежить більше від економічних чинників, а вже потім юридичних.

7. Потрібно посилити правовиховну та правоосвітню роботу серед працівників охорони здоров'я, ухвалити Етичний кодекс лікаря України на рівні нормативно-правового акту, Міністерству охорони здоров'я України, департаментам та управлінням охорони здоров'я на місцях постійно проводити інформаційно-роз'яснювальну правову роботу, ввести та посилити правову складову в навчальні плани медичної та фармацевтичної післядипломної освіти.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Анищенко М. А., канд. юр. наук, старший викладач каф. управління і економіки фармацевтичної, 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] Рішення Конституційного Суду України у справі за конституційним поданням 53 народних депутатів України щодо офіційного тлумачення положення частини третьої статті 49 Конституції України «у державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно» (справа про безоплатну медичну допомогу) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v010p710-02>.

- [2] 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://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-p>.
- [3] Рішення Конституційного Суду України у справі за конституційним поданням 66 народних депутатів України щодо відповідності Конституції України (конституційності) Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних закладах охорони здоров'я та вищих медичних закладах освіти» (справа про платні медичні послуги) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v015p710-98>.
- [4] Кримінальний кодекс України: Закон України від 05.04.2001 р. № 2341-III [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>.
- [5] Конституція України: Закон України від 28.06.1996 р. № 254к/96-ВР [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254k/96-vr>.
- [6] Рогальський І.О. Антикорупційні заходи при побудові нової системи охорони здоров'я: досвід Республіки Польща / І.О. Рогальський, Н.М. Калинюк // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2015. – №1(63). – С. 42–46.
- [7] Співак М.В. Корупційні правопорушення у сфері охорони здоров'я: аналітичний аспект / М.В. Співак // Публічне право. – 2013. – №3(11). – С. 53–60.
- [8] Про запобігання корупції: Закон України від 14.10.2014 р. №1700-VII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18>.
- [9] Про благодійну діяльність та благодійні організації: Закон України від 05.07.2012 р. №5073-VI. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5073-17>
- [10] Про затвердження Порядку розміщення на інформаційних стендах у закладах охорони здоров'я інформації щодо наявності лікарських засобів, витратних матеріалів, медичних виробів та харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, отриманих за кошти державного та місцевого бюджетів, благодійної діяльності і гуманітарної допомоги: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.04.2017 року №459. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0841-17>.
- [11] наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про здійснення заходів з контролю за надходженням і використанням благодійних пожертв у закладах охорони здоров'я» від 25.07.2017 р. №848 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/419761>.
- [12] Цивільний кодекс України: Закон України від 16.01.2003 р. №435-IV [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15>.
- [13] Роз'яснення НАЗК щодо визначення суб'єктів декларування, передбачених підпунктом «и» пункту 1 та пунктами 2, 3 частини першої статті 3 Закону України «Про запобігання корупції» (щодо посадових осіб юридичних осіб публічного права) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://nazk.gov.ua/sites/default/files/rozyasnennya_yuopp.docx.pdf.
- [14] Любінець О.В. Особливості визначення посадових осіб у закладах охорони здоров'я з метою застосування вимог антикорупційного законодавства / О.В. Любінець, А.М. Олійник // Економіка і право охорони здоров'я. – 2016. – №1(3). – С. 61–65.
- [15] Про Вищу раду правосуддя: Закон України від 21.12.2016 р. №1798-VIII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1798-19>.
- [16] Наказ Міністерства юстиції України «Про затвердження Положення про Єдиний державний реєстр осіб, які вчинили корупційні правопорушення» від 11.01.2012 р. №39/5 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0028-12>.
- [17] Про затвердження Положення про Єдиний державний реєстр осіб, які вчинили корупційні або пов'язані з корупцією правопорушення: рішення НАЗК від 09.02.2018 р. №166 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0345-18>.
- [18] Постанова Кабінету міністрів України «Про затвердження Порядку проведення спеціальної перевірки стосовно осіб, які претендують на зайняття посад, які передбачають зайняття відповідального або особливо відповідального становища, та посад з підвищеним корупційним ризиком, і внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України» від 25.03.2015 р. №171 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/171-2015-%D0%BF>.
- [19] Кодекс України про адміністративні правопорушення: Закон України від 07.12.1984 р. №8073-X [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10>.
- [20] Кодекс законів про працю України: Закон України від 10.12.1971 р. №322-VIII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/322-08>.

- [21] Методичні рекомендації щодо запобігання та врегулювання конфлікту інтересів, затверджені рішенням НАЗК від 29.09.2017 р. №839 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://nazk.gov.ua/metodychni-rekomendaciyi>.
- [22] Конвенція ООН проти корупції від 31.10.2003 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_c16.
- [23] Наказ Міністерства праці та соціальної політики України та Міністерства охорони здоров'я України «Про впорядкування умов оплати праці працівників закладів охорони здоров'я та установ соціального захисту населення» від 05.10.2005 р. №308/519. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1209-05>.
- ### References
- [1] Rishennia Konstytutsiinoho Sudu Ukrainy u spravi za konstytutsiinym podanniam 53 narodnykh deputativ Ukrainy shchodo ofitsiinoho tlmachennia polozhennia chastyny tretioi statii 49 Konstytutsii Ukrainy «u derzhavnykh i komunalnykh zakladakh okhorony zdorovia medychna dopomoha nadaetsia bezplatno» (sprava pro bezplatnu medychnu dopomogu) [The decision of the Constitutional Court of Ukraine in the case of the constitutional petition of 53 people's deputies of Ukraine regarding the official interpretation of the provision of part three of Article 49 of the Constitution of Ukraine «in state and municipal health care institutions medical assistance is provided free of charge» (case about free medical assistance)] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v010p710-02>. [in Ukrainian].
- [2] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia pereliku platnykh posluh, yaki nadautsia v derzhavnykh i komunalnykh zakladakh okhorony zdorovia ta vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladakh» vid 17.09.1996 №1138 [The 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://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-p>. [in Ukrainian].
- [3] Rishennia Konstytutsiinoho Sudu Ukrainy u spravi za konstytutsiinym podanniam 66 narodnykh deputativ Ukrainy shchodo vidpovidnosti Konstytutsii Ukrainy (konstytutsiinosti) Postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia pereliku platnykh posluh, yaki nadayutsia v derzhavnykh zakladakh okhorony zdorovia ta vyshchykh medychnykh zakladakh osvity» (sprava pro platni medychni posluhy) [The decision of the Constitutional Court of Ukraine in the case of the constitutional petition of 66 people's deputies of Ukraine regarding the compliance of the Constitution of Ukraine (constitutionality) with the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine «On approval of the list of paid services provided in public health care institutions and higher educational institutions» (case about paid medical services)] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v015p710-98>. [in Ukrainian].
- [4] Kryminalnyi kodeks Ukrainy: Zakon Ukrainy vid 05.04.2001 roku №2341-III [The Criminal Code of Ukraine: Law of Ukraine of 05.04.2001 №2341-III] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>.
- [5] Konstytutsiia Ukrainy: Zakon Ukrainy vid 28.06.1996 roku №254k/96-VR [The Constitution of Ukraine: Law of Ukraine dated June 28, 1996 №254k/96-VR] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254k/96-vr>. [in Ukrainian].
- [6] Rogalskyi, I. O., & Kalyniuk, N. M. (2015) Antykoruptsiini zakhody pry pobudovi novoi systemy okhorony zdorovia: dosvid Respubliky Polshcha [Anti-corruption measures in constructing new health care: the experience of Poland]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, 1(63), 42–46. [in Ukrainian].
- [7] Spivak, M. V. (2013) Koruptsiini pravoporushennia u sferi okhorony zdorovia: analitychnyi aspekt [Corruption offenses in the health protection sphere: analytical aspect]. *Publchne pravo*, 3(11), 53–60. [in Ukrainian].
- [8] Zakon Ukrainy «Pro zapobihannia koruptsii» vid 14.10.2014 roku №1700-VII [Law of Ukraine «On Prevention of Corruption» from October 14, 2014 №1700-VII] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18>. [in Ukrainian].
- [9] Zakon Ukrainy «Pro blahodiinu diialnist ta blahodiini orhanizatsii» vid 05.07.2012 roku №5073-VI [Law of Ukraine «About charitable activities and charitable organizations» from July 5, 2012 №5073-VI] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5073-17> [in Ukrainian].
- [10] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zatverdzhennia Poriadku rozmishchennia na informatsiinnykh standakh u zakladakh okhorony zdorovia informatsii shchodo naiavnosti likarskykh zasobiv, vytratnykh materialiv, medychnykh vyrobiv ta kharchovykh produktiv dlia spetsialnogo dietychnoho spozhyvannia, otrymanykh za koshty derzhavnogo ta mistsevoho biudzhetyv, blahodiinoi diialnosti i humanitarnoi dopomohy» vid 26.04.2017 roku №459 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On Approval of the Procedure for placing information stands at health facilities on the availability of medical products, consumables, medical products and food products for special dietary consumption received from state and local budgets, charitable activities and humanitarian assistance» from April 26, 2017 №459]. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0841-17>. [in Ukrainian].
- [11] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro zdiisnennia zakhodiv z kontroliu za nadkhodzheniam i vykorystanniam blahodiinykh pozhertv u zakladakh okhorony zdorovia» vid 25.07.2017 roku №848 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On the implementation of measures to control the receipt and use of charitable donations in health care institutions» from July 25, 2017, №848] Retrieved from <https://www.apteka.ua/article/419761>. [in Ukrainian].
- [12] Tsyvilnyi kodeks Ukrainy: Zakon Ukrainy vid 16.01.2003 roku №435-IV [Civil Code of Ukraine: Law of Ukraine from January 16, 2003 №435-IV] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15>. [in Ukrainian].
- [13] Roziasnennia NAZK shchodo vyznachennia subiektiv deklaruvannia, peredbachenykh pidpunktom «y» punktu 1 ta punktamy 2, 3 chastyny pershoi statii 3 Zakonu Ukrainy «Pro zapobihannia koruptsii» (shchodo posadovykh osib yurydychnykh osib publichnogo prava) [Explaining the NAPC regarding the definition of the subjects of declaration envisaged by the sub-clause “and” of item 1 and points 2, 3, part 1, Article 3 of the Law of Ukraine “On the Prevention of Corruption” (concerning public officials of legal entities of public law)] Retrieved from https://nazk.gov.ua/sites/default/files/rozyasnennya_yuopp.docx.pdf [in Ukrainian].
- [14] Lyubinets, O. V., & Oliinyk, A. M. (2016) Osoblyvosti vyznachennia posadovykh osib u zakladakh okhorony zdorovia z metoiu zastosuvannia vymoh antykoruptsiynoho zakonodavstva [The peculiarities of officials definition in the health care facilities in order to implement the requirements of anti-corruption legislation]. *Ekonomika i pravo okhorony zdorovia*, 1(3), 61–65. [in Ukrainian].
- [15] Zakon Ukrainy «Pro Vyschu radu pravosuddia» vid 21.12.2016 roku №1798-VIII [Law of Ukraine «On the High Council of Justice» from December 21, 2016 №1798-VIII] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1798-19>. [in Ukrainian].
- [16] Nakaz Ministerstva yustyttsiyi Ukrainy «Pro zatverdzhennia Polozhennya pro Yedyny derzhavnyi reyestr osib, yaki vchynyli koruptsiini pravoporushennia» vid 11.01.2012 roku №39/5 [Order of the Ministry of Justice of Ukraine «On Approval of the Regulation on the Uniform State Register of Persons Who Corrupted Offenses» from January 11, 2012 №39/5] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0028-12>. [in Ukrainian].
- [17] Pro zatverdzhennia Polozhennia pro Yedyny derzhavnyi reyestr osib, yaki vchynyli koruptsiini abo poviazani z koruptsiieiu pravoporushennia: rishennia NAZK vid 09.02.2018 roku №166 [On Approval of the Regulation on the Unified State Register of Persons Who Made Corrupt or Corrupt Offenses: NAPC Decision from February 9, 2018 № 166] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0345-> [in Ukrainian].
- [18] Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia spetsialnoi perevirky stosovno osib, yaki pretenduiut na zainiattia posad, yaki peredbachaiut zainiattia vidpovidalnoho abo osoblyvo vidpovidalnoho stanovyshcha, ta posad z pidvyshchenym koruptsiinym ryzykom, i vnesennia zmin do deiakykh postanov Kabinetu Ministriv Ukrainy: postanova KMU vid 25.03.2015 №171 [On Approval of the Procedure for conducting a special inspection in respect of persons who are applying for positions which involve taking a responsible or particularly responsible position and positions with a higher risk of corruption, and amending certain resolutions of the Cabinet of Ministers of Ukraine: the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from March 25, 2015 №171] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/171-2015-%D0%BF>. [in Ukrainian].
- [19] Kodeks Ukrainy pro administratyvni pravoporushennia: Zakon Ukrainy vid 07.12.1984 roku №8073-X [Code of Ukraine on Administrative Offenses: Law of Ukraine from December 7, 1984 №8073-X] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10>. [in Ukrainian].
- [20] Kodeks zakoniv pro pratsiu Ukrainy: Zakon Ukrainy vid 10.12.1971 roku №322-VIII [Code of Labor Laws of Ukraine: Law of Ukraine dated December 10, 1971 №322-VIII] Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/322-08>. [in Ukrainian].
- [21] Metodychni rekomendatsii shchodo zapobihannia ta vrehuliuвання konfliktu interesiv, zatverdzeni rishenniam NAZK vid 29.09.2017 roku №839 [Methodological recommendations for preventing and resolving conflicts of interest, approved by the NAPC decisions dated September 29, 2017, №839] Retrieved from <https://nazk.gov.ua/metodychni-rekomendaciyi>. [in Ukrainian].
- [22] Konventsiiia OON proty koruptsii vid 31.10.2003 roku [UN Convention against Corruption of October 31, 2003] Retrieved from http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_c16. [in Ukrainian].
- [23] Nakaz Ministerstva pratsi ta sotsialnoi polityky Ukrainy ta Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Pro vporiadkuvannia umov oplaty pratsi pratsivnykiv zakladiv okhorony zdorovia ta ustanov sotsialnoho zakhystu naselennia» vid 05.10.2005 roku №308/519 [The order of the Ministry of Labor and Social Policy of Ukraine and the Ministry of Health of Ukraine «On the ordering of wage conditions for employees of health care institutions and social protection institutions» from October 5, 2005 №308/519]. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1209-05>. [in Ukrainian].