

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВІСНИК ФАРМАЦІЇ



NEWS OF PHARMACY

№1(53)2008

Харків
Видавництво НФаУ

Редакційна колегія:

В.П.Черних — головний редактор
О.І.Тихонов — заступник головного редактора

П.О.Безуглий, В.В.Болотов, В.П.Георгієвський, І.С.Гриценко,
Т.А.Грошовий, І.Л.Дикий, С.М.Дроговоз, Т.В.Жукова (*відповідальний
секретар*), І.А.Зупанець, Б.С.Зіменковський, С.М.Коваленко,
О.М.Котенко (*директор видавництва*), З.М.Мнушко, В.Д.Орлов,
М.Ф.Пасічник, І.М.Перцев, Б.А.Самура, А.М.Сердюк,
Ю.П.Спіженко, В.М.Толочко

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), О.М.Біловол (Київ), Ю.Л.Волянський (Харків),
G.M.Kitanov (Sofia), О.І.Гризодуб (Харків), В.І.Грищенко (Харків),
О.П.Гудзенко (Луганськ), Д.І.Дмитрієвський (Харків), Т.Г.Калинюк (Львів),
Ю.М.Краснопольський (Харків), В.Й.Кресюн (Одеса), М.О.Лозинський (Київ),
І.А.Мазур (Запоріжжя), В.І.Мальцев (Київ), В.П.Музиченко (Львів),
Б.Л.Парновський (Львів), P.Szefer (Gdansk), В.В.Петренко (Запоріжжя),
В.І.Прокопішин (Кишинів), S.D.Nikolov (Sofia), М.М.Тимченко (Харків),
Z.Vincze (Budapest), Л.В.Яковлєва (Харків), Т.Г.Ярних (Харків)

**У черговому випуску журналу надані оригінальні роботи з синтезу та аналізу
біологічно активних речовин і лікарської рослинної сировини, розглянуті
окремі напрямки досліджень організації та економіки фармації, представ-
лені роботи з експериментальної фармакології, висвітлені питання техно-
логії лікарських препаратів.**

Для науковців, провізорів, лікарів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вчену радою Національного фармацевтичного університету
(протокол №8 від 25.02.2008 р.)

Журнал “Вісник фармації” включений до затвердженого ВАК України переліку фахових
видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних
та медичних наук (Додаток №1 до Постанови Президії ВАК України від 09.06.1999 р.
№ 1-05/7)

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електрон-
них версій рефератів журналу “Вісник фармації” на своїй веб-сторінці:
<http://www.cas.org> (код журналу: VFIAA2)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 615.281:547.732:547.853.3

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 7-МЕТИЛ-6-ОКСО-2Н,6Н-ТІЄНО[2',3':4,5]ПІРІМІДО[2,1-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН-8-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

С.М.Коваленко, С.В.Власов, А.І.Федосов, В.В.Казмірчук, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

Запропоновано підхід до синтезу амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]пірімідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти. Проведено скринінг представників систематичного ряду синтезованих сполук на antimікробну та протигрибкову дію, за результатами якого були знайдені речовини з високою активністю по відношенню до *Candida albicans*.

Серед похідних 2Н,6Н-пірімідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-ону знайдено речовини з різними видами біологічної активності. Серед них відомі сполуки з аналгетичною та протизапальною активністю [13-15], які можуть використовуватися для попередження руйнування хрящової тканини під час лікування захворювань суглобів [11]. Для деяких речовин з цим гетероциклічним ядром відома як стимулююча, так і інгібуюча активність на моделях гуморальної та клітинної імунної відповіді організму [9]. Таким чином, дані літератури свідчать про високий потенціал біологічної активності сполук із гетероциклічним ядром 2Н,6Н-пірімідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-ону.

Відомо, що велика кількість природних і синтетичних лікарських препаратів є амідами карбонових кислот. Тому введення амідної групи в гетероциклічне ядро може сприяти появлі нових видів біологічної активності. Проте синтез амідів

7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]пірімідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти до цих пір не був описаний, а їх біологічна активність не вивчалась. Беручи до уваги потенціальну цінність зазначених об'єктів як біологічно активних речовин, ми розробили методику синтезу вказаних сполук та провели фармакологічний скринінг на antimікробну та протигрибкову активність.

Вихідні білдинг-блоки — аміди 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротіено[2,3-d]пірімідин-6-карбонової кислоти (2) одержували, виходячи з синтезованих за реакцією Гевальда [3-8, 10] алкіл 2-аміно-4-метил-5-арилкарбамоїл-3-тіофенкарбоксилатів (1) [12] (схема). Подібний підхід дозволив увести амідний фрагмент у молекулу білдинг-блоку та запобігти необхідності проводити синтез сполук (2) за допомогою амідування 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротіено[2,3-d]пірімідин-6-карбонової кислоти.

Синтез цільових продуктів (4) проводили шляхом нагрівання амідів (2) з фенацилбромідами (3) у ДМФА протягом 2-3 год.

Фізико-хімічні характеристики, а також спектральні дані для одержаних амідів (4) наведені у табл. 1 та 2. Всі сполуки (4) являють собою білі або жовті кристалічні речовини з високими температурами плавлення. В ІЧ-спектрах амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тієно[2',3':4,5]пірімідо[2,1-*b*]

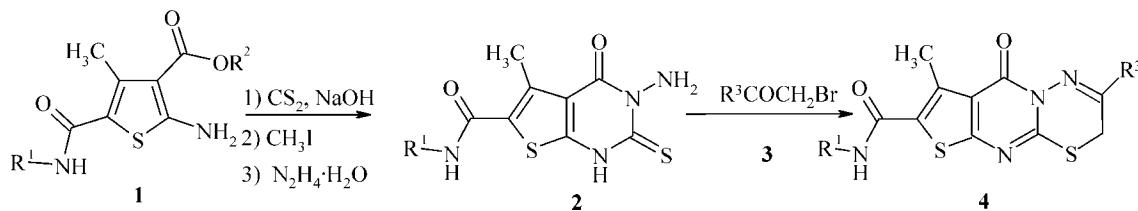


Схема
 $R^1 = Ph, 2\text{-MePh}, 3\text{-MePh}, 2,3\text{-diMe}, 2,6\text{-diMePh}, 3,5\text{-diMePh}, 2\text{-OMePh}, 4\text{-OMePh}, 2\text{-ClPh}, 3\text{-ClPh}, 4\text{-FPh}, 2,4\text{-diFPh};$
 $R^2 = Et, Me; R^3 = Ph, 3\text{-MePh}, 4\text{-MePh}, 3\text{-OMePh}, 4\text{-OMePh}, 3\text{-ClPh}, 4\text{-ClPh}, 3\text{-BrPh}, 4\text{-BrPh}, 3,4\text{-diOPh}$

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики амідів
7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тіено[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти (4)

Індекс	R ¹	R ³	Мол. ф-ла T пл.	Вихід, %	N%	ІЧ-спектр
					розр. знайд.	
4.1	Ph	Ph	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂ 284-286	84	12,95 12,86	2907 1688 1618 1502
4.2	Ph	4-OmePh	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ 289-291	65	12,11 12,01	2918 1680 1622 1502
4.3	2-MePh	Ph	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ 288-290	70	12,55 12,45	2919 1681 1618 1503
4.4	2-MePh	4-OmePh	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ 268-270	64	11,76 11,68	2910 1687 1640 1503
4.5	3-MePh	4-OmePh	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ 267-269	72	11,76 11,65	2912 1689 1619 1501
4.6	2,6-diMePh	4-CIPh	C ₂₄ H ₁₉ CIN ₄ O ₂ S ₂ 288-290	84	11,32 11,23	2911 1686 1622 1504
4.7	2,6-diMePh	4-BrPh	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₂ S ₂ 296-298	74	10,39 10,29	2913 1688 1616 1508
4.8	3,5-diMePh	4-FPh	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O ₂ S ₂ 287-289	87	11,71 11,89	3274 2915 1704 1656 1627 1601
4.9	2-OmePh	4-CIPh	C ₂₃ H ₁₇ CIN ₄ O ₃ S ₂ 293-295	74	11,27 11,35	3425 2944 1700 1646 1602 1531
4.10	2-CIPh	Ph	C ₂₂ H ₁₅ CIN ₄ O ₂ S ₂ 296-298	73	12,00 11,92	2911 1682 1616 1502
4.11	2-CIPh	4-MePh	C ₂₃ H ₁₇ CIN ₄ O ₂ S ₂ 255-257	66	11,65 11,57	2911 1683 1622 1503
4.12	2-CIPh	4-OmePh	C ₂₃ H ₁₇ CIN ₄ O ₃ S ₂ 278-280	78	11,27 11,18	2918 1687 1621 1502
4.13	3-CIPh	Ph	C ₂₂ H ₁₅ CIN ₄ O ₂ S ₂ 296-298	82	12,00 11,90	2910 1689 1620 1504
4.14	3-CIPh	4-CIPh	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂ 294-296	69	11,17 11,08	2908 1686 1618 1508
4.15	3-CIPh	4-BrPh	C ₂₂ H ₁₄ BrCIN ₄ O ₂ S ₂ 292-294	72	10,26 10,16	2910 1686 1622 1506
4.16	3-CIPh	3,4-diOPh	C ₂₃ H ₁₇ CIN ₄ O ₅ S ₂ 295-297	81	11,23 11,14	2914 1687 1628 1503
4.17	4-FPh	4-FPh	C ₂₂ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ 295-297	78	11,96 12,22	3294 2912 1685 1642 1625 1613
4.18	2,4-diFPh	Ph	C ₂₂ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ 285-287	65	11,96 12,12	3057 1694 1632 1610 1536 1501

[1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти (4) спостерігаються інтенсивні смуги валентних коливань C=O ($1704\text{-}1681\text{ cm}^{-1}$), а також смуги валентних коливань C—H ($2907\text{-}2944\text{ cm}^{-1}$) та N—H ($3425\text{-}3274\text{ cm}^{-1}$) відповідно. У спектрах ^1H ЯМР спостерігаються сигнали протонів групи CH₃ при δ 2,67-2,71 м.ч., протонів CH₂ фрагменту тіадіазинового циклу при δ 4,22-4,78 м.ч. та уширений сигнал протону NH амідного фрагменту при δ 8,84-10,39 м.ч.

Для сполук (4), які містили атоми галогену як замісники в аренкарбоксамідному (R¹) або [1,3,4]тіадіазиновому (R³) фрагментах, було проведено скри-

ніг на антимікробну та протигрибкову активність. Антимікробну та протигрибкову дію амідів (4) вивчали *in vitro* за методом двохкратних серійних розведенів у рідкому та твердому поживних середовищах [1, 2].

Як мікробіологічну модель використовували набір клінічних і референс-штамів мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885-653. Як препарати порівняння було застосовано норфлоксацин — широко використовуваний антимікробний засіб фторохі-

Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР-спектрів амідів
7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тіено[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти (4)

Індекс	CH ₃ (3Н,с)	CH ₂ (2Н,с)	NH (1Н,с)	R ¹ R ³
4.1	2,73	4,36	10,24	7,11 (1Н, т., 4Н); 7,34 (2Н, т., 3Н+5Н); 7,62 (5Н, м., 2Н+6Н+3'Н+4'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.2	2,73	4,32	10,22	3,77 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,11 (3Н, м., 4Н+3'Н+5'Н); 7,34 (2Н, т., 3Н+5Н); 7,34 (2Н, д., 2Н+6Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.3	2,76	4,78	9,72	2,23 (3Н, с., CH ₃); 7,10-7,14 (4Н, м., 2Н+3Н+4Н+5Н); 7,58 (3Н, м., 3'Н+4'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.4	2,78	4,32	9,76	2,22 (3Н, с., CH ₃); 3,83 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,10-7,14 (6Н, м., 2Н+3Н+4Н+5Н+3'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.5	2,75	4,32	10,19	2,27 (3Н, с., CH ₃); 3,81 (3Н, с., ArOCH ₃); 6,93 (1Н, т., 4Н); 7,11 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,22 (1Н, т., 5Н); 7,48 (2Н, м., 2Н+6Н); 8,01 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.6	2,79	4,34	9,57	2,18 (6Н, с., 2CH ₃); 7,11 (3Н, м., 3Н+4Н+5Н); 7,64 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 8,05 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.7	2,79	4,35	9,58	2,19 (6Н, с., 2CH ₃); 7,11 (3Н, м., 3Н+4Н+5Н); 7,79 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,97 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.8	2,67	4,33	10,06	2,18 (6Н, с., 2CH ₃); 6,73 (1Н, с., 4Н); 7,28 (2Н, с., 2Н+6Н); 7,43 (2Н, т., 2'Н+6'Н); 8,08 (2Н, м., 3'Н+5'Н)
4.9	2,67	4,32	8,84	3,87 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,9-6,2 (3Н, м., Н3+Н4+Н5); 7,95 (1Н, д., 2Н); 7,61 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 8,05 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.10	2,79	4,37	9,97	7,34 (2Н, м., 3Н+4Н); 7,6 (5Н, м., 2Н+5Н+3'Н+4'Н+5'Н); 8,04 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.11	2,84	4,34	9,93	2,36 (3Н, с., ArCH ₃); 7,3 (4Н, м., 3'Н+5'Н+3Н+4Н); 7,55 (1Н, д., 5Н); 7,64 (1Н, д., 2Н); 7,87 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.12	2,81	4,33	9,93	3,83 (3Н, с., ArOCH ₃); 7,11 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,34 (2Н, м., 3Н+4Н); 7,55 (1Н, д.д., 5Н); 7,64 (1Н, д.д., 2Н); 8,01 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.13	2,79	4,37	10,37	7,15 (1Н, д., 4Н); 7,37 (1Н, т., 5Н); 7,58 (4Н, м., 3'Н+4'Н+5'Н+6Н); 7,85 (1Н, м., 2Н); 8,05 (2Н, м., 2'Н+6'Н)
4.14	2,81	4,34	10,38	7,16 (1Н, д., 4Н); 7,37 (1Н, т., 5Н); 7,63 (3Н, м., 3'Н+5'Н+6Н); 7,83 (1Н, м., 2Н); 8,05 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.15	2,74	4,34	10,39	7,16 (1Н, д., 4Н); 7,37 (1Н, т., 5Н); 7,57 (1Н, д., 6Н); 7,8 (3Н, м., 3'Н+5'Н+2Н); 7,91 (2Н, д., 2'Н+6'Н)
4.16	2,81	4,22	10,39	6,87 (1Н, д., 5'Н); 7,16 (1Н, д., 4Н); 7,34 (2Н, м., 5Н+2'Н); 7,58 (2Н, м., 6Н+6'Н); 7,83 (1Н, м., 2Н); 9,42 (1Н, уш.с., OH); 9,79 (1Н, уш.с., OH)
4.17	2,80	4,31	10,28	7,16 (2Н, т., 2Н+6Н); 7,67 (2Н, м., 3Н+5Н); 7,43 (2Н, т., 2'Н+6'Н); 8,08 (2Н, м., 3'Н+5'Н)
4.18	2,77	4,37	10,05	7,37 (1Н, уш.т., 5Н); 7,37 (1Н, т.д., 3Н); 7,58 (4Н, м., 6Н+3'Н+4'Н+5'Н); 8,06 (2Н, м., 2'Н+6'Н)

нолонового ряду та сучасний протигрибковий препарат “Кетоконазол”. Дані скринінгу наведені у табл. 3.

За результатами проведених досліджень встановлено, що синтезовані аміди виявляють помірну, а в деяких випадках незначну антимікробну активність. Так, значення мінімальних бактеріостатичних концентрацій (МБСТК) для більшості досліджуваних сполук (4) лежать у межах 125,00-62,5 мкг/мл. У той же час слід відмітити більш високу активність усіх сполук по відношенню до грибів роду *Candida* (МБСТК склала менше 62,5 мкг/мл). За результатами скринінгу знайдено найбільш активну щодо *C. albicans* сполуку 4.10 ($R^1 = 2\text{-ClPh}$ і $R^3 = \text{Ph}$); для цієї речовини МБСТК = 15,6 мкг/мл, а мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) склала 31,25 мкг/мл.

Таким чином, за результатами проведених досліджень запропоновано підхід до синтезу невідомих раніше амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тіено[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти.

Експериментальна частина

Хімічна частина

Усі розчинники та реагенти були одержані з комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 у таблетках KBr. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 MHz) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMC.

Алкіл 2-аміно-4-метил-5-арилкарбамоїл-3-тіофенкарбоксилати (1) та аміди 3-аміно-5-метил-4-оксо-

Таблиця 3

Дані антимікробного та протигрибкового дослідження амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тіено[2',3':4,5]піримідо[2,1-б][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти (4)

Код	Staphylococcus aureus ATCC 25923		Escherichia coli ATCC 25922		Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853		Proteus vulgaris ATCC 4636		Bacillus anthracoides ATCC 1312		Candida albicans ATCC 885-653	
	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК
4.6	31,2	125,0	62,5	250,0	62,5	62,5	31,2	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
4.8	62,5	125,0	62,5	62,5	125,0	250,0	250,0	250,0	125,0	250,0	31,2	31,2
4.9	62,5	250,0	125,0	125,0	31,2	62,5	62,5	62,5	125,0	125,0	62,5	62,5
4.10	125,0	250,0	31,2	62,5	31,2	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	15,6	31,2
4.11	62,5	125,0	62,5	250,0	31,2	62,5	31,2	62,5	31,2	62,5	31,2	31,2
4.14	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5
4.15	125,0	125,0	62,5	125,0	31,2	62,5	125,0	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
4.16	125,0	125,0	31,2	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0
4.17	62,5	125,0	62,5	62,5	125,0	250,0	62,5	62,5	62,5	62,5	31,2	31,2
4.18	31,2	62,5	62,5	62,5	31,2	62,5	31,2	62,5	31,2	31,2	31,2	31,2
Норфлоксацин	-	0,25	-	0,125	-	0,062	-	0,062	-	0,125	-	-
Кетоконазол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,062

2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротіено[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (2) були одержані за відомими методиками [3-8, 10, 12].

Загальна методика синтезу амідів 7-метил-6-оксо-2Н,6Н-тіено[2',3':4,5]піримідо[2,1-б][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти (4).

До розчину 0,1 ммоль відповідного аміду 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротіено[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (2) у 10 мл ДМФА додавали 0,12 Моль α -галогенкетону (3) і суміш нагрівали протягом 2-3 год при 130°C. Потім розчин охолоджували, а кристалічний осад, що утворився, відфільтровували та ретельно промивали ізопропанолом.

Антимікробні та протигрибкові дослідження

Чутливість бактерій до синтезованих речовин визначали в м'яко-пептонному бульйоні Хоттінгера (135 мг % амінного азоту, pH 7,2-7,4). Для культивування грибів роду *Candida* використовували середовище Сабуро.

Спочатку готували розчини досліджуваних речовини в ДМФА в концентрації 1 мг/мл. Поживне середовище розливали по 2 мл в 10 стерильних пробірок. Далі в першу з пробірок кожного ряду

вносили 2 мл розчину досліджуваної речовини, старанно перемішували і 2 мл переносили в наступну пробірку. Процес здійснювали в стерильних умовах з повним рядом пробірок. Із останньої пробірки 2 мл рідини виливали. В кожному ряду одну пробірку з 2 мл поживного середовища залишали як контроль. Таким чином одержували послідовні розведення аналізуемих речовин у рідкому середовищі в концентраціях від 400 до 0,02 мкг/мл. Далі до пробірок вносили тест-культури в кількості $2 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл і пробірки інкубували протягом 18-24 год при температурі 37°C. Мікробне навантаження для *Candida albicans* становило $5 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл, пробірки з цією культурою інкубували протягом 48 год при температурі 30°C.

Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБстК) визначали за відсутністю видимого росту мікроорганізмів у рідкому поживному середовищі. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) визначали шляхом висівання мікроорганізмів із пробірок на тверде поживне середовище.

Всі досліди супроводжували відповідними контролями (контроль середовища, культури мікроорганізмів) і повторювали тричі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Методы общей бактериологии / Под ред. Ф.Герхардта. — М.: “Мир”, 1983. — 263 с.
2. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М.: “Медицина”, 1982. — 496 с.
3. Пат. WO 2004089416 міжнародний. MKB⁷ A 61 K 45/06. Combination therapy using an 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor and an antihypertensive agent for the treatment of metabolic syndrome and related diseases and disorders // G.C.T.Kampen, H.S.Andersen (Den.). — Заявл.: 06.04.2004. Опубл.: 21.10.2004.
4. Пат. WO 2004089470 міжнародний, MKB⁷ A 61 K 31/16. Pharmaceutical use of substituted amides // H.S.Andersen, G.C.T.Kampen, I.T.Christensen et al. (Den.). — Заявл.: 06.04.2004. Опубл.: 21.10.2004.

5. Пат. WO 2005033102 міжнародний. MKB⁷ A 61 K 31/33. *Thiophene-based compounds exhibiting ATP-utilizing enzyme inhibitory activity, and compositions, and uses thereof* // C.N.Hodge, W.P.Janzen, K.P.Williams, L.A.Cheatham (US). — Заявл.: 01.10.2004. Опубл.: 14.04.2005.
6. Пат. WO 9856792 міжнародний. MKB⁷ C 07 D 495/04. *Preparation of 3-substituted-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine derivatives and production and use of the same* // G.Steiner, U.Dullweber, D.Starck et al. (Germany). — Заявл.: 13.06.1997. Опубл.: 17.12.1998.
7. Guetschow M., Kuerschner L., Neumann U. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42, №26. — P. 5437-5447.
8. Ivachtchenko A., Kovalenko S., Tkachenko O.V. Parkhomenko O. // J. Combinat. Chem. — 2004. — Vol. 6, №4. — P. 573-583.
9. Nawrocka W., Zimecki M. // Arch. Pharm. — 1997. — Vol. 330, №12. — P. 399-405.
10. Osman A.I., Abdel Aziz El-Taweel F.M., El-Awaad S.M.H., Elagamey A.G.A. // Ind. J. Chem., B. — 1998. — Vol. 37B, №4. — P. 399-403.
11. Panico A., Cardile V., Santagati A., Gentile B. // Farmaco. — 2001. — Vol. 56, №12. — P. 959-964.
12. Pathak U.S., Gandhi N.V., Singh S. et al. // Ind. J. Chem. — 1992. — Vol. 31B. — P. 223-229.
13. Santagati A., Granata G., Santagati M. et al. // Arzneim.-Forsch. — 2002. — Vol. 52, №6. — P. 448-454.
14. Santagati A., Marrazzo A., Granata G. // J. Heterocycl. Chem. — 2003. — Vol. 40, №5. — P. 869-873.
15. Santagati A., Modica M., Santagati M. et al. // Pharmazie. — 1994. — Vol. 49, №1. — P. 64-65.

УДК 615.281:547.732:547.853.3

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 7-МЕТИЛ-6-ОКСО-2Н,6Н-ТИЕНО[2',3':4,5]ПИРИМИДО[2,1-б][1,3,4]ТИАДИАЗИН-8-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.В.Казмирчук, В.П.Черных

Предложен подход к синтезу амидов 7-метил-6-оксо-2Н, 6Н-тиено[2',3':4,5]пиримидо[2,1-б][1,3,4]тиадиазин-8-карбоновой кислоты. Проведен скрининг отдельных представителей систематического ряда синтезированных соединений на противомикробное и противогрибковое действие, по результатам которого отобраны вещества, активные по отношению к *Candida albicans*.

UDC 615.281:547.732:547.853.3

THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 7-METHYL-6-OXO-2H,6H-TIENO[2',3':4,5]PYRIMIDO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZIN-8-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedosov, V.V.Kazmirchuk, V.P.Chernykh

The approach for the synthesis of 7-methyl-6-oxo-2H,6H-thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-b][1,3,4]thiadiazin-8-carboxylic acid amides has been proposed. The screening of some compounds for the antimicrobial and antifungal activity has been performed, as a result of which the compounds that are active against *Candida albicans* have been chosen.

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Ковалевим

УДК 613.24:582.594.2:547.458:547.455

ВИВЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО ТА ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ КЛУБЕНІВ САЛЕПУ

В.С.Кисличенко, І.В.Ярошенко, В.Ю.Кузнєцова

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані літературні дані щодо причин виникнення та методів лікування ожиріння. З 5 видів салепу отримані фракції полісахаридів та вивчений їх мономерний склад. Для клубенів салепу видів, що досліджувались, встановлений елементний склад.

Негативний вплив зайвої ваги на здоров'я людини відомий ще з часів Гіппократа. Але сучасні уявлення про нормальну вагу тіла почали формуватися лише з 30-х років ХХ ст. До цього періоду так звані хвороби цивілізації не були суттєвою проблемою для медицини, що ледве боролася з інфекційними хворобами. За середньої тривалості життя менше ніж 40 років вплив зайвої ваги не міг стати об'єктом дослідження.

Дослідження останніх років показали, що ожиріння тісно пов'язане з розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ). Зайва вага супроводжується збільшенням рівня загального холестерину і ліпопротеїдів низької та дуже низької щільноти в плазмі крові. Зайва вага спричиняє розвиток інсульнорезистентності і компенсаторної гіперінсулініємії. Ожиріння — міцний фактор ризику розвитку цукрового діабету 2 типу. Небезпечним і практично неминучим супутником ожиріння є синдром обструктивних апноє у ві сні, артрози, підвищення частоти випадків раку товстого кишечника і жовчного міхура [7].

У жінок ожиріння супроводжується високою частотою ановуляції, порушенням менструального циклу, безпліддям, гіперплазією і поліпозом ендометрія з порушенням продукції полових гормонів, а також з високим ризиком розвитку раку ендометрія, молочних залоз. Смертність серед хворих з важкими формами ожиріння у віці 25-30 років вища у 12 разів, ніж у людей з нормальнюю вагою тіла [8].

При схудненні на 10% і більше ризик розвитку серцево-судинної патології знижується на 9%, цукрового діабету — на 14%, смертність від онкологічних захворювань — на 40% [5].

На сьогодні ожиріння відноситься до найбільш глобальних захворювань. За даними Всесвітньої орга-

нізації охорони здоров'я зайву вагу до кінця ХХ ст. мали біля 30% мешканців нашої планети, тобто 1,7 млрд людей. Безперечним лідером з розповсюдженням ожиріння є США: зайва вага спостерігається у 60% населення, ожиріння — у 27% [7, 8].

Але терапія ожиріння дуже складна, а її ефективність залишається доволі низькою. Це пов'язано з багатьма факторами та, в першу чергу, з тим, що протягом багатьох років ожиріння вважалося скоріше естетичною, ніж медичною проблемою. При проведенні лікування, як правило, ставилася нереальна мета досягнення ідеальної ваги, проводилася курсова терапія, була відсутнія довгострокова стратегія лікування. А низькі результати короткочасної терапії провокували недовіру пацієнтів і лікарів щодо необхідності і можливості лікування ожиріння, що ускладнювалося також і обмеженням вибором засобів для цього.

Недивлячись на певні успіхи у немедикаментозному лікуванні ожиріння, зміні харчування та збільшенні фізичної активності, не завжди досягалися бажані результати. За даними Національного інституту здоров'я США 60% хворих на ожиріння після зниження ваги за допомогою дієти і фізичного навантаження набирають попередню вагу протягом року, а ще 35% хворих — протягом 5 років, тобто лише 5% хворих хоча б ненадовго утримують досягнені результати. Цим і продиктована необхідність використання фармакологічних препаратів [4, 5, 7, 8].

Саме фармакотерапія є засобом підвищення ефективності терапії ожиріння: в цілому покращується ефект раціонального харчування і переносимість лікування, що допомагає більш інтенсивно знижувати вагу тіла, попереджувати розвиток рецидивів, покращувати метаболічні показники.

Застосування біологічно активних речовин з лікарських рослин для комплексного лікування ожиріння є актуальною проблемою. Лікарські рослини містять комплекс речовин, що мають різноманітну фармакологічну активність та впливають на різні етапи захворювання.

Серед рослин, які застосовуються для нормалізації обмінних процесів, відомий зозулинець — Orchis родини орхідні — Orchidaceae. Клубені

Таблиця 1

Кількісний вміст полісахаридів за фракціями у 5 видах зозулинця

Вид зозулинця	Кількісний вміст, %			
	ВРПС	ПР	ГЦ А	ГЦ Б
Orchis coriophora	46,2±0,04	8,8±0,05	4,1±0,08	8,1±0,06
Orchis laxiflora	42,1±0,02	4,6±0,05	7,6±0,06	12,2±0,04
Orchis mascula	57,7±0,06	2,7±0,03	6,6±0,05	11,2±0,03
Orchis militaris	31,5±0,04	6,9±0,05	5,0±0,06	6,7±0,09
Orchis morio	39,5±0,04	5,6±0,09	6,6±0,07	8,9±0,04

зозулинця входили у вітчизняну фармакопею 1-, 2-, 5-, 8-го видання як сировина для отримання салепу. На території України у Криму зустрічається 5 видів зозулинця — *Orchis coriophora*, *Orchis laxiflora*, *Orchis mascula*, *Orchis militaris*, *Orchis morio*. Клубені зозулинця дуже щільні жовтувато-блілі або сіруваті. Недивлячись на те, що зозулинець вважається рідкісною рослиною і входить до Червоної книги України, він є перспективною рослиною для біотехнологічної промисловості [1, 3, 9].

Однією з груп біологічно активних речовин, що з успіхом застосовується для профілактики і лікування ожиріння, є харчові волокна. До них належать пектинові речовини, целюлоза, лігнін.

Метою нашої роботи було вивчення якісного складу і кількісного вмісту полісахаридів за фракціями, макро- і мікроелементів у 5 видах зозулинця.

Матеріали та методи

З подрібнених клубенів зозулинця, знежирених хлороформом, послідовно видаляли спочатку водорозчинні полісахариди (ВРПС), а потім пектинові речовини (ПР) і геміцелюлози (ГЦ А і ГЦ Б).

Для отримання ВРПС використовували повітряно-сухий шрот після знежирення. 100 г шроту екстрагували холодною водою при кімнатній температурі протягом 18 годин. Повторне вилучення полісахаридів проводили при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10. Отримані витяжки фільтрували і осаджували трикратною кількістю 96% етанолу по відношенню до витяжки. Осад, що випадав, відділяли, промивали 96% етанолом, ацетоном, потім висушували і зважували. Зі шроту, що залишився після отримання ВРПС, виділяли ПР. Екстракцію проводили двічі сумішшю 0,5% розчинів щавлевої кислоти і оксалату амонію (1:1) у співвідношенні сировина-екстрагент 1:20 при температурі 80–85°C протягом 2 годин. Об'єднані екстракти концентрували і висаджували трикратною кількістю 96% етанолу. Отримані осади відфільтровували, промивали етанолом, ацетоном, висушували і зважували. Отримували фракцію ПР.

Зі шроту, що залишився після видалення ВРПС і ПР, виділяли ГЦ А і ГЦ Б. Екстракцію проводили двічі 10% розчином гідроксиду натрію у співвідношенні сировина — екстрагент 1:5 при кімнатній температурі протягом 12 годин.

При додаванні до отриманої субстанції оцтової кислоти випадав осад ГЦ А, який відфільтровували, висушували і зважували. До фільтрату додавали двоクратну кількість 96% етанолу, при цьому утворювався осад ГЦ Б, який відділяли, промивали етанолом, висушували і зважували [2, 10]. Результати наведені в табл. 1.

Для визначення моносахаридного складу ВРПС, ПР, ГЦ проводили її гідроліз 5% сірчаною кислотою. Моносахариди визначали у гідролізатах методом ТШХ на пластинках "Sorbfil" у системі розчинників ацетон-бутанол-вода (7:2:1) у порівнянні з вірогідними зразками моносахаридів. Хроматограми після висушування на повітрі обробляли анілінфталатним реактивом і нагрівали в сушильній шафі при температурі 100–105°C, моносахариди з'являлися у вигляді рожевих і коричневих плям [2, 6, 10]. Результати наведені в табл. 2.

Для вивчення якісного складу і кількісного вмісту елементів в досліджуваній сировині було використано метод атомно-емісійної спектрофотометрії. Експеримент проводився під керівництвом старшого наукового співробітника Інституту монокристалів АН України М.І.Шевцова. Проби випарювали з кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму силою 16 А при експозиції 60 с. Як джерело збудження спектрів було використано IBC-28. Спектри реєстрували на фотоплівці за допомогою спектрографа ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 штр/мм та трилінзовою системою освітлення щілини.

Калібрувальні графіки в інтервалі вимірюваних концентрацій елементів будували за допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ICOPM-23-27). Для розчинення міді та ванадію використовували азотну кислоту, а при аналізі інших елементів — реактиви кваліфікації х.ч. та двічі очищенну воду. Фотометрували лінії спектрів при довжині хвилі від 240 до 347 нм у пробах у порівнянні з державними зразками суміші мінеральних елементів, що відповідають складу різnotрав'я, за допомогою мікрофотометра МФ-4. Відносне стандартне відхилення (для п'яти паралельних вимірювань) не перевищувало 30% при визначенні числових величин концентрацій елементів.

Таблиця 2

Моносахаридний склад полісахаридних фракцій, отриманих з 5 видів зозулинця

Фракція полісахаридів	Моносахаридний склад полісахаридного комплексу						
	глюкоза	галактоза	ксилоза	арабіноза	рамноза	кислота галактуронова	кислота глюкуронова
<i>Orchis coriophora</i>							
ВРПС	+	+	+	+	—	—	—
ПР	+	—	+	+	—	+	+
ГЦ А	+	+	—	+	—	—	—
ГЦ Б	+	—	—	+	—	—	—
<i>Orchis laxiflora</i>							
ВРПС	+	+	+	+	—	—	—
ПР	+	—	+	+	—	+	+
ГЦ А	+	—	—	+	—	—	—
ГЦ Б	+	—	—	+	—	—	—
<i>Orchis mascula</i>							
ВРПС	+	+	+	+	+	—	—
ПР	+	—	+	—	—	+	+
ГЦ А	+	+	—	+	—	—	—
ГЦ Б	+	+	—	+	—	—	—
<i>Orchis militaris</i>							
ВРПС	+	+	+	+	+	—	—
ПР	+	—	+	—	—	+	+
ГЦ А	+	—	—	+	+	—	—
ГЦ Б	+	—	+	—	—	—	—
<i>Orchis morio</i>							
ВРПС	+	+	+	+	—	—	—
ПР	+	—	—	—	—	+	+
ГЦ А	+	—	—	—	+	—	—
ГЦ Б	+	—	+	+	—	—	—

Примітка: “+” — моносахарид виявлено; “—” — моносахарид не виявлено.

Таблиця 3

Результати елементного аналізу клубенів 5 видів зозулинця

Елемент	Вміст елемента, мг/100 г				
	O. coriophora	O. laxiflora	O. mascula	O. militaris	O. morio
1	2	3	4	5	6
Fe	50	45	53	58	39
Si	200	220	190	150	250
P	50	60	44	50	45
Mn	1	0,9	1,4	1,7	1
Al	30	25	34	30	28
Pb	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Mg	90	80	89	100	96
K	840	900	800	850	700

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6
Ni	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2
Ca	140	150	145	167	184
Mo	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Cu	2	1	0,7	1,8	3
Na	140	140	190	210	155
Zn	0,5	0,4	0,4	0,6	0,1
Sr	0,2	0,1	0,05	0,01	0,1

Результати визначення елементного складу у клубенях зозулинця наведені в табл. 3.

Результати та їх обговорення

Як видно з табл. 1, у найбільшій кількості ВРПС містяться в *Orchis mascula*, ПР — в *Orchis coriophora*, ГЦ А — в *Orchis laxiflora*, а ГЦ Б — в *Orchis laxiflora*.

Як видно з даних табл. 2, в усіх фракціях полісахаридів видів салепу, що досліджувались, міститься глюкоза та арабіноза, моносахаридний склад клубенів *Orchis coriophora* та *Orchis laxiflora*, представлений також галактозою, ксилозою, глюкуроновою і галактуроновою кислотами, клубенів *Orchis militaris*, *Orchis morio* — ксилозою, рамнозою, глюкуроновою і галактуроновою кислотами.

Як видно з табл. 3, клубені зозулинця не відрізняються високим вмістом елементів. Можна

передбачити, що вони накопичуються в надземній частині. Тому метою нашої подальшої роботи буде вивчення трави перелічених видів зозулинця.

Проведене вивчення елементного складу дає можливість оцінити накопичення важких металів у підземних органах зозулинця, а також можливість комплексутворення з полісахаридами і їх впливу на фармакологічну активність.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовані та узагальнені літературні дані про причини виникнення і методи лікування ожиріння.

2. З 5 видів зозулинця отримані фракції полісахаридів: ВРПС, ПР, ГЦ А і ГЦ Б та вивчений їх мономерний склад.

3. Проведено вивчення елементного складу клубенів 5 видів зозулинця.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бензель Л.В., Олійник Т.Л. Лікарські рослини у повсякденному харчуванні. — Луганськ: Луганськ-Книга, 2001. — 44 с.
2. Турдумамбетов К., Рахимов Д.А. // Химия природ. соедин. — 2007. — №3. — С. 257-258.
3. Университетская энциклопедия лекарственных растений. — М.: Мир, 2000. — 190 с.
4. Altman J. // Neuroendocrinol. — 2002. — Vol. 76. — P. 131-136.
5. Bray G.A. // Lancet. — 1998. — Vol.18. — P.160-161.
6. Drenick E.J., Bales G.S., Sellzzer F. // JAMA. — 1980. — Vol. 243. — P. 443-445.
7. Dubois M., Gilles K.A., Hamilton J.K. et al. // Analyt. Chem. — 1956. — Vol. 28. — P. 350-356.
8. Seidell J.S. The worldwide epidemic obesity. In: Progress in obesity research. 8th International congress on obesity. B.Guy-Grand, G.Aithaud. — London: John Libbey and Comp. Ltd, 1999. — P. 661-668.
9. Trease and Evans. Pharmacognosy. — Saunders: Edinburg, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto, 2000. — 586 p.
10. Usov A.I., Bilan M.I., Klochkova N.G. // Bot. marina. — 1995. — Vol. 38. — P. 43-51.

УДК 613.24:582.594.2:547.458:547.455

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО И ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КЛУБНЕЙ САЛЕПА

В.С.Кисличенко, И.В.Ярошенко, В.Ю.Кузнецова

Проанализированы и обобщены литературные данные о причинах возникновения и методах лечения ожирения. Из 5 видов ятрышка получены фракции полисахаридов и изучен их мономерный состав. Для клубней изучаемых видов ятрышка определен элементный состав.

UDC 613.24:582.594.2:547.458:547.455

THE STUDY OF THE CONTENT OF POLYSACCHARIDES AND ELEMENTS IN TUBERA SALEP

V.S.Kislichenko, I.V.Yaroshenko, V.Yu.Kuznetsova

The literary data about the causes of obesity and the methods of its treatment have been gathered and analyzed. The polysaccharides' fractions from 5 species of *Orchis* have been obtained and their monomer composition has been studied. The composition of elements has been determined for all species of the raw material studied.

Рекомендована д.ф.н., професором А.М.Ковальовою

УДК 615.322: 547.972

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТРАВИ ASTRAGALUS FALCATUS LAM. ПОВІДОМЛЕННЯ 2

Л.О.Середа, Г.В.Куцик, О.В.Середа, Л.М.Сіра

Дослідна станція лікарських рослин Інституту агроекології Української академії аграрних наук
Національний фармацевтичний університет

Запропоновані методи стандартизації трави культивованого *Astragalus falcatus Lam.*: ідентифікація методом ТШХ по робініну — основному компоненту суми флавоноїдів; кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів методом диференціальної спектрофотометрії. Більш доцільним вважається використання не листя з квітками, а трави без товстих стебел.

Астрагал серпоплодий (*Astragalus falcatus Lam.*) родини бобові (*Fabaceae*) — багаторічна трав'яниста рослина, розповсюджена на Кавказі та Закавказзі, занесена як кормова в Середню Європу і подекуди здичавіла [8, 10]. На території України вид майже не зустрічається. Культивується у США, Канаді, державах Західної Європи, Грузії як кормова, лікарська, сидеративна рослина [14, 15, 18]. Надземна частина містить флавоноїди рутин, кемпферол, кверцетин та від 2,3%-4,5% робініну [1, 2, 5]. Okрім флавоноїдів у траві астрагалу присутні фенолкарбонові кислоти, каротиноїди, кумарини, тритерпеноїди і в невеликій кількості — азотвмісні сполуки: алкалоїди, 3-нітро-1-пропанол, 3-нітро-пропіонова кислота, мізеротоксин, цибаріан та ін. [1, 11, 17]. У 90-х роках минулого століття з листя та квіток *Astragalus falcatus* фармацевтична промисловість Грузії виробляла діуретичний і гіпоазотемічний препарат “Фларонін”, що призначався у разі комплексної терапії хронічної ниркової недостатності [6, 18]. Якість сировини регламентувала ТФС “*Herba et folia Astragalus falcatus*”, стандартизували сировину методами ТШХ та хроматоспектрофотометрично за вмістом суми флавоноїдів.

Актуальним для вітчизняної фармації є створення з трави астрагалу серпоплодого, культивованого в Україні, сучасного аналога “Флароніну”, забезпечення сировинної бази, розробка доступних методик стандартизації сировини і препарату, складання АНД на траву культивованого *астрагалу серпоплодого* з урахуванням вимог ДФУ і ЄФ [3, 9]. Раніше нами були досліджені макро- і мікроскопічні ознаки сировини [4].

Метою даного фрагменту досліджень стала розробка методик стандартизації трави *астрагалу серпоплодого* по сумі флавоноїдів як головних діючих речовин та АНД на запропоновану сировину.

Матеріали та методи

Для досліджень використовували траву *астрагалу серпоплодого*, зібрану на полях агротехнічної сівозміни ДСЛР на другому році вегетації у фазу повного цвітіння. Із зразків сухої подрібненої і неподрібненої трави отримували витяжки 70% етиловим спиртом (1:10). Ідентифікацію домінуючих флавоноїдів проводили методами ТШХ на стандартних пластинах “Silufol УФ-254” і “Kieselgel 60 F254” з експериментальним добором складу рухливої фази. Отримані дані засвідчили, що оптимальними для поділу отриманої із трави *астрагалу серпоплодого* суми біологічно активних речовин є кізельгелеві пластинки “Kieselgel 60 F254”. Хроматографували висхідним способом, камеру попередньо на протязі двох годин насичували сумішшю розчинників. Хроматографічні пластинки аналізували в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм, а також обробляли борно-лімонним проявником, нагрівали протягом 1-3 хв при 105°C та аналізували в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм.

Приготування борно-лімонного проявника: 0,1 г кислоти лимонної та 0,4 г кислоти борної вносять у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 15 мл води, перемішують і доводять об’єм розчину до риски 96% спиртом.

Розділення та ідентифікацію компонентів проводили методом напівмікро-ВЕРХ (мікрокювета 1,7 мкл довжиною 6 мм, об’єм проби — 1 мкл, швидкість елюента — 0,3 мл/хв) [13] за допомогою рідинного хроматографа “Agilent 1100” на колонці розміром 2,1×150 мм зі зворотньофазним сорбентом C8, використовуючи метод градієнтного п’ятихвилинного елюювання системою розчинників ацетонітрил — розчин кислоти фосфорної (0,15 мл на 1 л) від 15:85 до 30:70. Детектування — 254 нм відносно 380 нм. УФ-спектри компонентів суми флавоноїдів отримані за допомогою діодно-матричного детектора.

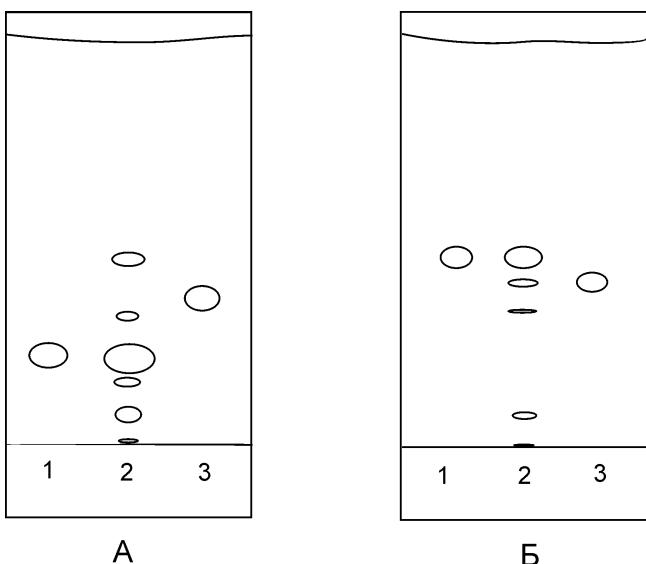


Рис. 1. Хроматограми очищеної витяжки трави *Astragalus falcatus*.
(А — до гідролізу, Б — після кислотного гідролізу).

Плями в УФ-світлі при 365 нм після дії борно-лімонного проявника.

А: 1 — робінін, 2 — витяжка трави, 3 — рутин-стандарт.

Система: вода — кислота мурасина — метилетилкетон — етилацетат (1:1:3:5).

Б: 1 — кемпферол-стандарт, 2 — витяжка трави, 3 — кверцетин.

Система: толуол — етилацетат — кислота мурасина (10:15:1).

Кількісний вміст суми флавоноїдів визначали методом диференціальної спектрофотометрії, заснованим на реакції утворення комплексів флавоноїдів з хлоридом алюмінію [12, 16]. Як речовини порівняння були використані достовірні зразки кемпферолу, кверцетину, флароніну (особлива подяка проф. В.І.Литвиненку за наданий зразок) та кристалічна сума флавоноїдів, яка була одержана нами з очищеного водного екстракту трави.

Результати та їх обговорення

Розроблені методики ідентифікації трави *астрагалу серпоплодого* методом ТШХ за вмістом флавонолових глікозидів і вивільнених агліконів. З метою визначення глікозидів 10 мл витяжки трави доводили до сухого стану на роторному випарювачі. Залишок на дні колби двічі промивали хло-

Таблиця 1

Вміст суми флавоноїдів у сировині
астрагалу серпоплодого

Найменування зразка сировини	Вміст суми флавоноїдів, % у перерахунку	
	на робінін	на кемпферол
Неподрібнена сировина (без доробки)	2,59	1,97
Неподрібнена сировина (з доробкою)	3,12	2,64
Подрібнена сировина (без доробки)	3,06	2,34
Подрібнена сировина (з доробкою)	3,82	2,98
Суміш листя та квітів	4,40	4,56

роформом (по 5 мл), просушували та розчиняли в 1 мл 70% етилового спирту. Отриманий розчин наносили на хроматографічну пластинку. Як речовини порівняння використовували 0,2% розчини робініну і рутину у 70% спирті. У ході експерименту встановлено, що найкраще розділення речовин відбувається у системі: вода — кислота мурасина — метилетилкетон — етилацетат (1:1:3:5). Хроматограми обробляли борно-лімонним проявником, просушували на повітрі, підігрівали у сушарній шафі протягом 1-3 хв при 105°C і продивлялись в УФ-світлі при довжині хвилі 360 нм. На хроматограмах досліджуваної витяжки спостерігається основна пляма (R_f — біля 0,20), яка має світло-жовту флуоресценцію на рівні аналогічної плями розчину робініну-порівняння; дві плями вище основної (R_f 0,28 та R_f 0,44), одна — нижче (R_f 0,06) з аналогічною флуоресценцією, а також на старті пляма біло-жовтуватої флуоресценції. Оскільки рішення про випуск ФСО ДФУ робініну-стандарту на цей час не прийняте, для включення в АНД запропоновано ФСО ДФУ рутину [13], пляма якого (R_f біля 0,31) знаходиться над плямою робініну (рис. 1А).

Ідентифікацію агліконів, вивільнених після гідролізу суми флавоноїдів 10% розчином кислоти хлористоводневої, проводили методом ТШХ [3, 16]. Для розподілу агліконових залишків експериментально було апробовано декілька систем розчинників. Найкращий розподіл кверцетину і кемпферолу спостерігався в системі етилацетат — толуол — кислота мурасина (15:10:1). Після обробки борно-лімонним проявником і перегляду хроматограм в УФ-світлі при довжині хвилі 360 нм спостерігаються домінуюча пляма на рівні плями кемпферол-свідок (R_f 0,45) і невелика пляма кверцетину з R_f 0,41 (рис. 1Б). Обидві плями в УФ-світлі флуоресциють лимонно-жовтим кольором з блідо-зеленим відтінком. У проект АНД як речовину-стандарт включене кверцетин [3], оскільки ФСО ДФУ кемпферолу відсутній (рис. 1).

Методом ВЕРХ встановлено, що одержана на-ми сума флавоноїдів, як і достовірний зразок “Флароніну”, складається якнайменше із 3 флавонолових глікозидів. На хроматограмах найбільший пік належить робініну, його вміст у зразках складає до 85%. На одержаних УФ-спектрах компонентів суми флавоноїдів характер максимумів в області 250-275 нм свідчить, що робінін супроводжує похідні кемпферолу і кверцетину [5]. Хроматографічний аналіз кристалічного продукту, отриманого після кислотного гідролізу, вказав на вміст 85% кемпферолу і 14% кверцетину.

Кількісне визначення суми флавоноїдів у траві методом диференціальної спектрофотометрії проводили на протязі 40 хв при кімнатній температурі або при нагріванні протягом 15-20 хв спиртових витяжок з трави і розчину стандартного зразка з

Таблиця 2

Вміст суми флавоноїдів в окремих складових трави астрагалу серпоплодого

Складові частини суцільної трави	Частка складових частин трави, %		Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на робінін, %	
	Зразки сировини			
	1	2	1	2
Листя	44,48	48,12	5,86	6,29
Стебла до 3 мм діам.	35,10	33,85	1,32	1,79
Стебла понад 3 мм діам.	11,00	8,75	1,09	0,86
Суцвіття	8,36	8,11	1,75	1,80
Плоди	1,06	1,15	0,88	0,83

розчином алюмінію хлориду на водяній бані при 70°C.

На одержаних диференціальних спектрах поглинання алюмінієвого комплексу виділяється інтенсивний максимум поглинання довжини хвилі 397 нм [8]. В області робочих концентрацій (30–100 мкг/мл) поглинання робініну з алюмінію хлоридом підпорядковується основному закону світлопоглинання Бера. Розрахований питомий показник поглинання комплексу робініну з алюмінію хлоридом при довжині хвилі 397 нм дорівнює 228±5, що співпадає з даними літератури [7]. Визначення суми флавоноїдів проведено з використанням свідка робініну в перерахунку на робінін або кемпферол, а також питомого показника поглинання робініну з алюмінію хлоридом.

З використанням розробленої методики визначений вміст флавоноїдів у суміші листя і квітів, у траві без доробки та з доробкою в бік зменшення стебел до 25%, а також в окремих рослинних органах, що є складовими трави (табл. 1, 2).

Таким чином, вміст суми флавоноїдів у дослідженіх зразках трави в перерахунку на робінін складає від 2,59% (трава без доробки в бік зменшення стебел) до 3,82% (трава з доробкою в бік зменшення стебел), а в перерахунку на кемпферол — від 1,97% до 2,98%, відповідно. Сума флавоноїдів у суміші листя та квітів сягає 4,40% в перерахунку на робінін.

Найбільший вміст флавоноїдів (до 6,29%) — у листі, найменший (до 0,86%) — у стеблах, діаметр яких перевищує 3 мм, та плодах (0,83%). У зразках суцільної трави без доробки стебла складають біля 46%, тому для збільшення вмісту флавоноїдів у

запропонованій сировині слід проводити доробку в бік зменшення частки крупних стебел і плодів.

Співставлення вмісту флавоноїдів у регламентованій раніше сировині (суміші листя і квітів) та у траві з доробкою свідчить, що в запропонованій нами сировині вміст флавоноїдів дещо нижчий, водночас заготівля трави технологічно і економічно доцільніша.

ВИСНОВКИ

1. Проведена оцінка якісного складу водноспиртових витяжок трави *астрагалу серпоплодого* методами ТШХ і ВЕРХ. Встановлено, що основним компонентом суми флавоноїдів є робінін (85% від загальної суми). Мінорні компоненти — глікозиди кемпферолу і кверцетину.

2. Запропоновано ідентифікацію трави проводити методом ТШХ на пластинках “Kieselgel 60 F254” з рухливою фазою вода — мурашина кислота — метилетилкетон — етилацетат (1:1:3:5) для глікозидів (зовнішній стандарт — рутин), а також у системі розчинників мурашина кислота — толуол — етилацетат (1:10:15) — для вивільнених після кислотного гідролізу агліконів (зовнішній стандарт — кверцетин).

3. Для стандартизації трави *астрагалу серпоплодого* за вмістом флавоноїдів запропоновано використовувати метод диференціальної спектрофотометрії як більш економічний і швидкий.

4. Встановлено, що кількісний вміст суми флавоноїдів у подрібненій і неподрібненій траві складає 2,59–3,82%, в листі — до 6,30%. Це дає підставу до впровадження трави *астрагалу серпоплодого*, частково відокремленої від товстих стебел, як сировини якісної і більш доцільної у технологічному і економічному відношеннях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алания М.Д., Григоріева Б.Л. // Изв. АН ГССР. — Сер. биол. — 1980. — Т. 6, №2. — С. 138-140.
2. Алания М.Д., Кемертелидзе Э.П. Биологически активные вещества флоры Грузии. — Тбилиси, 1973. — С. 73-76.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
4. Куцик Г.В., Куцик Т.П., Сіра Л.М. // Вісник фармації. — 2005. — №2 (42). — С. 21-25.

5. Середа О.В., Середа Л.О., Куцик Г.В. // Хімія природних сполук: Матер. Всеукр. наук.-метод. конф. — Тернопіль, 2005. — С. 35.
6. Соколова Е.В., Васильченко Е.А., Любарцева Л.А. // Тез. докл. З съезда фармакологов УССР. — Винница, 1977. — С. 167-168.
7. Сулейманов Т.А. // Азерб. фармац. журн. — 2003. — №2. — С. 22-24.
8. Флора СССР. — М.-Л.: Ізд-во АН СССР. — 1946. — Т. XII. — 918 с.
9. European Pharmacopeia, 4 th ed. — Strasbourg, 2002. — 2416 p.
10. Flora Europaea. — Cambridge: Univ. Press, 1977. — Vol. 5. — P. 30-33.
11. Gendra R.F. Flora of the World. — Robert Hale. — London, 1994. — P. 75.
12. Harvey D. // Spectroscopic Methods of Analysis. — 2000. — Ch. 10. — P. 368-461.
13. Introduction to Microscale High-Performance Liquid Chromatography / Ed. D.Ishii. — VCH Publishers, 1988. — 240 p.
14. Mosyakin S.I., Fedorovichuk M.M. Vascular plants of Ukraine. A nomenclatural checklist. — K., 1999. — 345 p.
15. Pakalns D. Lexicon plantarum medicinalium polyglotum. — Riga, 2002. — P. 24-25.
16. Shulz H., Schuer M., Krumbilgel G. et al. // Forsch. Drug Res. — 1998. — №45. — S. 6.
17. Williams M.C., Stermitz F.R., Thomas R.D. // Ibid. — 1975. — Vol. 14, №10. — P. 2306-2308. 1-64.
18. WHO monographs on selected medicinal plants. — 1999. — Vol. 1. — P. 50-58.

УДК 615.322: 547.972

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТРАВЫ ASTRAGALUS FALCATUS LAM. СООБЩЕНІЕ 2

Л.А.Середа, А.В.Куцик, А.В.Середа, Л.М.Серая
Предложены методики стандартизации травы культивируемого *Astragalus falcatus* Lam.: идентификация методом ТСХ по робинину — основному компоненту суммы флавоноидов; количественное определение содержания суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии. Более предпочтительным представляется использование не листьев с цветками, а травы без толстых стеблей.

UDC 615.322: 547.972

THE STANDARDIZATIONS OF ASTRAGALUS FALCATUS LAM. HERB. REPORT 2

L.A.Sereda, A.V.Kutsik, A.V.Sereda, L.M.Seraya
The methods of standardizations for the aerial parts of the cultivated *Astragalus falcatus* Lam. have been offered. They are identification by the TLC in robinine, the main component of the total amount of flavonoids, and the quantitative determination of the flavonoids amount content by the differential spectrophotometry. The aerial parts of *Astragalus falcatus* L. without thick stems are more preferable to use than flowers with leaves.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

615.014.22:615.454.2:638.135:638.138.1

РОЗРОБКА СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЙ В З ПРОПОЛІСОМ ТА ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ПИЛКУ КВІТКОВОГО

О.І.Тихонов, О.В.Біліченко, В.П.Черненко

Національний фармацевтичний університет

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Робота присвячена розробці складу супозиторій в з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП) та ліпофільним екстрактом пилку квіткового (ЛЕПК). Експериментально вивчені реологічні властивості супозиторійних основ та супозиторій з ФГПП і ЛЕПК. Проведений термогравіметричний аналіз зразків супозиторійних основ та супозиторій між діючими речовинами та супозиторіальною основою.

Основним завданням фармацевтичної технології на сучасному етапі є пошук нових субстанцій та нових раціональних технологічних заходів, які забезпечують високу якість отриманих ліків з оптимальною терапевтичною ефективністю при мінімальній побічній дії [7-9].

Відомо, що однакові дози препаратів у лікарських формах, виготовлені на різних заводах, не завжди забезпечують еквівалентну лікувальну дію. Причиною цього є не різниця у хімічному складі діючих речовин, а використання різноманітних допоміжних речовин, технологічних заходів та обладнання у їх виробництві.

У супозиторіях, як і у всіх інших лікарських формах, на терапевтичну активність впливає розчинність діючих субстанцій, розмір їх молекул, пов'язаний зі здатністю проникнення через мембрани, величина часток і взаємодія лікарських речовин з основою та допоміжними речовинами. Вказані обставини стимулюють пошук оптимальних складів і методів приготування препаратів з метою підвищення їх ефективності [1-6].

Основними умовами дії лікарських речовин є їх вивільнення з лікарської форми, всмоктування через біологічні мембрани та транспортування до місця впливу з током крові, лімфи. Це залежить, в основному, від фізико-хімічних властивостей діючих речовин [10-13].

Доза ФГПП в супозиторіях вибрана у відповідності з результатами попередніх фармако-

логічних досліджень. Так, при вивчені репаративних, аналгезуючих властивостей ФГПП виражена активність проявляється у дозі 100 мг на одну свічку. Виявлена кількість субстанції має чіткий терапевтичний ефект без побічної дії, що доведено вивченням гострої та хронічної токсичності.

Крім того, для забезпечення більш високого фармакотерапевтичного ефекту супозиторій ми обрали також ще одну нову біологічно активну субстанцію природного походження — ліпофільний екстракт пилку квіткового (ЛЕПК), який за хімічним складом являє собою комплекс ліпопротеїнів, зокрема каротиноїдів (провітаміну А), токоферолів, насыщених та ненасичених жирних кислот, стеринів, терпенів, а висока репаративна андрогенна та протизапальна дія ЛЕПК дає можливість використання цієї субстанції для лікування різnobічних проктологічних та андрологічних, анabolічних захворювань.

Результатами скринінгових досліджень *in vivo* нами для подальшої розробки складу супозиторій комбінованої дії було обрано вміст цієї субстанції (ЛЕПК), який за методом Риболовлевої Ю.Р. для людини становить 1% (з урахуванням вмісту суми каротиноїдів), 25 мг на один супозиторій.

Відомо, що супозиторні лікарські форми являють собою композиції, які складаються з лікарських речовин, рівномірно розподілених в основі, котра є їх носієм. Аналіз джерел літератури щодо фармацевтичної практики вказує на застосування понад 100 основ для супозиторій [5].

Носії лікарських форм повинні відповісти ряду обґрунтovаних вимог. Тому при виготовленні лікарських речовин для ректального введення потрібно здійснювати індивідуальний підбір основи, яка забезпечуватиме не тільки зручність застосування, але й біодоступність субстанцій [5, 6].

Саме тому для приготування супозиторій нами були використані супозиторні основи двох типів:

Таблиця 1
Склад супозиторних основ

Компоненти	Кількість компонентів у основі, %											
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12
Саломас		95						90	95	90	95	95
Парафін							5	5		5		5
Віск емульсійний						5				5	5	
Моногліцерид дистильований						5		5	5			
Віск бджолиний		5	5									
ПЕО-1500				95	90							
ПЕО-400				5	10							
Твердий кондитерський жир	5		95			90	95					
Вітепсол Н-15	95											5

ті, що розплавляються у прямій кишці (гідрофобні): вітепсол Н-15, масло какао, твердий жир і т.п., і розчинні у слизі (гідрофільні): поліетилен-оксидна основа (ПЕО-400 і ПЕО-1500, взяті у співвідношенні 5:95).

Таким чином, метою дослідження стало вивчення структурно-механічних властивостей супозиторних мас і супозиторіїв з ФГПП та ЛЕПК, виготовлених на ліпофільних та гідрофільних основах класичними методами для подальшого обґрунтування оптимального складу носія.

Експериментальна частина

Склад композиції носіїв відображенено у табл. 1.

Як головні компоненти супозиторіїв на ліпофільних основах застосовували саломас (ТУ 18-17/22-77) і твердий кондитерський жир на основі

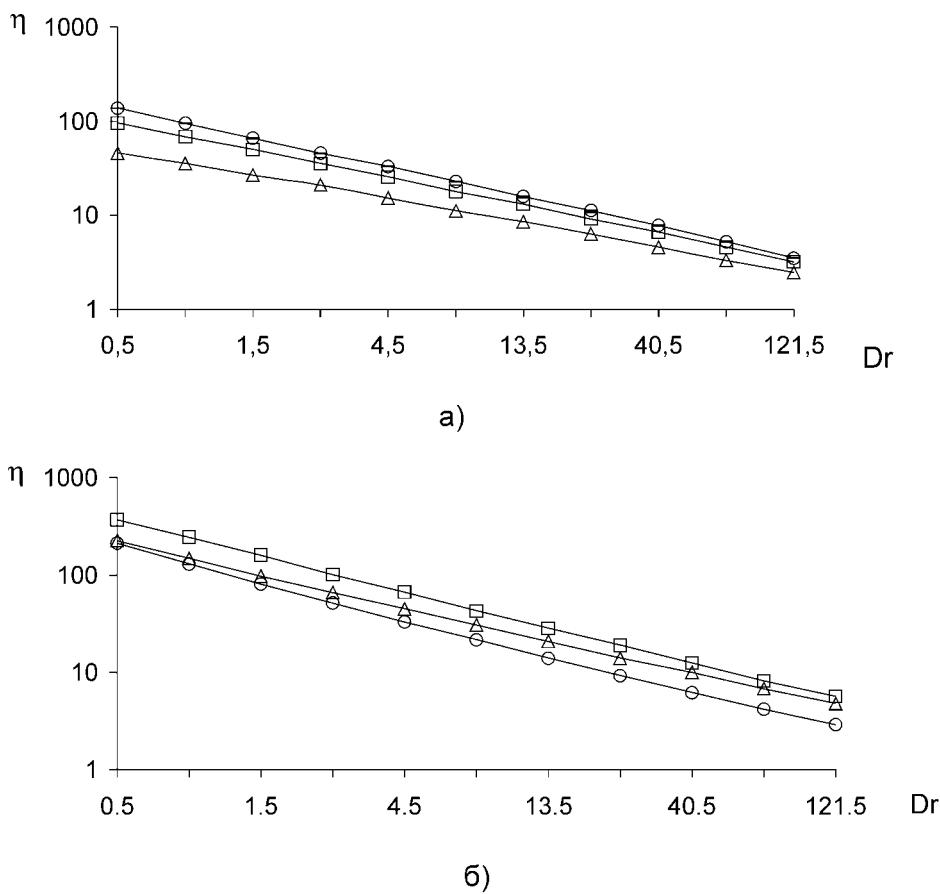
пластифікованого саломасу (ВФС 42-1117-86). Для виготовлення гідрофільних основ застосовували суміш із ПЕО-1500 та ПЕО-400. Всі носії одержували методами виливання (ДФУ, 2004, доп. №1, с. 245). Час повної деформації та розчинення (для гідрофільних супозиторіїв) відповідає вимогам ДФУ (2004, вид. 1, п. 2.9.3, с. 153).

Вивчення реологічних властивостей супозиторних мас проводили за допомогою ротаційного віскозиметра “Реотест-2” при двох температурних режимах: 37°C і 40°C. Дослідження здійснювали на експериментально підібраному циліндричному пристрої S₂.

Аналіз одержаних результатів реологічних властивостей вимірювань досліджуваних носіїв та супозиторних мас з ФГПП і ЛЕПК виявив, що

Таблиця 2
Ефективна в'язкість супозиторних мас з ФГПП і ЛЕПК

Швидкість зсуву Dr, c ⁻¹	Ефективна в'язкість (η), Па · с					
	композиція 2		композиція 8		композиція 9	
	температурні режими					
	37°C	40°C	37°C	40°C	37°C	40°C
0,5	212	104	370	119	225	46
0,9	130	79	251	82	158	38
1,5	83	54	164	51	110	30
2,7	53	37	101	30	71	23
4,5	34	25	66	21	50	17
8,1	22	15	42	15	36	11
13,5	14	10	28	10	24	8,2
24,3	9	8	18	7	18	6,1
40,5	6	7	12	6,5	12	4,02
72,9	5	5	8	4,2	8	3,8
121,5	3	3,2	6	3,5	4	2,8



○ — композиція №2; □ — композиція №8; △ — композиція №9

Рис. 1. Графіки залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву супозиторіїв з ФГПП і ЛЕКП при:
а) 37°C; б) 40°C у логарифмічному масштабі

введення останніх до їх складу суттєво не впливає на структурно-механічні властивості. Було також встановлено, що незалежно від цього в'язкість супозиторних мас характеризується залежністю від швидкості зсуву і температури.

В усіх досліджених композиціях відмічалося падіння ефективної в'язкості зі збільшенням швидкості зсуву. Але слід зазначити, що лише для складів №2, 8, 9 при низьких швидкостях зсуву спостерігається суттєве зниження ефективної в'язкості супозиторних мас (табл. 2), що може свідчити про легкість деформації відображеніх композицій.

Що стосується складу №8, то при швидкості зсуву від 0,5 до 2,7 s^{-1} при $t=37^\circ C$ в'язкість зменшується у 3,6 рази; для складу №2 — у 4,0 рази, для зразка №9 в тому ж інтервалі швидкості зсуву і температурному режимі зменшення становить 3,2 рази.

Залежність в'язкості від швидкості зсуву для супозиторних мас з введенням ФГПП і ЛЕКП при нормальній температурі людини і температурі технологічного процесу ($40^\circ C$) відображена на рис. 1, з якого видно, що криві протікання мають вигляд прямих ліній, а це характеризує їх як структуровані дисперсні системи, де відбувається рівно-

мірний розподіл біологічно активних речовин як на момент виготовлення, так і при застосуванні.

Таким чином, за визначенням ефективності в'язкості оптимальними супозиторними масами з ФГПП та ЛЕКП є композиції №2, 8, а найкращою — №9, яка і була нами обрана для наступних досліджень.

Як свідчать різноманітні технологічні розробки лікарських препаратів, між субстанціями та носіями не повинно бути взаємодії.

З метою визначення її відсутності був проведений термогравіметричний аналіз зразків супозиторної основи та супозиторіїв з уведеннями ФГПП і ЛЕКП.

Відомо, що кожна речовина має характерну термічну поведінку, яка залежить від хімічної будови, тому за допомогою їх термограм можна дослідити як склад індивідуальних сполук, так і багатоскладових систем. Термогравіметричний аналіз проводили на дериваторграфі Q-1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Ефдей з платино-платинородієвою термопарою, при нагріванні досліджуваних зразків у платинових тиглях від $18^\circ C$ до $700^\circ C$ на повітрі (ДФУ, доп. №1, п. 2.2.34, с. 19).

Швидкість нагрівання становила $20^\circ C$ за хвилину. Реєстрували криві, де: T — зміна темпера-

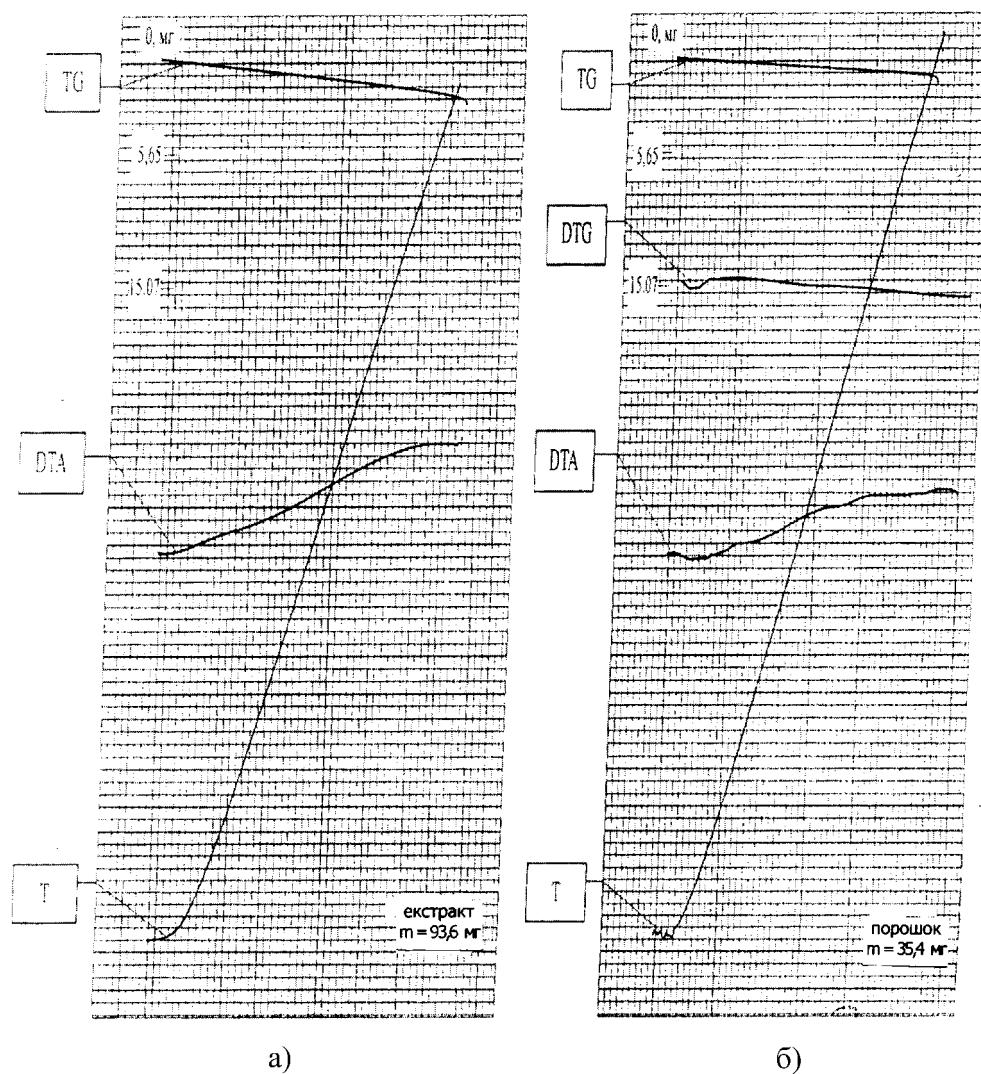


Рис. 2. Дериватограми: а) субстанція ЛЕПК (екстракт); б) субстанція ФГПП.

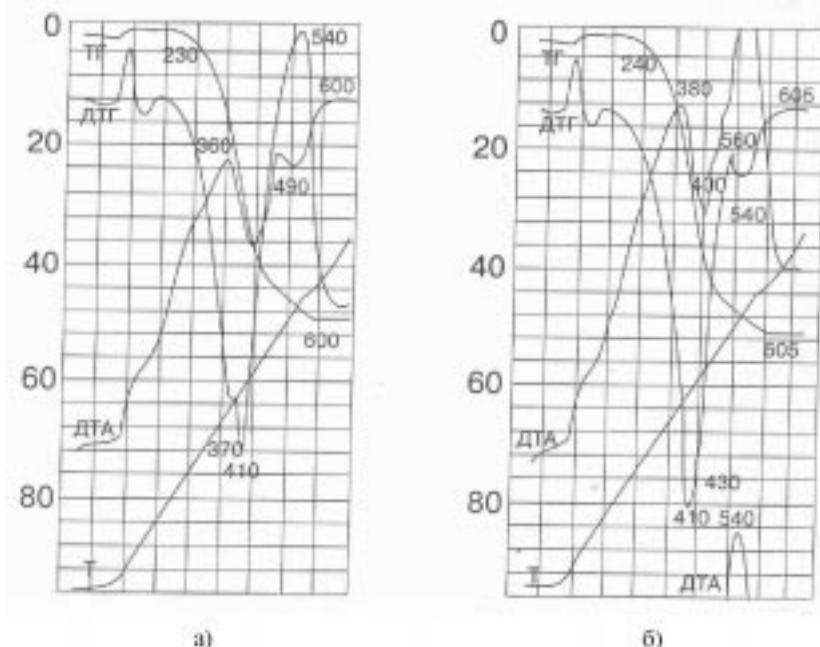


Рис. 3. Дериватограми: а) супозиторної основи; б) супозиторіїв ФГПП і ЛЕПК.

тури; ДТА — диференційна крива зміни теплових ефектів; ДТГ — диференційна крива зміни ваги; ТГ — крива зміни ваги. Дериватограми основи на супозиторії з ФГПП і ЛЕПК відображені на рис. 2, 3, з яких видно, що термічні ефекти розкладення носія та супозиторіїв з ФГПП і ЛЕПК, що вказують на руйнування зв'язків, мають схожий характер. Практично не відрізняються початок розкладання (230 та 240°C) і загальний вигляд зареєстрованих кривих, що свідчить про відсутність взаємодії між діючими речовинами та супозиторною основою.

Дериватограма супозиторіїв з ФГПП та ЛЕПК (рис. 3 (б)) показала повну ідентичність теплових ефектів окремих субстанцій, що свідчить про відсутність взаємодії між інгредієнтами і доводить, що вони є механічною сумішшю компонентів ректального лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

1. На основі вивчення реологічних властивостей супозиторійних мас виявлені їх оптимальні композиції.

2. Результатами термогравіметричного аналізу супозиторного носія та лікарського препарату з ФГПП та ЛЕПК підтверджено відсутність їх взаємодії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головкін В.О. // *Фармац. журн.* — 1979. — Т. 34, №2. — С. 20-23.
2. Козлова Н.Г., Замараєва Е.Е., Дранік Л.І. // *Фармація.* — 1992. — Т. 41, №6. — С. 80-83.
3. Мейнуоринг У. *Механизмы действия андрогенов.* — М.: Mир, 1979. — 223 с.
4. Тадевоци Т.С., Козарян И.А., Отцева Н.А. и др. // *Фармація.* — 1991. — Т. 40, №1. — С. 18-20.
5. Тенцова А.И., Киселева Г.С. // *Фармація.* — 1993. — Т. 42, №6. — С. 43-45.
6. Ясницький Б.Г., Оридорога В.А. // *Фармаком.* — 1992. — №2. — С. 200-201.
7. *Basic and Clinical Pharmacology* / Ed. by Bertman G.Kartzung, 8-th Ed. — San Francisco: Lange Medical Books, 2001. — 1217 p.
8. Battig P. // *Arzneimittel-Forsch.* — 1972. — №3. — Р. 603-605.
9. Bent H. Havsteen // *Pharmacol. and Therapeutics.* — 2002. — Vol. 96, №1. — Р. 167-202.
10. Brumfilt W., Hamilton-Miller J.M., Franklin I. // *I. Propolis. Microbias.* — 1990. — №62. — Р. 19-22.
11. Butera P., Czaja J.A. // *Physiol. and Behav.* — 1985. — Vol. 34, №2. — Р. 319-321.
12. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* / Ed. J.Swarbrick, J.C.Boyelan. — New-York, Dasel: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — Р. 2654-2668.
13. *European Pharmacopeia*, 4-th Ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.

УДК 615.014.22:615.454.2:638.135:638.138.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ С ПРОПОЛИСОМ И ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ПЫЛЬЦЫ ЦВЕТОЧНОЙ

А.И.Тихонов, О.В.Биличенко, В.П.Черненко

Работа посвящена разработке состава суппозиториев с фенольным гидрофобным препаратом прополиса (ФГПП) и липофильным экстрактом пыльцы цветочной (ЛЭПЦ). Экспериментально изучены реологические свойства суппозиторных основ и суппозиториев с ФГПП и ЛЭПЦ. Проведен термогравиметрический анализ образцов суппозиторных основ и суппозиториев между действующими веществами и суппозиторной основой.

UDC 615.014.22:615.454.2:638.135:638.138.1

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION FOR SUPPOSITORIES WITH PROPOLIS AND LYPOPHYLIC FLOWER DUST EXTRACT

A.I.Tikhonov, O.V.Bilichenko, V.P.Chernenko

The article is devoted to the development of the composition for suppositories with phenolic hydrophobic propolis drug (PHPD) and lipophytic flower dust extract (LFDE). The rheological properties of the suppository bases and suppositories with PHPD and LFDE have been experimentally studied. The thermogravimetric analysis of the samples of the suppository bases and suppositories between active substances and the suppository bases has been performed.

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г. Сербіним

УДК 615.451.16:615.453.1:615.07:615.322

ОДЕРЖАННЯ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ФІТОЗАСОБІВ ІЗ БРОККОЛІ СОРТУ ТОНУС

І.М.Владимирова, В.С.Кисличенко

Національний фармацевтичний університет

Одержано сухий екстракт 1:10 водний з трави брокколі методом дробної мацерації і таблетки з екстрактом брокколі методом вологої грануляції з подальшим пресуванням та нанесенням дражованого покриття. Визначений кількісний вміст основних груп БАР в одержаних субстанціях і встановлені параметри стандартизації згідно з вимогами ДФУ.

Наявність якісної лікарської рослинної сировини (ЛРС) суттєво впливає на фармацевтичний ринок будь-якої країни, який, у свою чергу, є одним з показників благополуччя населення, а також одним з чинників, що визначає тривалість життя. Роль ЛРС у вирішенні даної соціально-демографічної проблеми обумовлена значною часткою фітопрепаратів, які за даними спеціалістів різних країн складають від 30 до 70% загальної номенклатури лікарських засобів [1, 10].

Тому метою нашої роботи було одержання і стандартизація сухого екстракту 1:10 з трави брокколі (*Brassica oleracea L. var. italica Plenck* родини капустяних *Brassicaceae*) сорту Тонус та розробка і визначення параметрів стандартизації таблеток для розробки аналітичної нормативної документації (АНД), а також вивчення фармакологічної активності одержаних субстанцій.

Брокколі — цінний дієтичний продукт, який застосовують у дитячому харчуванні та геронтології. Наявність в її складі метіоніну і холіну перешкоджає накопиченню в організмі холестерину, поліпшує функцію печінки, запобігаючи її ожирінню, а також утворенню в крові речовин, що заважають відкладанню холестерину на стінках кровоносних судин [1, 3]. Майже повна відсутність у капусті пуринів робить її корисною в дієтичному харчуванні хворих на подагру і жовчнокам'яну хворобу. Сік, салати та інші страви з капусти брокколі показані при захворюванні серця і нирок (діуретична здатність завдяки підвищенному вмісту солей калію), при атеросклерозі (наявність пектинів, спроможних виводити з організму токсичні речовини і холестерин, а також клітковини, яка покращує моторну функцію ки-

шечника), при ожирінні (тарtronова кислота гальмує перетворення вуглеводів на жири і холестерин) [1]. Капусту брокколі застосовують як натуральний продукт для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишki, особливо тих, що викликані хелікобактерною інфекцією, стійкою до дії антибіотиків [6, 7, 8, 9, 12].

Сірковмісні сполуки, що спричиняють зниження випадків онкологічних захворювань, мають не тільки протипухлинні, але й кровотворні, заспокійливі, послаблюючі і жовчогінні властивості. Систематичне вживання брокколі виводить з організму людини солі важких металів. До складу глюкозинолатів входять прогойтрин і гойтрин; останній при нестачі йоду підвищує секреторну активність щитоподібної залози, перешкоджаючи тим самим розвитку зобної хвороби [1, 11].

Матеріали та методи

Сухий екстракт із трави капусти брокколі сорту Тонус одержували на базі ТОВ “Дослідний завод “ДНЦЛЗ”” методом дробної мацерації гарячою водою [4]. Отримали 3,1 кг сухого екстракту, вихід якого склав 31% від повітряно-сухої сировини.

Таблетки з екстрактом брокколі одержували методом вологої грануляції з подальшим пресуванням (діаметр пуансонів — 12 мм, маса ядра — 0,5 г). На одержані таблетки-ядра наносили дражоване покриття (нанесення цукрової оболонки) [6].

Визначення кількісного вмісту проводили у відповідності з методиками ДФ СРСР XI Т. 2 (аскорбінова кислота, гідроксикоричні кислоти, органічні кислоти, флавоноїди, полісахариди, пектинові речовини [2, 5]) та ДФ СРСР XI Т. 1 (сума окислювальних фенолів) [2]. Результати кількісного вмісту наведені у табл. 1.

Стандартизацію сухого екстракту проводили за параметрами: втрата в масі при висушуванні (ДФУ “Екстракти”, 2.2.32); важкі метали (ДФУ “Екстракти”, 2.4.8, метод А) [4].

Стандартизацію таблеток проводили за такими параметрами:

1. Однорідність вмісту (стаття ДФУ “Таблетки” п. 2.9.6. тест А).

Однорідність вмісту визначали за вмістом полісахаридів [2, 5] та суми окислювальних фенолів [2].

Таблиця 1

Визначення кількісного вмісту основних груп БАР у субстанціях брокколі, одержаних із сорту Тонус

Група БАР	Вміст БАР, %	
	сухий екстракт (1:10) водний, % (г)	таблетки брокколі, г
Флавоноїди	1,12±0,02 (0,003)	0,003±0,03
Сума окиснювальних фенолів	9,32±0,04 (0,023)	0,021±0,05
Аскорбінова кислота	1,02±0,02 (0,003)	0,003±0,02
Гідроксикоричні кислоти	4,98±0,01 (0,0125)	0,01±0,02
Органічні кислоти	9,89±0,03 (0,024)	0,018±0,03
Полісахариди	39,95±0,3 (0,1)	0,098±0,2
Пектинові речовини (гравіметричний метод)	23,10±0,2 (0,058)	0,058±0,02

2. Однорідність маси (стаття ДФУ “Таблетки” п. 2.9.5).

Визначення середньої маси таблетки наведено у табл. 2.

Середню масу таблетки в грамах розраховували за формулою:

$$m_{cep} = \frac{\sum x_i}{X_i},$$

де: Σx_i — сума мас 20-ти таблеток, г;

X_i — кількість таблеток;

M_{cep} — середня маса таблетки, г.

Максимальне відхилення (X) від середньої маси у відсотках розраховували за формулою:

$$X = \frac{X_{\max} - m_{cep}}{m_{cep}} \cdot 100\%,$$

де: X_{\max} — максимальне значення маси таблетки, г; m_{cep} — середня маса таблетки, г.

Мінімальне відхилення (X) від середньої маси у відсотках розраховували за формулою:

$$X = \frac{X_{\min} - m_{cep}}{m_{cep}} \cdot 100\%,$$

де: X_{\min} — мінімальне значення маси таблетки, г; m_{cep} — середня маса таблетки, г [4].

3. Розчинення (стаття ДФУ “Таблетки” “Тест “Розчинення для твердих дозованих форм”” (2.9.3-1)) [4].

Випробування проводили за визначенням кількісного вмісту гідроксикоричних кислот та органічних кислот.

3.1. Кількісний вміст гідроксикоричних кислот (X) у відсотках [2] розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 500 \cdot 50 \cdot 100}{E_{1cm}^{1\%} \cdot 100 \cdot 5 \cdot 5 \cdot 0,0125},$$

де: A — оптична густина розчину, що досліджується;

Таблиця 2

Визначення середньої маси таблетки

Xi	Маса таблетки	Xi	Маса таблетки
1	0,7292	11	0,7279
2	0,7293	12	0,7238
3	0,7138	13	0,7297
4	0,7141	14	0,7240
5	0,7434	15	0,7280
6	0,7175	16	0,6913
7	0,7354	17	0,7244
8	0,7095	18	0,6925
9	0,7308	19	0,7215
10	0,7136	20	0,7269

500 — загальний об’єм розчину у приладі, мл;

50 — об’єм мірної колби, мл;

E — показник поглинання хлорогенової кислоти, який складає 531;

5 — об’єм розчину для дослідження, мл;

5 — кількість таблеток, що досліджувались;

0,0125 — вміст гідроксикоричних кислот у таблетці, г.

3.2. Кількісний вміст органічних кислот (X) у відсотках [2] розраховували за формулою:

$$X = \frac{V \cdot 500 \cdot 100}{100 \cdot 5 \cdot 5 \cdot 0,025},$$

де: V — об’єм розчину гідроксиду натрію (0,1 М), витраченого на титрування, мл;

500 — загальний об’єм розчину у приладі, мл;

100 — об’єм мірної колби, мл;

5 — об’єм розчину для дослідження, мл;

5 — кількість таблеток, що досліджувались;

0,025 — вміст органічних кислот у таблетці, г.

Згідно з вимогами ДФУ препарат витримує випробування, якщо вміст у кожній його однодозовій одиниці перебуває в межах 85-115% від середнього вмісту.

4. Розпадання (стаття ДФУ “Таблетки” п. 2.9.1).

У якості рідкого середовища використовують воду. Прилад вмикають на 60 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан таблеток. Якщо не розпалася хоча б одна з шести таблеток, випробування повторюють на інших шести таблетках, замінивши воду у посудині на 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Випробування вважають успішними, якщо всі шість таблеток розпалися в кислому середовищі [4].

Результати та їх обговорення

Отриманий сухий екстракт 1:10 — це порошок коричневого кольору однорідного складу з характерним запахом і специфічним смаком. Добре розчинний у воді, мало розчинний в етиловому

спирті, не розчинний у хлороформі, етилацетаті, бутанолі, діетиловому ефірі.

Параметри стандартизації сухого екстракту включають: вологість — 3,99%, вміст важких металів <0,001%.

Параметри стандартизації таблеток:

1. *Однорідність вмісту.* Таблетки з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2% від маси таблетки мають витримувати випробування однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, якщо немає інших зазначені в окремій статті. Вміст полісахаридів у таблетці склав $0,098 \pm 0,2$ г, вміст органічних кислот — $0,018 \pm 0,03$ г.

2. *Однорідність маси.* Таблетки мають витримувати випробування однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Одержані наступні дані: середня маса таблетки — 0,7213 г; максимальне відхилення від середньої маси — 1,95%; мінімальне відхилення від середньої маси — 4,16%.

3. *Розчинення.* Випробування проводиться для підтвердження відповідного вивільнення діючих речовин. Згідно з вимогами ДФУ препарат витримує випробування, якщо вміст у кожній його однодозовій одиниці перебуває в межах 85-115% від середнього вмісту. Щодо результатів розчинення — вміст гідроксикоричних кислот склав 95,89-108,60%; вміст органічних кислот — 80,00-88,00%.

4. *Розпадання.* Таблетки, покриті оболонкою, мають витримувати випробування на розпадання таблеток: таблетки (шість штук) розпалися за 25 хв.

Одержані результати параметрів стандартизації екстракту і таблеток повністю відповідають вимогам ДФУ.

За результатами кількісного вмісту згідно з даними таблиці встановили, що кількісний вміст БАР у таблетках відповідає їх вмісту в екстракті. Це свідчить про високі технологічні якості та біодоступність таблеток.

ВИСНОВКИ

1. Методом дробної мацерації гарячою водою був одержаний сухий екстракт 1:10 з трави брокколі, визначені технологічні параметри та кількісний вміст БАР.

2. Методом вологої грануляції з подальшим пресуванням та нанесенням дражировочного покриття були одержані таблетки з вмістом сухого екстракту 0,25 г, визначені параметри стандартизації таблеток та кількісний вміст у них БАР.

3. Одержані субстанції витримали випробування згідно з вимогами ДФУ. Пропонується проводити стандартизацію для сухого екстракту 1:10 водного за вмістом полісахаридів та сумою окиснювальних фенолів; для таблеток — за вмістом полісахаридів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотских А.С. Капуста. — Х.: ФОЛИО, 2002. — 318 с.
2. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — Вып. 1. — 336 с.; Вып. 2. — 400 с.
3. Гринь В.П. // Дім, сад, город. — 2004. — №9. — С. 8.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2004. — 556 с.
5. Починок Х.Н. Методы биохимического анализа растений. — К.: Изд-во "Наукова думка", 1976. — 326 с.
6. Chen L.-T., Lin J.-T., Shyu R.-Y. et al. // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 4245-4251.
7. Francois F., Blaser M.J. // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 144. — P. 140-141.
8. Grunberger B., Wohrer S., Streubel B. et al. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 1370-1375.
9. Haas R., Burns B.P., Asahi M. // Current Opinion in Gastroenterol. — 2001. — Vol. 17 (Suppl. 1). — S. 1-5.
10. Sezik E. // J. of Ethnopharmacol. — 2001. — Vol. 75. — P. 95-115.
11. Spinks E.A., Stones K., Fenwick G.R. // Fette, Seifen, Anstrichm. — 1984. — Vol. 86. — P. 228-231.
12. Therapy in Stage IE High-Grade Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Stomach // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 4245-4251.

УДК 615.451.16:615.453.1:615.07:615.322

ПОЛУЧЕНІЕ И СТАНДАРТИЗАЦІЯ ФІТОПРЕПАРАТОВ ИЗ БРОККОЛІ СОРТА ТОНУС

И.Н.Владимирова, В.С.Кисличенко

Получены сухой экстракт 1:10 водный из травы брокколи методом дробной мацерации и таблетки с экстрактом брокколи методом влажной грануляции с дальнейшим прессованием и нанесением дражировочного покрытия. Определено количественное содержание основных групп БАВ в полученных субстанциях и установлены параметры стандартизации согласно с требованиями ГФУ.

UDC 615.451.16:615.453.1:615.07:615.322

OBTAINING AND STANDARDIZATION OF PHYTOREMEDICINES FROM BROCCOLI OF TONUS SORT

I.N.Vladimirova, V.S.Kislichenko

A dry aqueous extract 1:10 from the grass of broccoli by the fractional maceration method and tablets with the extract of broccoli by the wet granulation method with the further compressing and putting of dragee coating have been obtained. The quantitative content of the main BAS groups in the substances obtained has been determined and the standardization parameters have been found according to the State Ukrainian Pharmacopoeia requirements.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашнєвим

УДК 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ СТАДІЙ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ВПЛИВУ НА ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ВИРОБНИЦТВА СУБСТАНЦІЇ СИЛІБОРУ

Т.М.Зубченко, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведені експериментальні дослідження дали можливість визначення критичних точок та їх впливу на технологічний процес виробництва субстанції силібору. Визначені оптимальні параметри технологічного режиму і технологічне обладнання, що забезпечує ефективність комплексної переробки плодів розторопші плямистої. За визначеними критичними точками технологічного процесу розроблена технологічна схема виробництва субстанції силібору.

Отримані в ході попередніх фітохімічних досліджень дані [5] з систематизованого літературного матеріалу [4, 5, 6, 8, 10, 12-20] показали перспективність створення на основі плодів і знежиреної сировини розторопші плямистої вітчизняних гепатопротекторних препаратів, що дозволяє надалі визначити критичні стадії технологічного процесу виділення субстанції силібору. Основними керованими факторами, що впливають на швидкість і повноту вивільнення біологічно активних речовин (БАР), є ступінь здрібнювання, тип екстрагенту та його концентрація, співвідношення сировина — екстрагент, температурний режим екстракції, тривалість екстрагування і вміст у сировині жирних олій та ліпідів [5].

Метою даного дослідження є визначення критичних стадій та вивчення їх впливу на оптимальні параметри технологічного процесу при розробці нової більш раціональної технології одержання субстанції силібору з виключенням із технологічного процесу високотоксичних озоноруйнуючих розчинників — вуглецю чотирихлористого та метиленхлориду.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження був жмых плодів розторопші плямистої після відділення жирної олії.

При проведенні комплексу науково-дослідних робіт використовувалися прилади: спектрофотометр типу "Specord 200" (Німеччина), рідинний хроматограф "Agilent 1100" (США).

Визначення кількісного вмісту флаволігнанових сполук у спиртових екстрактах проводили

методом спектрофотометрії в перерахунку на силібінін стандарт [5]. УФ-спектри спиртового розчину в області від 240 до 300 нм мають максимум поглинання за довжиною хвилі (288 ± 2) нм і мінімум за довжиною хвилі (257 ± 3) нм, що аналогічно УФ-спектру силібініну стандарту. Для аналізу субстанції застосовували метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [11, 17] з використанням силібініну в якості зовнішнього стандарту.

Результати та їх обговорення

Відомо, що найбільш значний вплив на швидкість досягнення рівноваги в системі рослинна сировина — розчинник протягом екстракції має ступінь подрібнення сировини [3]. Необхідність здрібнювання сировини, що підлягає витягуванню, зумовлена прагненням полегшити проникнення екстрагенту в товщу матеріалу, який має клітинну структуру. Клітинні оболонки плодів товщі та грубіші, ніж у трави, коріння та ін., тому плоди потребують більш тонкого здрібнювання. При використанні як екстрагенту спирту етилового 80% виключається витягування гідрофільних речовин, які викликають збільшення об'єму та ущільнення рослинної сировини. Це переконує в необхідності тонкого подрібнення плодів розторопші. Оптимальний ступінь подрібнення був визначений при проведенні лабораторних робіт [5] (рис. 1). Вивчення впливу розмірів часток здрібнених плодів та жміху розторопші на повноту і швидкість екстракції показали, що найкращі результати одержані при подрібненні сировини до розміру часток 1-2 мм. Розглянуті методи подрібнення в залежності від промислового обладнання, що дають позитивні результати при одержанні сировини, подрібненої до розміру часток 1-2 мл:

- на бичевому млині типу КДУ-2 з діаметром отворів фракційної решітки 1,5-2 мм;
- на валковій дробарці з зазором між гладкими валками 1 мм, а потім на бичевому млині типу КДУ-2 з діаметром отворів фракційної решітки 2 мм;
- на валковій дробарці з мілко рифленими валками;

Таблиця 1

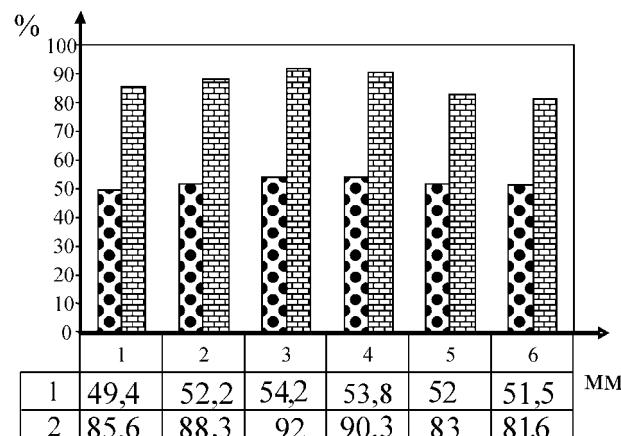
Технологічні параметри подрібнення сировини

Технологічні параметри подрібненої сировини	Плоди розторопші плямистої	Жмых плодів розторопші плямистої
Насипна щільність, г/см ³	0,47-0,51	0,52-0,56
Об'ємна щільність, г/см ³	0,98-1,03	1,05-1,1
Питома щільність сировини, г/см ³	1,53-1,55	1,6-1,65
Пористість, г/см ³	0,318-0,322	0,31-0,314
Порозність, г/см ³	0,309-0,312	0,301-0,304

- на дисковій дробарці з діаметром отворів сітки 1,5 мм;
- двоократне вальцовування на валковій дробарці з зазором між гладкими валками 1 мм.

При цьому враховувався час, витрачений на подрібнення сировини та вихід екстрактивних речовин при проведенні екстракції. Слід відмітити, що плоди розторопші з вмістом олії до 30% і жмых плодів розторопші з залишковим вмістом олії до 6% подрібнюються по-різному. Значний вміст олії в плодах розторопші при подрібненні спричиняє часті залипання решіток бичевої та дискової дробарок і низьку продуктивність подрібнення на названому устаткуванні. Кращі результати були одержані при двоократному вальцовуванні плодів розторопші на валковій дробарці з зазором між гладкими валками 1 мм. Для подрібнення жмыху плодів розторопші більш ефективним є подрібнення на бичевому млині типу КДУ-2 з діаметром отворів фракційної решітки 1,5-2 мм. Технологічні параметри подрібненої сировини до розміру часток 1-2 мм визначали за методиками [1]. Результати наведені в табл. 1.

Одержані результати підтверджують раціональність попередньої підготовки плодів розторопші плямистої до екстрагування шляхом механічного віджиму олії. Цей метод дозволяє виділити з пло-



■ 1 — сировина плодів розторопші

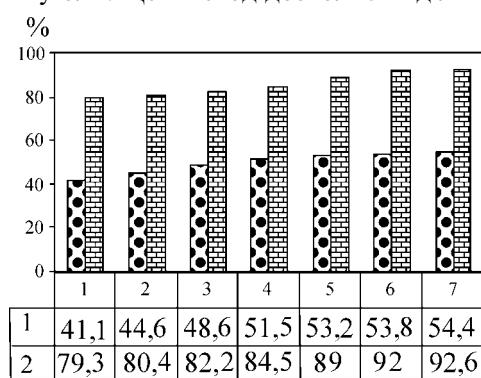
■ 2 — жмых плодів розторопші

Рис. 2. Вплив ступеня подрібнення сировини на повноту вивільнення суми флаволігнанів при екстракції 80% спиртом.

дів розторопші олію як біологічно активну добавку, проте не дає повного очищення від ліпідів. Здрібнений жмых плодів розторопші з залишковою кількістю олії (до 6%) екстрагували спиртом етиловим 80%.

Кращі результати вивільнення діючих речовин досягаються при проведенні екстрагування у реакторі в температурному режимі від 35°C до 45°C при перемішуванні за допомогою рамної мішалки зі швидкістю 60 об/хв протягом 3 год та настоюванні протягом 2 год. При цьому оптимальне співвідношення сировина — екстрагент є 1:3,5 (рис. 1, 2, 3) [5].

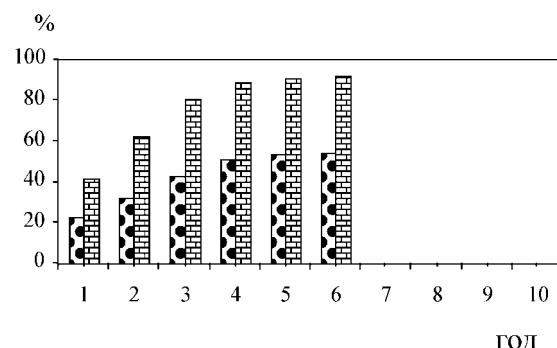
Залишки жирної олії та ліпідів добре розчиняються у 80% етиловому спирті і екстрагуються разом з сумою флаволігнанових сполук, тому виникає необхідність подальшого очищення (знежирення) водно-спиртової витяжки суми флаволігнанів. У попередній технології виробництва субстанції силібороу знежирення водно-спиртового екстракту проводили очищенням чотирихло-



■ 1 — сировина плодів розторопші

■ 2 — жмых плодів розторопші

Рис. 1. Вплив температури на повноту вивільнення суми флаволігнанів при екстракції 80% спиртом етиловим.



■ 1 — сировина плодів розторопші

■ 2 — жмых плодів розторопші

Рис. 3. Вплив часу екстракції на ступінь вивільнення суми флаволігнанів при екстракції 80% спиртом.

Таблиця 2

Вплив вмісту спирту у концентраті на виділення часток осаду суми флаволігнанів у процесі випарювання спиртового екстракту

Серія екстракту	Кількість 80% спиртового екстракту до випарювання, л	Частка концентрату від спиртового екстракту	Вміст спирту в концентраті, %	Опис концентрату після випарювань спиртового екстракту
10405	1,2	1/3	50	Розчин прозорий
20405	1,2	1/4	47	Розчин прозорий
30405	1,2	1/5	44	Розчин прозорий
40405	1,2	1/5,5	42	Наявність часток осаду (випадає при охолодженні)
50405	1,2	1/6	40	Значна кількість часток осаду випадає при випарюванні

ристим вуглецем, але його як токсичний та озонаруйнющий розчинник у рамках Постанови Кабінету Міністрів України за №256 від 04.03.2004 р. “Про затвердження програми припинення виробництва та використання озоноруйнуючих речовин на 2009-2030 рр.” заборонено використовувати в виробництві.

Для повного знежирення концентрату спиртового екстракту і одержання якісної субстанції очищеної суми флавонолігнанів проводили рідинну екстракцію ліпідів і жирних олій органічними розчинниками. Субстанція силібору легко розчинна у 70% спирті, практично нерозчинна у воді та органічних розчинниках (хлороформі, метиленхлориді, чотирихлористому вуглеці, бензині “Нефрас” та ін.). Зважаючи на те, що субстанція практично нерозчинна у воді, умовою якісного знежирення органічними розчинниками екстракту з вмістом спирту та ефективність розподілу фаз розчинів після змішування є достатній вміст води в екстракті. Однак при її випарюванні флаволігнанові сполуки випадають в осад при зниженні відсотка спирту в концентраті.

Визначення відсотка спирту етилового, достатнього для проведення операції очищення, проводили на зразках спиртового екстракту суми флаволігнанів, одержаного в промислових умовах. Спиртовий екстракт суми флаволігнанів розподілили на зразки, однакові за об’ємом та проводили випарювання у вакуум-випарному устаткуванні ВР-1 лабораторії служби наукових розробок ФК “Здоров’я” до концентрату у співвідношенні до 1/3; 1/4; 1/5; 1/5,5; 1/6 від об’єму зразка. Відсоток спирту етилового у концентраті після випарювання контролювали за методиками ДФУ [2]. Результати наведені в табл. 2.

Як видно, вміст спирту в концентраті спиртової витяжки, при якому флаволігнанові сполуки залишаються в розчині концентрату, становить від 50% до 44%. При зниженні вмісту спирту у концентраті до 42% випадають частки осаду суми флаволігнанів при його охолодженні. При зни-

женні вмісту спирту у концентраті до 40% випадає значна кількість часток осаду суми флаволігнанів у процесі випарювання. З огляду на вищевикладене можна зробити висновок, що оптимальним є режим випарювання 80% спиртового екстракту в співвідношенні до 1/5 (або до 20% від об’єму зібраного екстракту). При цьому одержують прозорий розчин концентрату суми флаволігнанів із вмістом спирту близько 44%.

Для встановлення умов очищення концентрату суми флаволігнанів були напрацьовані зразки концентрату із спиртового екстракту, одержаного в цехових умовах Фармацевтичної компанії “Здоров’я” з різних операцій екстракції жмиху плодів розторопші плямистої.

Після випарювання та охолодження до температури $25\pm5^{\circ}\text{C}$ концентрат піддавали очищенню знежирювачами. Серед органічних розчинників як знежирювачі добре відомі наступні: петролейний ефір, бензол, чотирихлористий вуглець, бензин, хлороформ, метиленхлорид та ін. Ми для проведення експерименту вибрали петролейний ефір, бензин “Нефрас”, хлористий метилен у порівнянні з використанням попередньо чотирихлористого вуглецю. Знежирення проводили в лабораторії служби наукових розробок. Спочатку визначили оптимальне співвідношення концентрату та розчинника. У пронумеровані дільниці лійки поміщали зразки підготовленого концентрату об’ємом до 0,2 л та додавали розчинники (петролейний ефір, бензин, метиленхлорид, чотирихлористий вуглець) у кількості 1/2; 1/3; 1/4 від об’єму концентрату і енергійно струшували протягом 20 хв. Для ефективного змішування і розділення шарів концентрату та знежирювача достатньо є кількість знежирювача у кількості 1/3 від об’єму концентрату. Продовжували вивчати вплив на якість знежирення кратності обробки досліджуваного концентрату. Після чіткого розділення шарів рідини знежирювач відділяли, а очищення продовжували, аналогічно описаному, до одержання майже безбарвного відпрацьованого розчинника. При цьо-

Таблиця 3

Основні показники якості субстанції силібору

Основні показники якості субстанції силібору		Результати аналізу				
		10405	20405	30405	40405	50405
якісні реакції	відмінність від флавонів	Слабке жовто-оранжеве забарвлення				
	флавоноїди	Рожеве або червоне забарвлення				
тонкошарова хроматографія	силібінін та силідіанін	На хроматограмі випробуваного розчину виявляється пляма на рівні плями СЗ силібіну R_f 0,8 і пляма з меншою величиною R_f 0,6 силідіанін				
сума діючих сполук методом СФ — в перерахунку на стандарт:	силідіанін, %	70,3	71,4	69,8	73,5	74,7
	силібінін, %	58,2	58,56	57,44	59,90	60,23
Сума силібініну та ізосилібініну методом ВЕРХ, %		24,95	25,02	24,3	25,1	25,7

му кожен раз знежирення проводили при енергійному струшуванні до насичення розчинника ліпідами та хлорофілами і залишали до чіткого розділення шарів. Розчинники після перших 2-х обробок, насичені хлорофілами та ліпідами, мають темно-зелений колір. Зона розділення шарів майже невидима. У результаті експерименту визначили, що з кожною наступною обробкою знежирювачем інтенсивність його забарвлення зменшується, швидкість чіткого розподілу шарів зростає. Підсумовуючи проведені експериментальні роботи, можна стверджувати, що для якісного очищення достатньо 4-х обробок знежирювачем.

Цю кількість очищень розчинником було підібрано експериментально і підтверджено якістю кінцевого продукту. Результати наведені в табл. 3.

Для розгляду, який із розчинників є більш ефективним знежирювачем та має кращі технологічні властивості, відпрацьовані витяжки органічних розчинників контролювали на вміст суми флаволігнанових сполук прямою спектрометрією. Відомо, що метиленхлорид зміщується зі спиртом у різних співвідношеннях, а тому при обробці спирто-водного концентрату метиленхлоридом окрім ліпідів і жирної олії витягається значна кількість флаволігнанових сполук. Петролейний ефір, бензин "Нефрас" і чотирихлористий вуглець повністю знежириють водно-спиртовий розчин суми флаволігнанів при чотирикратній обробці. Діючі речовини при цьому залишаються в розчині. Природа цих розчинників для знежирення водно-спиртового екстракту на кінцевий вихід флаволігнанів значно не впливає. З огляду на фізичні властивості розчинників, а саме температуру кипіння вважаємо за доцільне використання для знежирення концентрату розчину суми флаволігнанів — розчинник бензин "Нефрас" з температурою кипіння 90°C-110°C (табл. 3).

Доопрацьована технологія виробництва субстанції силібору полягає в наступному: жмых пло-

діврозторопші плямистої подрібнюють до розміру часток не більше 3 мм. Здрібнену сировину екстрагують 80% етиловим спиртом у реакторі з мішалкою двічі в температурному режимі від 35°C до 45°C при постійному перемішуванні протягом 3 год і додатковому настоюванні — 2 год. Співвідношення сировина — екстрагент при першому контакті фаз становить 1:3,5, на другу екстракцію подають екстрагент у кількості рівній кількості злитого екстракту. Одержані екстракти випарюють у вакуумі до концентрату з вмістом спирту від 47% до 42%, що становить 1/4-1/5 частину від об'єму екстракту. Водно-спиртовий концентрат (після охолодження та відстоювання) віddіляють від шару олії, потім обробляють бензином "Нефрас" у реакторі зі скла при перемішуванні із швидкістю 60 об/хв 4 рази. При цьому на кожну обробку беруть розчинник у кількості 30% від об'єму концентрату. Час знежирення становить 20 хв, відстоювання до чіткого розділення шарів рідин — 30 хв. Очищений від ліпідів (жирних речовин) концентрат частками випарюють у вакуум-циркуляційному апараті фірми "Simax" до повного видалення спирту етилового та появи в розчині смолистого залишку. Процес випарювання проводять при розрідженні в системі випарника 0,6-0,7 кгс/м². Тиск пари — 1,2 кгс/м². Випарений до води розчин з вмістом смолистого залишку залишають для охолодження. При цьому на дно ємності осідає смолистий осад, який віddіляють декантацією. Водний розчин передають на утилізацію, а осад суми флаволігнанів розчиняють у спирті етиловому 96% у співвідношенні 1:5 при нагріванні на водяній бані. Спиртовий розчин залишають для охолодження і відстоювання від водорозчинних супутніх домішок, фільтрують, випарюють у вакуумі, сушать у вакуумній сушильній шафі. Субстанцію силібору подрібнюють, просіюють, фасують та наносять маркування згідно з вимогами нормативної документації. Ви-

Таблиця 4

Технологічна схема виробництва субстанції "Силібор"

Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали	Виготовлення субстанції	Контроль у процесі виробництва
Жмых плодів розторопші плямистої	Стадія 1 Підготовка виробництва Подрібнення сировини Кормодробарка КДУ	Розмір часток, подрібненої сировини. Кількість, вміст ліпідів
Спирт 96 % Спирт-відгон	Стадія 2 Підготовка виробництва Приготування спирту 80 % Реактор, насос	Час перемішування, вміст спирту в екстрагенті
Жмых розторопші плямистої Спирт 80 %	Стадія 3 Екстракція жмыху розторопші плямистої Реактор з перемішуванням та підігрівом, збірники, насос	Кількість завантаженої сировини, екстрагенту; час перемішування, та настоювання; температура, екстракції, кількість зібраного екстракту
Жмых розторопші плямистої Спирт 80 %	Стадія 4 Випарювання екстракту вакуум-циркуляційний випарник, збірники	Температура випарювання, тиск пари, розрідження в системі випарника, кількість спирто-водного концентрату, вміст спирту
Спирто-водний концентрат Бензин «Нефрас»	Стадія 5 Очищення спирто-водного концентрату; реактор з мішалкою, збірники	Температура охолодження, час відстоювання, кількість очищень; співвідношення концентрат - розчинник
Очищений спирто - водний концентрат	Стадія 6 Випарювання очищеного спирто-водного концентрату; збірники, випарник вакуумний циркуляційний	Технологічний режим і температура випарювання, тиск пари, розрідження в системі випарника, кількість смолистого залишку
Смолистий залишок Спирт 96 %	Стадія 7 Очищення смолистого залишку, випарювання спиртового розчину; реактор з мішалкою, збірники, випарник вакуумний циркуляційний	Співвідношення смолистий залишок – розчинник, температура випарювання, тиск пари, розрідження в системі випарника, кількість смолистого залишку
Смолистий залишок суми флаволігнанів	Стадія 8 Сушка смолистого залишку суми флаволігнанів; вакуум-сушильна шафа	Температура сушки, тиск пари, розрідження в системі сушильної шафи
Субстанція силібору	Готова продукція	Контроль готової продукції

значені критичні точки внесені до технологічної схеми (табл. 4.)

ВИСНОВКИ

1. Експериментальні дослідження [4] з вивчення впливу умов екстракції на вивільнення суми флаволігнанових сполук дозволили визначити критичні точки виробництва субстанції силібору.

2. Обґрунтовані оптимальні умови проведення технологічного процесу одержання субстанції силібору із жміху плодів розторопші плямистої за

новою більш раціональною технологією з урахуванням визначених критичних точок виробництва.

3. Розроблена технологічна схема виробництва субстанції силібору з урахуванням вимог оптимального виробництва.

4. Отримані експериментальні дані дозволили обґрунтувати спосіб одержання субстанції силібору за новою технологією. За результатами досліджень отримано деклараційний патент України на винахід №45290 А від 15.03.2002 р. (Бюл. №3, 2002 р.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. — В 2-х т. — XI-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990.
2. Державна фармакопея України (Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”). — 1-е вид. — Х.: РІПЕГ, 2001. — С. 525-527.
3. Дьячок В.В. // Фармац. журн. — 1998. — №3. — С. 69-72.
4. Дьячок В.В. // Фармац. журн. — 2001. — №6. — С. 71-75.
5. Зубченко Т.М., Тихонов О.І., Скакун Н.М. // Вісник фармації. — 2006. — №3(47). — С. 10-14.
6. Мадаус Р., Герлер К., Мольс В. Способ получения силимариновой смеси // А.с. 1433391 (СССР), А 61 К 35 / 78, 23.10.88. — Бюл. №30.
7. Николов Н., Битев Ат., Андронова Е. // Год. Висш. Химикотехнол. Инст., София. — 1990. — Т. 30, №3. — С. 209-214.
8. Силадьи И., Терек Е., Штибер Д. Способ получения флавоноидов // А.с. 598544 (СССР), А 61 К 35/78, 15.03.78. — Бюл. №10.
9. Czech. Pharmacopoeia. — 1997. — Suppl. 1999. — 3 р.
10. Cade D., Cole E.T., Mayer J.-Ph., Wittwer F. // AstaPharm. Technol. — 1987. — Vol. 33, №2. — P. 97-100.
11. Deutsche Arzneibuch X. — 10. Ausgabe (DAB 10). — Stuttgart; Deutsche Apotheker Verlag. Monographie: *Cardui mariae fructus, Mariendistelfruechte*, 1998.
12. Pat. 0300282 EP, MKI⁴ A 61 K 7/48, 7/40, 9/06, 31/35. Compositions pharmaceutiques et cosmetiques contenant des complexes de flavonolignans avec des pospholipides / Bombardelli Ezio (It). — Filed: 7.07.88. Publ.: 25.01.89.
13. Pat. Wo 0113930 A1 France, IPC A 61 K 35/78. Utilisation dietetique des huiles de cynara cardunculus et de silibum marianum / Jean Julia (France). — №9902046. — Filed: 26.08.99. Publ.: 01.03.2001. — 11 p.
14. Peter A., Hansel R. // Tetrahedron Lett. — 1968. — №25. — P. 2911-2916.
15. Rizk A.M., Wassel G.M., Hammouna F.M. // UAR J. Chem. — 1970. — Vol. 13, №1. — P. 49-54.
16. Leng-Peschulov E., Strenge-Hesse A.Z. // Phytother. — 1991. — №12. — P. 162-174.
17. Shulz H.U., Schuer M., Krumbilgel G. et al. // Forsch. Drug Res. — 1995. — №45. — S. 61-64.
18. Varma P.N., Talwak S.K., Garg G.P. // Planta med. — 1980. — Vol. 38. — P. 377-383.
19. Wagner H., Horhammer L., Munster R. // Arzneim. Forsch. Drug Res. — 1968. — №18(6). — P. 688-696.
20. Wagner H., Diesel P., Selts M. // Forsch. Drug Res. — 1980. — №24. — P. 466-471.

УДК 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ СТАДИЙ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ СИЛИБОРА
Т.Н.Зубченко, А.И.Тихонов

Проведенные экспериментальные исследования позволили определить критические точки и их влияние на технологический процесс производства субстанции силібора. Определены оптимальные параметры технологического процесса, обеспечивающие эффективность комплексной переработки плодов расторопши пятнистой. По определенным критическим точкам технологического процесса разработана технологическая схема производства субстанции силібора.

UDC 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

DETERMINATION OF THE CRITICAL STAGES AND STUDY OF THEIR INFLUENCE ON THE TECHNOLOGICAL PROCESS OF THE SILIBOR SUBSTANCE PRODUCTION
T.N.Zubchenko, A.I.Tikhonov

The experimental research conducted allowed to determine the critical points and their influence on the technological process of the Silibor substance production. The optimum parameters of the technological process providing the effectiveness of the complex processing of Silybum marianum fruits have been determined. The technological scheme of the Silibor substance production has been developed by the certain critical points of the technological process.

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашнєвим

УДК 66.048

КОНЦЕНТРУВАННЯ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ КОКАРБОКСИЛАЗИ У МІКРОХВИЛЬОВОМУ ПОЛІ

В.І.Чуєшов, Н.О.Пінчукова, О.Ю.Волошко, О.І.Гринащук, О.В.Шишкін

Національний фармацевтичний університет
ДП “Завод хімічних реактивів”
ДНУ НТК “Інститут монокристалів”

Проведено дослідження вакуумного концентрування водних розчинів кокарбоксилази в мікрохвильовому полі. Показана ефективність застосування мікрохвильових технологій для випарювання водних розчинів.

Концентрування водних розчинів є досить енергоємним технологічним процесом, особливо якщо необхідно при цьому упарювати великі об'єми. У зв'язку з цим ведеться пошук нових технологій, що дозволяють знизити питомий внесок енерговитрат при проведенні процесу концентрування різних розчинів (як водних, так і неводних).

Одним із способів нагрівання речовин у різноманітному агрегатному стані є НХЧ-нагрів [7, 8]. Перевагою даного способу є, насамперед, високий ККД використання потужності НХЧ-генератора [2-4, 9, 10]. При НХЧ-нагріванні енергія рівномірно розподіляється по всьому об'єму резонатора, забезпечуючи при цьому рівномірне нагрівання всього розміщеного в ньому матеріалу. У випадку водних розчинів глибина проникання НХЧ-енергії визначається глибиною скін-шару, що, у свою чергу, є функцією діелектричної проникності розчинів.

Дослідження можливості застосування мікрохвильового поля для концентрування водних розчинів вивчалося на прикладі розчинів дифосфорного ефіру тіаміну (кокарбоксилази). Однією із стадій одержання кокарбоксилази є концентрування водного розчину (початкова концентрація порядку 0,4-0,5 мас. %), отриманого після поділу продуктів фосфорилювання на іонообмінних колонах [5]. Для подальшого використання розчину в технологічному циклі і виділення кокарбоксилази в кристалічному вигляді необхідно отримати розчин кокарбоксилази із вмістом порядку 17-20 мас. % [6]. У теперішній час процес концентрування полягає в упарюванні під вакуумом — $0,98\pm 1 \text{ кгс}/\text{см}^2$ при температурі не вище 30°C . Підвищення температури більше 30°C є недопустимим, оскільки вище за таку температуру відбувається процес гідролізу кокарбоксилази. У ре-

зультаті гідролізу утворюється монофосфорний ефір.

Кількість рідини з однієї операції одержання розчину кокарбоксилази складає біля 560 л. Вакуумне упарювання розчинів кокарбоксилази (ККБ) ведуть за наступною схемою [5]:

- I упарювання — з 560 л до 36 л ($c = 6\div 7\%$);
- проміжне підкислення соляною кислотою проводять до значення $\text{pH} \div 3,5$, при цьому об'єм збільшується до 38 л;
- просвітлення вугіллям та фільтрація;
- II упарювання — з 38 л до 14 л ($z = 17\div 18\%$).

Кінцевий упарений розчин має концентрацію $\sim 17\%$ і використовується для виділення ККБ г/х у кристалічному вигляді.

Промислова установка для вакуумного упарювання розчинів ККБ складається з випарних кубів місткістю 250 і 160 л, на кожному з яких установлена колонка, з'єднана з охолоджуваним розсолом змієвиковим спадним теплообмінником. Для підігріву розчинів при відкачці води як теплоносій використовується гаряча вода ($70\div 80^\circ\text{C}$), що циркулює по кожуху апарату. Нагрівання теплоносія здійснюється парою.

Недоліком використовувемого способу нагрівання за існуючою технологією є низький ККД використання пари, пов'язаний з поверхневим обігрівом апарату. Температурний градієнт спрямований від стінок апарату в об'єм розчину. Втрати тепла при цьому значні. Так, ККД використання газу, що витрачається на паротворення з урахуванням теплових втрат при обігріві апаратів, складає $\sim 10\%$.

Методика концентрування

Дослідження процесу концентрування водних розчинів у мікрохвильовому полі проводили на установці, зображеній на рисунку.

Водний розчин ККБ об'ємом 1-12 л, відібраний з технологічної операції одержання, з концентрацією 0,4-0,5 мас. % заливають у ємність (4) і поміщають у камеру (1).

Величина НХЧ-потужності, що вводиться, складала $\sim 300 \text{ Вт}$ у стаціонарному режимі для підтрим-

Таблиця 1

Основні параметри вакуумного НХЧ-упарювання розчинів кокарбоксилази

Параметр	Дослід №1	Дослід №2	Дослід №3
Об'єм вихідного розчину, мл	960	970	12000
Початкова концентрація ККБ в розчині, мас.%	0,4	0,4	0,5
Кінцевий об'єм розчину, мл	20	22	300
Кінцева концентрація ККБ в розчині, мас.%	19	17,6	20
Загальний об'єм випареної води, мл	940	948	11700
Загальна тривалість процесу випарювання, год	6,3	4	14
ВЧ-потужність, що вводиться, Вт	300	250	500
Час впливу НХЧ, год	4	3,8	13
Час відкачки без НХЧ, год	2,3	0,2	1

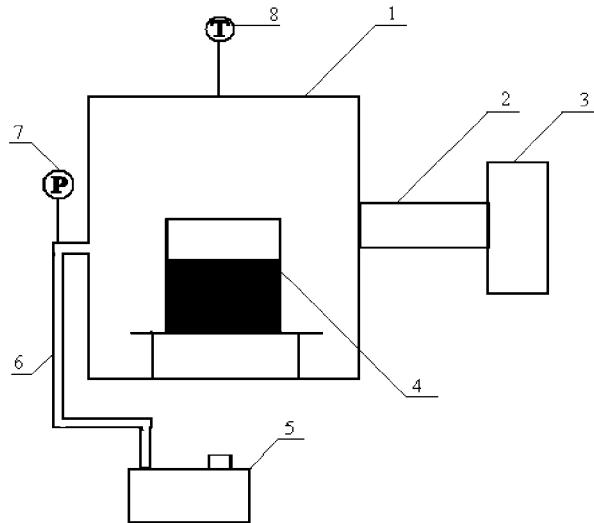


Рис. Схема лабораторної установки: 1 — резонатор; 2 — хвилевід; 3 — НХЧ-генератор; 4 — емність з досліджуваним розчином; 5 — водокільцевий насос; 6 — вакуумна система; 7 — датчик тиску; 8 — пірометр.

ки температури випарювання при даному тиску і контролювалася за показниками пірометра (8). Відкачка проводилася водокільцевим насосом (5) по вакуумній магістралі (6). Тиск у камері контролювався за показниками манометра (7).

Концентрування розчину здійснювали при тиску $-0,96 \text{ кгс}/\text{см}^2$ та робочій температурі розчину не вище 30°C .

Після проведення концентрування водного розчину виділяли ККБ з розчину та аналізували отриманий препарат на відповідність вимогам АНД [3].

Результати та їх обговорення

Результати проведення вакуумного концентрування водних розчинів ККБ у мікрохвильовому полі і результати аналізу представлені в табл. 1 та 2.

Як видно з результатів аналізу готового продукту в дослідах 1-3, ККБ гідрохлорид, отриманий шляхом вакуумного НХЧ-упарювання розчинів ККБ, нічим не поступається по якості продукту, отриманому за використовуваною у теперішній час технологічною схемою. Таким чином, можна

Таблиця 2

Результати аналізу кокарбоксилази гідрохлориду в порівнянні з промисловою операцією

Показник	Вимоги АНД [1]	Дослід №1	Дослід №2	Дослід №3	Промислова операція
Опис	Білий чи майже білий кристалічний або дрібнокристалічний порошок з слабким специфічним запахом	Майже білий	Майже білий	Білий	Білий
Прозорість розчину	Розчин 0,25 г препарату в 10 мл води має бути прозорим	< еталон I	< еталон I	< еталон I	< еталон I
Кольоровість розчину	Розчин 0,25 г препарату в 10 мл води має бути не інтенсивнішим за еталон Y ₇	< Y ₇	< Y ₇	< Y ₇	< Y ₇
Температура плавлення з розкладанням, °C	Від 230 до 240	236	236,5	-	-
Втрати в масі при висушуванні	Не більше 0,8	0,36	0,57	0,45	0,24
Кількісний вміст C ₁₂ H ₁₉ CIN ₄ O ₇ P ₂ S%	Від 98,5 до 101,0 у перерахунку на суху речовину	99,8	100,1	99,8	99,8
Фосфат-іон	У перерахунку на суху речовину не більше 0,6%	0,2	0,2	0,2	0,3

зробити висновок про можливість застосування вакуумної НХЧ-технології до процесів випарювання розчинів від дуже розведених (0,4-0,5 мас. %) до концентрованих (17-20 мас. %).

Інтенсивність процесу випарювання води досить легко контролюється регулюванням потужності, що вводиться у НХЧ-резонатор.

На швидкість випарювання впливають два фактори: швидкість пароутворення води і швидкість її відкачки насосом. Об'єм пари, що утворюється при будь-якому тиску (з врахуванням того, що 1 Моль речовини в газоподібному стані займає 22,4 л при нормальних умовах), можна визначити за формулою:

$$V_{\text{пару}} = 22,4 \cdot 10^{-3} \cdot \frac{m_{\text{води}} \cdot P_1}{M \cdot P_2}, \quad (1)$$

де: $V_{\text{пару}}$ — об'єм пари, що утвориться, м^3 ;
 $m_{\text{води}}$ — маса води, що випаровується, г;
 M — молярна вага води ($M=18$);
 P_1 — атмосферний тиск (760 мм рт.ст.);
 P_2 — тиск, при якому відбувається процес випарювання, мм рт.ст.

Тоді об'єм пари, що утвориться, складатиме:

$$V_{\text{пару}} \approx 0,946 \cdot \frac{m_{\text{води}}}{P_2}.$$

Отже, об'єм пари, що утвориться, буде залежати від тиску, при якому відбувається випарювання розчину: чим більший тиск P_2 , тим менший об'єм пари утвориться.

Необхідну швидкість відкачки насосом можна визначити за формулою:

$$v = \frac{V_{\text{пару}}}{\tau \cdot 60}, \quad (2)$$

де: v — швидкість відкачки, $\text{м}^3/\text{хв}$;
 τ — необхідна тривалість проведення процесу випарювання, год.

Тому для інтенсифікації процесу випарювання необхідно використовувати насоси з високою продуктивністю.

ВИСНОВОК

Таким чином, можна застосовувати мікрохвильову енергію для концентрування водних розчинів, що дозволить скоротити час на проведення процесу випарювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. АНД кокарбоксилази гідрохлорид РП № UA/2087/01/01.
2. Архангельский Ю.С., Девяткин И.И. Сверхвысокочастотные нагревательные установки для интенсификации технологических процессов. — Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1983. — 140 с.
3. Бердоносов С.С. // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7, №1. — С. 32-38.
4. Диденко А.Н., Зверев Б.В. СВЧ-энергетика. — М.: Наука, 2000. — 265 с.
5. Технологичний регламент на виробництво розчину кокарбоксилази ТР 24-00205096-051-2005.
6. Технологичний регламент на виробництво кокарбоксилази гідрохлориду ТР 64-00205096-031-2002.
7. Copson D.A. *Microwave heating*. — 2nd Ed. — Westport, Connecticut, AVI Publishing Co., USA, 1975. — 174 p.
8. Oliver C. Kappe // *Angew. Chem. Int. Ed.* — 2004. — Vol. 43. — P. 6250-6284.
9. Okress C. *Microwave power engineering*. — New York and London, 1968. — Vol. 3. — P. 159-182.
10. Okress C. *Microwave power engineering*. — New York and London, 1968. — Vol. 2. — P. 240.
11. Voloshko A.Yu., Grinev B.V., Goriletski V.I. et al. // *Functional Materials*. — 2004. — Vol. 11, №3. — P. 571-574.

УДК 66.048

КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ КОКАРБОКСИЛАЗЫ В МИКРОВОЛНОВОМ ПОЛЕ

В.И.Чуешов, Н.А.Пинчукова, А.Ю.Волошко, А.И.Гринашчук, О.В.Шишкін

Проведены исследования вакуумного концентрирования водных растворов кокарбоксилазы в микроволновом поле. Показана эффективность применения микроволновых технологий для упаривания водных растворов.

UDC 66.048

THE MICROWAVE CONCENTRATION OF COCARBOXYLAZE WATER SOLUTIONS

V.I.Chuyeshov, N.A.Pinchukova, A.Yu.Voloshko, A.I.Grynnashchuk, O.V.Shishkin

The research of the vacuum concentration of aqueous solutions of cocarboxylase in the microwave area has been carried out. The efficiency of the microwave technologies application for aqueous solutions evaporation has been shown.

Рекомендована д.ф.н., професором В.М. Толочком

УДК 615.451.014:615.015.32:616-009:615.322:549

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПОТЕНЦІЙ КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

О.О. Гайдукова, С.О. Тихонова

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Проведено аналіз симптомів захворювання і патогенезів гомеопатичних монопрепаратів, які застосовуються для лікування синдрому хронічної втоми. Відібрані гомеопатичні лікарські засоби, які використовуються для терапії даної патології. Перевірено наявність сировинної бази і нормативної документації на діючі речовини для нового комплексного гомеопатичного препарату. Вивчені стан вітчизняного та зарубіжного ринків гомеопатичних препаратів для лікування цього захворювання. На підставі вивчених теоретичних та емпіричних даних науково обґрунтовано склад нового комплексного гомеопатичного препарату для лікування синдрому хронічної втоми та визначені оптимальні потенції діючих речовин.

Практика показує, що на теперішній час таке захворювання як синдром хронічної втоми (СХВ) є не тимчасовим явищем, а серйозною проблемою у всьому світі, до якої треба відноситися з належною увагою. Відчуття глибокої втоми у поєднанні з численними системними і нейропсихічними проявами може на роки порушити життєву активність людини і призвести до погіршення якості життя.

Медикаментозне лікування СХВ комплексне, воно включає використання різних груп лікарських препаратів, багато з яких проявляють ряд побічних ефектів і тільки деякі з них полегшують самопочуття хворих [4, 5, 13]. Тому при фармакотерапії цього захворювання лікарі звертають увагу на гомеопатичні лікарські засоби (ГомЛЗ), які мають ряд переваг перед алопатичними препаратами [5, 8, 11]. Великий інтерес у цьому сенсі представляють комплексні ГомЛЗ, які широко використовуються у всьому світі протягом останніх 150 років, росте їх популярність і в Україні [3, 8, 9, 11].

Слід відмітити, що комплексна гомеопатія в порівнянні з класичною є більш легкою терапевтичною системою, так як у ній використовуються загальноприйняті медичні терміни, а найголов-

ніше те, що ставиться не гомеопатичний діагноз, а звичайний клінічний діагноз захворювання. Комплексні гомеопатичні препарати мають чіткі, зрозумілі для кожного показання до застосування, тому їх можуть призначати не тільки лікарі-гомеопати, а й лікарі-алопати. Вони служать своєрідним містком між гомеопатичними та алопатичними ліками. В цілому комплексні ГомЛЗ не орієнтовані на дотримання принципу подібності, але дія кожного компоненту базується, як правило, на подібній симптоматичній дії (перший головний принцип гомеопатії). При використанні комплексного гомеопатичного препарату пропонується не рецепт індивідуального лікування, а можливість ефективної терапії без побічної дії найбільш розповсюджених захворювань. Комбінація підбирається так, щоб окремі компоненти лікарського засобу були направлені на конкретне захворювання і оптимально доповнювали або посилювали дію одне одного. Комплексні гомеопатичні препарати можуть використовуватися як самостійно, так і в поєднанні з іншими препаратами і крім того вони дозволяють знізити дози сильнодіючих алопатичних ліків та зменшити вартість курсу лікування [3, 8, 9, 10, 12]. Тому терапія з використанням комплексних ГомЛЗ є перспективним напрямком сучасної медицини.

Для лікування СХВ лікарі використовують комплексні гомеопатичні препарати фірми "Хеель ГмбХ" (Германія), які мають широкий спектр фармакологічної дії, завдяки якому вони є альтернативними ліками при терапії багатьох захворювань, у тому числі і СХВ. Це такі препарати як "Коензим композитум", "Дискус композитум", "Убіхіон композитум", "Енгістол", "Ехінацея композитум" та інші. На вітчизняному ринку є комплексний гомеопатичний препарат "Стрес-гран" (ЗАТ "Національний гомеопатичний союз"), який нормалізує стан після стресу, втоми, виснаження, тому цей лікарський засіб теж використовується для полегшення загального стану організму при СХВ.

Таблиця 1

Характеристика гомеопатичних монопрепаратів

Монопрепарат	Застосування
Acidum phosphoricum (Кислота фосфорна)	Загальна слабкість, виснаження, послаблення пам'яті, сонливість, депресія, головний біль, хвороби кісток, міальгії, артраплії, лихоманка, кашель з хрипотою і лоскотанням у горяні, діабет, пронос, раннє випадання і посивіння волосся
Arsenicum album (Білий арсен)	Виснаження, сильна слабкість, втома, погіршення пам'яті, безсоння, неврастенія, м'язовий біль, неврити, мігрень, запаморочення, запальні захворювання серця і легенів, лихоманка, охриплість, кропив'янка, екзема, нефрит
Nux vomica (Чилібуха, блювотний горіх)	Дратівливість, втома через нестачу сну, напруга в м'язах, судоми, болі в кінцівках, лихоманка, риніт, мігрень, запаморочення, захворювання печінки
Lycopodium (Плаун булавоподібний)	Неспокій, депресія, послаблення розумових здібностей, фізична слабкість, виснаження, головний, м'язовий біль, судоми, біль у суглобах, запалення горла, хронічний бронхіт
Lachesis (Ляхезис мутус — змія)	Депресія, погіршення пам'яті, труднощі при концентрації уваги, дратівливість, запаморочення, денна сонливість, лихоманка, запалення горла, хворобливість та припухлість залоз
Bryonia (Переступень дводомний)	Втома, депресія, нервове виснаження, безсоння, міалгії, артраплії, збільшення лімфатичних вузлів, головний біль, сухий кашель
Belladonnae (Беладонна — красавка)	Гостре і місцеве запалення, біль у м'язах, суглобах та горлі, лихоманка, хворобливість та припухлість залоз, неспокій, погіршення пам'яті, головний біль, хорея, епілепсія
Pulsatilla (Простріл або Сон-трава)	Істерія, невралгія, мігрень, психічна травма, гіпотензія, головний біль, лихоманка, хворобливість та припухлість залоз, біль у м'язах та суглобах, хронічний отит і риніт, гастродуоденіт
Gelsemium (Гелземіум вічнозелений)	Загальна слабкість, запаморочення, неврастенія, відсутність концентрації уваги, бажання спокою, самоти, перевтома, психічний стрес, запалення горла і слизових оболонок, лихоманка, сонливість
Echinacea (Ехінацея)	Гнійні запальні процеси, сепсис, укуси змій і інших тварин, отруєння тваринними і рослинними токсинами, періодична лихоманка, відчуття втоми, астенії, тривалі тупі болі в кінцівках, імунодефіцитні стани
Sulphur (Сірка)	Збудження, після якого йде нервове виснаження, послаблення мислення, пам'яті, запаморочення, головний біль, болі в м'язах, суглобах, серцебиття, лихоманка, озноб, жар, піт, катари горяні і бронхів, напади кашлю
Aconitum (Борець отруйний)	Гостре запалення з неспокоєм, збудженням, тугою і страхом смерті, головний біль, лихоманка, біль у грудях, що тисне, стягуючий біль за грудиною. Наслідки сильного, раптового фізичного або емоційного стресу, переляку, загрози близької смерті

За кордоном розроблені комплексні ГомЛЗ саме для лікування СХВ. Це такі препарати: "Берталіс" ("Едас-155", "Едас-995") (ЗАТ "Міжнародний концерн Едас", Росія), "Імуніум-клінік" (ВАТ "Фітасинтекс", Росія), "Герантол" та "Гінкго-акорд" (ТОВ "Гутта", Росія) [5, 9]. На жаль, ці препарати зараз не зареєстровані в Україні.

Підсумовуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що на теперішній день на українському ринку немає комплексних гомеопатичних препаратів для лікування СХВ. У зв'язку з цим актуальним питанням є розробка такого лікарського засобу.

При складанні рецептур комплексних ГомЛЗ ряд авторів рекомендує дотримуватися наступних положень:

- Комплексні ГомЛЗ створюються на базі добре вивчених і перевіреніх на протязі десятиліть гомеопатичних ліків.
- Із патогенезів гомеопатичних засобів вибираються найбільш стабільні та виражені ознаки, які спостерігаються в більшості випадків.
- Враховується специфічність дії кожного компоненту і тропність до певного органу чи системи.

- Поєднуються ліки, головна дія яких розповсюджується не на один і той же, а на різні органи і тканини.
- Поєднуються ліки, що діють по-різному на одні і ті ж органи і тканини.
- Не поєднуються лікарські речовини, патогенетична картина яких дуже близька [8, 10, 11, 12].

Таким чином, при складанні рецептури комплексних ГомЛЗ повинен визначатися чіткий алгоритм показань, який дозволить грамотно призначати лікування, що максимально наблизить до одержання об'єктивної картини хвороби з точки зору клінічної медицини. Це дозволить призначати комплекс з урахуванням наявності у хвого стандартного набору симптомів певного захворювання.

Беручи до уваги вищесказане, при розробці складу комплексного ГомЛЗ для лікування СХВ ми спочатку проаналізували шляхом аналітичного порівняння комплекс симптомів хвого з лікарськими патогенезами гомеопатичних препаратів за допомогою реперторіуму по спеціальній методиці, розробленій Boenninghausen і Kent (репертори-

Таблиця 2

Нормативна документація та сировинна база на ГомЛЗ

Сировина	Керівництво В.Швабе	Німецька гомеопатична фармакопея (GHP)	ДФ VII	ДФ VIII	ДФ IX	ДФ X	Європейська фармакопея	Наказ МОЗ РБ №56	Наказ МОЗ РФ №335	Наказ МОЗ УРСР №165 від 03.08.89	Міжнародна фармакопея	The National Formulary, 6th edition 1936	British Pharmaceutical codex 1959	Сировинна база
Lycopodium	+	+		+	+	+		+	+	+		+	+	+
Arsenicum album	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nux vomica	+	+		+				+	+	+		+	+	+/-
Aconitum	+	+	+	+				+	+	+				+
Acidum phosphoricum	+	+		+			+	+	+	+	+	+	+	+
Echinacea	+	+						+	+	+		+		+
Lachesis	+	+						+	+	+				-
Bryonia	+	+						+	+	+		+	+	+/-
Belladonnae	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+		+
Pulsatilla	+	+						+	+	+		+		+/-
Gelsemium	+	+						+	+	+		+	+	+/-
Sulphur	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+/- — сировинна база в Україні недостатня, сировина імпортується.

зация) [1, 2, 3]. При реперторизації з великої кількості симптомів, характерних для захворювання, нами були обрані окремі, які розташовувалися по порядку в залежності від точності і значущості, а потім порівнювалися з відповідними рубриками реперторіуму. Для економії часу ми використовували комп’ютер. Симптоми відбиралися таким чином, щоб можна було виключити неспецифічні, мало суттєві деталі, які не характеризують ні хворого, ні лікарські засоби. При цьому ми керувалися критеріями для діагностики СХВ, опублікованими в 1988, 1991, 1992 і 1994 рр. Центром по контролю захворювань (США) [12]. Після проведені реперторизації ми порівняли типові скарги пацієнтів, які страждають на СХВ, з патогенезами гомеопатичних засобів, які наведені в *Materia medica* [1]. Компоненти для комплексного ГомЛЗ були відібрані так, щоб симптом або показник, характерний для монопрепарату, був достатньо сильним для обґрунтування його застосування більшістю людей, у яких він спостерігається. Враховуючи все вищепередне, а також те, що одна речовина в гомеопатії чинить комплексну дію на весь організм, нами були виділені декілька ГомЛЗ, які можуть використовуватися для лікування СХВ. У табл. 1 ми наводимо коротку характеристику засобів, відібраних для складання комплексу.

З табл. 1 видно, що при терапії СХВ лікарі-гомеопати використовують різноманітні гомеопатичні лікарські засоби рослинного, тваринного і мінерального походження.

Наступним етапом наших досліджень був аналіз і оцінка сировинної бази, а також наявність нормативної документації на ГомЛЗ, відібраних для складання комплексного препарату в Україні і за кордоном (табл. 2).

З табл. 2 видно, що всі види сировини давно використовуються гомеопатами в різних країнах світу і включені до Німецької гомеопатичної фармакопеї (GHP), “Керівництва В.Швабе”, номенклатури України, Росії, Білорусії, в Державні фармакопеї та інші нормативні документи. Враховуючи те, що для приготування матричних настоек і розведень потрібна мала кількість речовини, то сировинна база буде достатньою. Багато видів рослинної сировини ростуть або культивуються в Україні, мінеральні речовини постачаються хімічною промисловістю. Сировинна база поповнюється також за рахунок інших країн світу. Але ввезення з-за кордону і стандартизація сировини в Україні вплине на вартість лікарського засобу, що буде економічно невигідно при виготовленні і реалізації препарату. Слід зазначити, що сировина, яка в Україні є неофіцинальною (*Gelsemium*,

Таблиця 3

Порівняльна характеристика складу комплексних гомеопатичних препаратів для лікування СХВ

Гомеопатичні препарати	Компоненти																
	Berberis	Inula	Thuya	Echinacea	Cimicifuga	Sepia	Lycopodium	Aurum metallicum	Acidum phosphoricum	Hinimum arsenicosum	Zincum valerianicum	Hepar sulfur	Chamomilla	Uva urs	Apilac	Carbo vegetabilis	Ginkgo biloba
Берталіс (Едас-155) (Едас-995) (Едас, Москва)	C3	C3	C3	C3	C6	C6	C6		D6 D12 D30	D6 D12 D30	D6 D12 D30	D6	D12				Aurum iodatum C6, Digitalis C6
Імуніум-клінік (Фітасинтекс, Москва)																	Stanum metallicum D30
Герантол (ТОВ "Гутта", П'ятигорськ)							C12						C6	C6	C6	C6	
Гінкго-акорд (ТОВ "Гутта", П'ятигорськ)																	D3 C6 C30 C200

Pulsatilla, Bryonia, Lachesis), вимагає розробки додаткової нормативної документації, що робить неможливим її використання на даному етапі. Вищесказане дозволяє не включати деякі речовини до складу комплексного ГомЛЗ.

За даними літератури оптимальна кількість компонентів для гомеопатичного комплексу повинна складати від 3 до 5 інгредієнтів. Відомо, що частота і вираженість лікарського загострення значно знижуються при збільшенні числа компонентів гомеопатичного комплексу. З іншого боку, відмічено, що при кількості компонентів більше 5 загальна терапевтична ефективність засобу починає помітно знижуватися [8, 10, 12]. Тому для складання комплексу нами було відібрано 4 гомеопатичні лікарські речовини.

Наступним кроком нашої роботи було визначення оптимального розведення (потенції) для компонентів препарату. Потенція — сила дії гомеопатичних ліків, яка залежить від того, скільки разів лікарська речовина була розведена, піддана струшуванню та іншим технологічним прийомам у процесі виготовлення гомеопатичних ліків за гомеопатичною технологією. Низькими розведеннями в гомеопатичній практиці вважаються розведення від базисного препарату (θ) до C6 (10^{-12}); середніми — від C6 (10^{-12}) до C30 (10^{-60}); високими — більше C30 (10^{-60}). Низькі розведення призначають найчастіше на початку захворювання у випадку гострих проявів хвороби, середні і високі розведення — при хронічних захворюваннях [10]. Наукової основи у гомеопатичних розведеннях поки що немає. Ступінь розведення, якими традиційно користуються гомеопати, — це не послідовний цифровий ряд. У гомеопатії найчастіше використовуються певні розведення: наприклад, D2, D3,

D6 (C3), D12 (C6), C12, C15, C30 і так далі. Існують піки активності, згідно з якими дія речовин підпорядкована певному ритму, при якому фази підйому чергаються з фазами згасання. Фази підйому відповідають активно діючим дозам. Але це правило не є абсолютно [6].

Для визначення ступеня розведення підібраних засобів нами був також проаналізований склад комплексних гомеопатичних препаратів, що вже існують на ринку зарубіжних країн (табл. 3). З таблиці видно, що найчастіше використовуються Echinacea і Lycopodium і розведення D6 (C3), C6, C12. Також враховувалися і прописи монопрепаратів, які найчастіше призначалися при СХВ (Arsenicum album C30, Argentum nitricum X300, C12, Acidum phosphoricum X30, C15, Lycopodium X6, C5, C200 і ін.) [4, 5, 9]. На підставі отриманих даних нами були визначені оптимальні потенції для діючих речовин нового комплексного гомеопатичного препарату для лікування СХВ. Ми вважаємо доцільним використання середніх потенцій.

Наступним етапом розробки складу було питання взаємодії окремих ліків у комплексі. Був проведений порівняльний аналіз компонентів препарату на сумісність по Кларку Д.Г. і встановлено, що компоненти поєднуються один з одним і не є антидотами [7].

Узагальнюючи всі дані, ми розробили склад нового комплексного гомеопатичного препарату для лікування СХВ, в який включені два гомеопатичні лікарські засоби рослинного та два мінерального походження у середніх розведеннях.

Всі відіbrane нами компоненти препарату включені в номенклатуру однокомпонентних (простих) гомеопатичних лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні і в інших зарубіжних країнах. Вони добре доповнюють один

одного з урахуванням положень про сумісність гомеопатичних монопрепаратів і безпеки комплексних гомеопатичних засобів.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано симптоми хвороби і патогенези гомеопатичних монопрепаратів. Відібрано компоненти для нового комплексного гомеопатичного лікарського засобу.

2. Проведено дослідження про наявність сировинної бази і нормативної документації на діючі речовини, які можуть використовуватися для лікування CXB.

3. Розроблено і теоретично обґрутовано оптимальний склад і визначені потенції нового комплексного гомеопатичного препарату для лікування CXB.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берике В. *Материя медика гомеопатических препаратов.* — М.: Гомеопатическая медицина, 1998. — 677 с.
2. Богер С.М. *Реперториум К. фон Беннингхаузена. Ч. 1 / Под ред. В.М.Захаренкова.* — Смоленск: Гомеопатическая медицина, 2000. — 672 с.
3. Богер С.М. *Реперториум К. фон Беннингхаузена. Ч. 2 / Под ред. В.М.Захаренкова.* — Смоленск: Гомеопатическая медицина, 2000. — 656 с.
4. Ванье Л. *Курс клинической гомеопатии.* — Смоленск: Гомеопатическая медицина, 2002. — 446 с.
5. Гайдукова О.О., Тихонова С.О., Квітчата Г.І. // Вісник фармації. — 2007. — №2 (50). — С. 76-78.
6. Гайдукова О.О., Тихонова С.О., Квітчата Г.І. // Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 53-61.
7. Зильбер В. // Наука и жизнь. — 2000. — №12. — С. 89-100.
8. Кларк Дж.Г. *Клинические связи лекарственных средств.* — Смоленск: Гомеопатическая медицина, 2001. — 91 с.
9. Михайлов И.В. // ФАРМіндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 112-130.
10. Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г. и др. *Основы гомеопатической фармации: Учеб. для студ. фармац. спец. вузов.* — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. — 574 с.
11. Тихонова С.А., Пиминов А.Ф., Тихонов А.И. и др. *Комплексные гомеопатические препараты: Справ. пособ.* — Х.: Изд-во НФаУ, 2006. — 320 с.
12. Туманов М.В. // ФАРМіндекс-Практик. — 2001. — Вып. 1. — С. 23-30.
13. Fucuda J. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 953-959.
14. Weatherley-Jones E., Nicholl J.P., Thomas K.J. et al. // J. Psychosom. Res. — 2004. — Vol. 56. — P. 189-197.

УДК 615.451.014: 615.015.32: 616-009: 615.322: 549
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПОТЕНЦИЙ КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ
Е.А.Гайдукова, С.А.Тихонова

Проведен анализ симптомов заболевания и патогенезов гомеопатических монопрепаратов, которые применяются для лечения синдрома хронической усталости. Отобраны гомеопатические лекарственные средства, которые используются для терапии данной патологии. Проверено наличие сырьевой базы и нормативной документации на действующие вещества для нового комплексного гомеопатического препарата. Изучено состояние отечественного и зарубежного рынков гомеопатических препаратов для лечения этого заболевания. На основании изученных теоретических и эмпирических данных научно обоснован состав нового комплексного гомеопатического препарата для лечения синдрома хронической усталости и определены оптимальные потенции действующих веществ.

UDC 615.451.014: 615.015.32: 616-009: 615.322: 549
THE THEORETICAL GROUNDING OF THE COMPOSITION AND THE OPTIMAL POTENCY DETERMINATION OF THE COMPLEX HOMOEOPATHIC DRUG FOR TREATING THE CHRONIC FATIGUE SYNDROME
Ye.A.Gaydukova, S.A.Tikhonova

The analysis of the disease's symptoms and pathogeneses of homoeopathic monodrugs used for treating the chronic fatigue syndrome has been conducted. Homoeopathic medications used for therapy of this pathology have been selected. The presence of the raw material base, as well as the normative documents for active substances for a new complex homoeopathic drug have been checked. The state of the domestic and foreign market of homoeopathic drugs for treating this disease has been studied. On the basis of the theoretical and empiric data studied the composition of the new complex homoeopathic drug for treating of the chronic fatigue syndrome has been scientifically grounded and the optimum potencies of the active substances have been determined.

Рекомендована д.ф.н., професором В. С. Кисличенко

УДК 615.451.16:615.014:638.138.1

РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ОБНІЖЖЯ БДЖОЛИНОГО

О.М. Котенко

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльне дослідження хімічного складу та властивостей ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ), отриманого екстракцією сировини дифтородихлорометаном та дифторохлорометаном в одинакових умовах. Доведена тотожність складу природних комплексів, виділених за допомогою вказаних розчинників. Для впровадження запропоновано екстракція дифторохлорометаном, розроблено та апробовано технологічний промисловий регламент на отримання ЛЕОБ.

Лікарські препарати на основі природної сировини складають, за оцінками експертів різних країн, від 30% до 50% світового арсеналу лікарських засобів. Низка нових препаратів природного походження зареєстрована в останні десятиріччя. Тому пошук та впровадження нових вітчизняних препаратів на основі природних біологічно активних комплексів є актуальним для фармацевтичної галузі.

Безумовний інтерес як сировина для отримання нових лікарських препаратів природного походження становить обніжжя бджолине — продукт бджільництва, який в обсязі до 30 т на рік збирається в Україні [8]. Доцільність створення препаратів спрямованої фармакологічної дії на основі цього цінного природного продукту шляхом виділення окремих стандартизованих фракцій біологічно активних речовин підтверджує багаторічний досвід використання олійного екстракту обніжжя в народній медицині та апітерапії, медична практика застосування таблеток "Cernilton" (Швеція), капсул "Sthenorex" (Франція), діючими компонентами яких є окремі фракції обніжжя бджолиного [10, 11, 14].

Враховуючи високу лабільність діючих компонентів обніжжя бджолиного, для забезпечення незмінності складу при виділенні жиророзчинної фракції доцільним є використання зріджених газів. На кафедрі аптечної технології ліків розроблена технологія ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного (ЛЕОБ), створено ряд лікувальних та косметичних препаратів на його основі [5, 6, 8].

Лабораторна технологія ЛЕОБ базувалась на використанні при екстракції хладону-12 [5]. Приєднання України до Монреальського протоколу та прийняття "Програми припинення виробництва та використання озоноруйнівних речовин" [7] обумовили скорочення промислового використання хладону-12, що викликало необхідність використан-

ня у процесі промислового отримання ЛЕОБ іншого зрідженого газу в якості розчинника.

Для екстракції жиророзчинних комплексів з природної сировини можуть бути використані такі зріджені гази як двоокис вуглецю, пропан, бутан, фторо- та хлоромісні вуглеводні — хладони [2]. Пропан та бутан, враховуючи їх високу пожежо- та вибухонебезпечність, не знайшли широкого застосування при екстрагуванні природної сировини.

Виділення ефірних і жирних олій, інших ліпофільних компонентів з природної сировини за допомогою екстракції зрідженим двоокисом вуглецю та її різновидів (надкритичної, надкритичної з азеотропоутворювачами тощо) знаходить усе більше розповсюдження [9, 12, 13, 15]. Безумовно, завдяки екологічній безпеці та широким можливостям вона має найкращі перспективи для подальшого розвитку. У той же час навіть докритична екстракція двоокисом вуглецю передбачає роботу з тиском близько 80 атмосфер, а надкритична — від 100 до 300 атмосфер. На теперішній час в Україні немає обладнання, яке б могло забезпечити роботу під таким тиском, тому екстракція зрідженим двоокисом вуглецю не використовується; для виділення ефірних та жирних масел з природної сировини застосовують зріджені фторо- та хлоропохідні вуглеводні: хладон-22, залишки запасів хладону-12 (повне припинення його використання в Україні заплановано на 2014 рік), хладон-115 та деякі інші.

При розробці технології отримання жиророзчинних комплексів з природної сировини в якості екстрагентів вивчались хладон-11 (фторотрихлорометан), хладон-12 (дифтородихлорометан), хладон-22 (дифторохлорометан), хладон-114 (тетрафтородихлороетан), хладон-C318 (перфтороциклобутан) [2]. Серед зазначених зріджених газів хладони 11, 12 та 114 мають однаково високий озоноруйнівний потенціал ($ODP = 1,0$), а перфтороциклобутан суттєво відрізняється від інших хладонів за здатністю розчиняти природні сполуки.

Найбільш близьким як екстрагент до хладону-12 є хладон-22, озоноруйнівний потенціал якого на порядок менше ($ODP = 0,05$) і промислове використання якого на сьогодні дозволено Монреальським протоколом. Свого часу впровадження у промислове виробництво дифторохлорометану не було здійснене у зв'язку з необхідністю забезпечення для зрідження майже вдвічі більшого тиску порівняно з хладоном-12.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості дифтородихлорометану та дифторохлорометану

Показники, одиниці виміру	Дифтородихлорометан	Дифторохлорометан
Хімічна формула	CCl_2F_2	CHClF_2
Відносна молекулярна маса	120,9	86,5
Температура кипіння, °C	-29,8	-40,8
Тиск пари при температурі 21,1°C, атм.	4,95	8,72
Густина рідини при температурі 21,1°C, г/см ³	1,325	1,208
В'язкість рідини при температурі 21,1°C, спуз	0,262	0,238
Поверхневий натяг при температурі 25°C, дн/см	9	9
Параметр розчинності	6,1	6,5
Діелектрична постійна	2,13 при 29°C	6,12 при 24°C
Розчинність води, %	0,008	0,114
Клас безпеки	3	4
Озоноруйнівний потенціал ODP	1,0	0,05
Потенціал глобального потепління GWP	4000	1700

Як видно з наведених у табл. 1 даних, у зірдженному вигляді хладони-12 та 22 мають дуже близькі значення густини, в'язкості та поверхневого натягу (саме ці фізико-хімічні показники мають першочергове значення для проникнення у рослинну клітину при екстракції). Обидва зірдженні гази відносяться до неполярних розчинників, а їх діелектрична постійна має близькі значення (у малополярних розчинників діелектрична постійна вища за 20 одиниць); майже однакове значення має і такий синтетичний показник як параметр розчинності [1].

Близькі значення наведених фізико-хімічних властивостей зірджених дифтородихлорометану та дифторохлорометану обумовлюють приблизно однакову здатність розчиняти та екстрагувати речовини гідрофобного характеру, що підтверджено експериментальними дослідженнями [2]. Враховуючи вищезазначене, при розробці промислової технології ЛЕОБ нами було використано як розчинник дифторохлорометан.

Метою досліджень стало вивчення можливості використання дифторохлорометану у процесі промислового отримання ЛЕОБ, а також порівняння хімічного складу та властивостей зразків ЛЕОБ, отриманих екстракцією хладоном-12 та хладоном-22.

Матеріали та методи

Для отримання ЛЕОБ використовували поліфільтрне обніжжя бджолине однієї серії, яке від-

повідало вимогам чинної нормативно-технічної документації. Обніжжя бджолине екстрагували на лабораторній установці для екстракції зірдженими газами в однакових умовах двома розчинниками: дифтородихлорометаном та дифторохлорометаном. Оптимальні технологічні параметри отримання ЛЕОБ були встановлені раніше для дифтородихлорометану [5], враховуючи близькі фізико-хімічні показники обох зірджених газів, екстрагування проводили за цих умов: розмір часток сировини складав 0,3-0,4 мм, співвідношення сировина — екстрагент — 1:5, тривалість екстрагування — три години.

Числові показники ЛЕОБ визначали за відомими методиками [3], кількісний вміст суми каротиноїдів — модифікованим спектрофотометричним методом [4].

Результати та їх обговорення

Як видно з наведених в табл. 2 даних, заміна розчинника практично не впливає на кількісний вихід та показники ЛЕОБ. Зовнішні ознаки (консистенція, колір, запах) виділених за допомогою різних розчинників комплексів абсолютно ідентичні. При використанні дифторохлорометану де-що збільшується вихід жиророзчинних речовин, що співпадає з результатами раніше проведених досліджень з порівняльної екстракції різної рослинної сировини хладонами-12 та 22: різниця у кількісному виході ліпофільних комплексів по-

Таблиця 2

Показники ЛЕОБ, отриманого за допомогою різних розчинників

Показники	Екстрагент	
	дифтородихлорометан	дифторохлорометан
Зовнішні ознаки ліпофільного комплексу	Однорідна маса жовто-оранжевого кольору без сторонніх включень	
Вихід ліпофільного комплексу, %	$6,25 \pm 0,83$	$6,56 \pm 0,67$
Показник заломлення (при температурі 40°C)	$1,4815 \pm 0,0023$	$1,4820 \pm 0,0015$
Густина, г/см ³	$0,875 \pm 0,003$	$0,870 \pm 0,002$
Число омилення, мг КОН на 1 г	$115,75 \pm 3,80$	$116,07 \pm 2,35$
Кислотне число, мг КОН на 1 г	$44,57 \pm 2,83$	$46,75 \pm 3,58$
Йодне число, г йоду на 100 г	$71,08 \pm 1,57$	$72,10 \pm 3,83$
Перекисне число, ммоль активного кисню на 1000 г	$6,85 \pm 0,03$	$7,05 \pm 0,02$
Вміст суми каротиноїдів, мг %	$232,15 \pm 2,32$	$240,21 \pm 5,38$

мітна при наявності в сировині ефірних олій і не суттєва для олій жирних [2].

Фізико-хімічні властивості (показник заломлення, густина, число омилення, йодне та перекисне число) зразків ЛЕОБ, виділених за допомогою обох розчинників, практично однакові за значенням. Деяка різниця відмічається тільки для кислотного числа отриманих різними розчинниками комплексів — завдяки більшій полярності дифторхлорометану помітне незначне збільшення вмісту кислот у виділеному комплексі. Заміна розчинника, як видно з даних, практично не впливає на вміст основного біологічно активного компонента комплексу — суми каротиноїдів.

Якісні реакції та ТШ-хроматографія отриманих за допомогою різних розчинників екстрактів підтверджують ідентичність якісного складу, співпадають УФ- та ІЧ-спектри зразків.

Враховуючи вищезазначене, можна говорити про тотожність хімічного складу отриманих за допомогою дифтородихлорометану та дифторхлорометану комплексів. Фармакологічними дослі-

дженнями доведена аналогічна специфічна активність та відсутність токсичної дії ЛЕОБ, отриманого за допомогою дифторхлорометану.

На підставі проведених досліджень для промислового впровадження нами запропонована екстракція жиророзчинного комплексу обніжжя зрідженим дифторхлорометаном у замкненому циклі, розроблено технологічний промисловий регламент на виробництво ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, за вказаною технологією проведено напрацювання дослідно-промислових серій ЛЕОБ в умовах ТОВ "Гірудофарм".

ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень при отриманні ЛЕОБ запропоновано використання в якості екстрагенту дифторхлорометану (хладону-22).

2. Розроблено технологічний промисловий регламент на виробництво ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного.

3. За розробленою технологією проведено напрацювання дослідно-промислових серій ЛЕОБ в умовах ТОВ "Гірудофарм".

ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г.С., Неугодов П.П., Хаджай Я.И., Теллерман Л.С. *Фармацевтические аэрозоли*. — М.: Медицина, 1978. — 272 с.
2. Ветров П.П. Экстрагирование природных веществ из растительного сырья сжиженными газами. В кн.: Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. труд. — Х.: ООО "РИРЕГ", 1996. — С. 220-232.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
4. Котенко О.М., Динник К.В., Сич Ю.В. // Вісник фармації. — 2001. — №1. — С. 52-54.
5. Пат. 25670 А, Україна, А 61 К 35/64 Спосіб одержання ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.М.Котенко, Ю.В.Ковтун, С.О.Тихонова. — Заявл.: 30.12.97. Опубл.: 30.10.98.
6. Пат. 25669 А, Україна, А 61 К 35/64, А 61 К 9/06 Засіб для лікування гнійних ран "ЛІПОВІТ" / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Н.В.Живора, О.М.Котенко, Л.В.Яковлєва, О.В.Ткачова. — Заявл.: 30.12.97. Опубл.: 30.10.98.
7. Програма припинення виробництва та використання озоноруйнівних речовин на 2004-2030 роки: Постанова Кабінету Міністрів України від 04.03.2004 №256.
8. Тихонов А.И., Черных В.П., Ярных Т.Г., Тихонова С.А. Аптерапия — одно из основных научных направлений Национального фармацевтического университета. В кн.: Аптерапия: досягнення та перспективи розвитку. Матер. III з'їзду аптерапевтів України, м. Харків, 28-30 вересня 2006 р. — Х., 2006. — С. 3-20.
9. Aleksovski S.A., Sovova H. // The J. of Supercritical Fluids. — 2007. — Vol. 40, Iss. 2. — March. — P. 239-245.
10. Hanamoto M., Liao M., Suzuki H. et al. // Japan Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 11. — P. 65.
11. MacDonald R., Ishani A., Rutks I., Wilt T.J. // BJU Int. — 2000. — May. — Vol. 85 (7). — P. 836-841.
12. Maria Salud Gomez-Prieto, Maria Luisa Ruiz del Castillo // The J. of Supercritical Fluids. — 2007. — Vol. 43, Iss. 1. — November. — P. 32-36.
13. Seied Mahdi Pourmortazavi, Seiedeh Somayyeh Hajimirsadeghi // J. of Chromatography A. — 2007. — Vol. 1163, Iss. 1-2. — September. — P. 2-24.
14. Talpur N., Echard B., Bagchi D. et al. // Mol. Cell. Biochem. — 2003. — Aug, 250 (1-2). — P. 21-26.
15. Vagi E., Simandi B., Vasarhelyine K.P. et al. // The J. of Supercritical Fluids. — 2007. — Vol. 40, Iss. 2. — March. — P. 218-226.

УДК 615.451.16:615.014:638.138.1

РАЗРАБОТКА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛИПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТА ОБНОЖЖИ ПЧЕЛИНОЇ А.М.Котенко

Проведено сравнительное изучение химического состава и свойств липофильного экстракта обножки пчелиной (ЛЭОП), полученного экстракцией сырья дифтордихлорметаном и дифторхлорометаном в одинаковых условиях. Доказана идентичность состава природных комплексов, выделенных при помощи указанных растворителей. Для внедрения предложена экстракция дифторхлорометаном, разработан и апробирован технологический промышленный регламент получения ЛЭОП.

UDC 615.451.16:615.014:638.138.1

DEVELOPMENT OF THE INDUSTRIAL TECHNOLOGY FOR THE LIPOPHILIC BEE DUST EXTRACT
A.M.Kotenko

A comparative study of the chemical structure and properties of the lipophilic bee dust extract (LBDE) prepared by the raw material extraction with difluorodichloromethane and difluorochlormethane has been performed. The identity of the composition of the natural complexes isolated by the solvents mentioned has been proven. The extraction with difluorochlormethane has been proposed for introduction, the technological industrial regulations for preparing LBDE have been developed and approved.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

Рекомендована д.ф.н., професором А.С.Немченко

УДК 338.24:330.131.7

НАПРЯМКИ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ РИЗИКІВ ДЛЯ СУБ'ЄКТІВ РИНКУ ДІЕТИЧНИХ ДОБАВОК

З.М.Мнушко, Н.В.Сотнікова, О.М.Євтушенко

Національний фармацевтичний університет

Запропоновані напрямки оцінки та мінімізації ризиків для виробників і дистрибуторів дієтичних добавок. Розроблені алгоритм і модель якісного та кількісного визначення впливу факторів ризику на підприємницьку діяльність суб'єктів ринку даних товарів. Встановлені та кількісно проаналізовані специфічні фактори ризику, які впливають на діяльність виробників і дистрибуторів вказаної товарної групи. Запропоновані найбільш ефективні напрямки мінімізації ризиків, характерних для ринку дієтичних добавок.

У сучасних умовах ринкової економіки проблема оцінки та мінімізації ризиків є однією з основних у роботі фармацевтичних організацій. У значній мірі це відноситься до діяльності виробників і дистрибуторів дієтичних добавок, тому що ринок цих товарів розвивається в умовах невизначеності їх статусу, недосконалості нормативно-правової бази, а також недовіри з боку споживачів і фахівців.

Науково-практичні дослідження з удосконалення підходів до прийняття ефективних управлінських рішень та мінімізації факторів ризику стосуються, перш за все, діяльності фармацевтичних організацій [1, 2, 3, 5, 6, 9, 13], які займаються виробництвом та реалізацією лікарських засобів, але не враховують специфіку розвитку ринку дієтичних добавок та, як наслідок, особливостей підприємницької діяльності основних його суб'єктів.

У зв'язку з цим виникає необхідність у розробці методики якісного та кількісного визначення впливу факторів ризику на підприємницьку діяльність виробників і дистрибуторів дієтичних добавок, що й обумовило мету нашої роботи та визначило наступні завдання: виявити основні джерела інформації, які використовують суб'єкти ринку дієтичних добавок, якісно та кількісно оцінити вплив факторів ризику на їхню діяльність, встановити найбільш ефективні напрямки мінімізації встановлених видів ризику. При проведенні досліджен-

ня використовувалися результати експертного опитування виробників і дистрибуторів дієтичних добавок.

Головним завданням запропонованої методики є розробка комплексного підходу до встановлення рівня впливу факторів ризику на діяльність суб'єктів ринку дієтичних добавок з використанням наступних етапів: збір та аналіз інформації, якісне та кількісне дослідження ризиків, вибір і реалізація заходів з їх мінімізації, а також контроль отриманих результатів (рис.) [4, 7, 12].

На першому етапі необхідно зібрати інформацію про фактори внутрішнього та зовнішнього середовища за допомогою наступних джерел: вітчизняні та іноземні спеціалізовані періодичні видання, статистичні довідники, інформація від колег, співробітників, конкурентів, з Інтернету, власні маркетингові дослідження.

При оцінці джерел інформації та факторів ризику доцільно використовувати метод експертних оцінок, який складається з наступних стадій: ранжування, зважування та комплексна оцінка.

Розрахунок вагових характеристик для кожного джерела інформації проводився за наступною формулою:

$$Q_s = \frac{\sum_{i=1}^l (\sum_{j=1}^m k_i \cdot O_{ij} / \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m k_i \cdot O_{ij}) \cdot P_{ij}}{\sum_{i=1}^l \sum_{s=1}^n (\sum_{j=1}^m k_i \cdot O_{ij} / \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m k_i \cdot O_{ij}) \cdot P_{ji}},$$

де: Q_s — питома вага кожного джерела інформації; k_j — значення та авторитет експерта (компетентність); O_{ij} — оцінка j -експертом i -го критерію; m — кількість експертів; l — кількість критеріїв; n — кількість джерел інформації; P_{ij} — оцінка j -го джерела інформації за i -м критерієм [10, 11].

Згідно з результатами аналізу найбільш ефективними джерелами інформації є власні марке-



Рис. Модель управління ризиками на ринку дієтичних добавок.

тингові дослідження, що, насамперед, пов'язано з відсутністю необхідного моніторингу ринку даних товарів в Україні. Також відносно високі показники мають такі джерела як інформація від конкурентів та спеціалізовані періодичні видання.

При ідентифікації ризиків визначено, що їх можна розподілити на внутрішні, які залежать від прийнятих менеджерами управлінських рішень, та зовнішні, що не залежать від особливостей діяльності організації, проте систематично створюють труднощі для суб'єктів ринку дієтичних добавок [4].

Кількісний аналіз внутрішніх та зовнішніх ризиків необхідно проводити окремо. При розрахунку впливу внутрішніх ризиків доцільно використовувати імовірність помилки $P_{\text{пом}}$, при урахуванні якої одержана величина попадає в інтервал $1-P_{\text{пом}}$. Значення помилки $P_{\text{пом}}$ визначає керівник організації на підставі своєї суб'єктивної думки. З огляду на те, що думки експертів при оцінці ризиків можуть не збігатися, для їхньої узгодженості до-

цільно використовувати коефіцієнт конкордації (W), який розраховують за наступною формулою:

$$W = \frac{12 \sum_{i=1}^n \left[r_i - \frac{1}{2} N(n+1) \right]^2}{N^2 (n^3 - n)},$$

де: n – число факторів ризику;

N — число експертів;

r — оцінка і-го фактора ризику.

Після ранжування ризиків визначається їх середньозважений показник за наступною формулою:

$$B_i = \frac{\sum_{j=1}^m k_j \cdot T_{ij}}{\sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m k_i \cdot T_{ij}},$$

де: B_i — середньозважена оцінка i-го фактора ризику;
 κ_i — компетентність експерта;

T_{ij} — оцінка j-експертом i-го фактора ризику;
 l — кількість факторів ризику;
 m — кількість експертів.

У відповідності з результатами дослідження найбільший вплив серед факторів зовнішнього середовища на діяльність виробників і дистрибуторів дієтичних добавок мають ускладнення процедури реєстрації дієтичних добавок — 12%, постійні зміни в законодавчій базі — 11%, невизначеність їхнього статусу та відсутність підтримки з боку державних органів — 9%.

На підставі аналізу вітчизняної та закордонної нормативно-правової бази, а також інших джерел інформації були виділені основні напрямки з мінімізації зовнішніх факторів ризику для виробників і дистрибуторів дієтичних добавок та визначені відповідні їм питомі частки, які розраховуються за наступною формулою:

$$H_i = \frac{\sum_{j=1}^m B_{ij} \cdot R_{ij}}{\sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m B_{ij} \cdot R_{ij}},$$

де: H_i — питома вага заходів з мінімізації ризиків; B_{ij} — середньозважена оцінка i-го фактора ризику; l — кількість факторів ризику; n — кількість заходів з мінімізації рівня ризику; R_{ij} — оцінка впливу j-го заходу з мінімізації ризику на i-й фактор ризику.

Відповідно до аналізу найбільш ефективними заходами зі зниження негативного впливу зовнішніх факторів ризиків є усунення протиріччя у деяких положеннях нормативно-правової бази, а також сертифікація даних товарів — 15%. Таким чином, можна відзначити, що вдосконалення нормативно-правової бази та сертифікація дієтичних добавок дозволять знизити негативні наслідки, які виникають у підприємницькій діяльності виробників і дистрибуторів даної товарної групи.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовані та виявлені джерела інформації щодо ринку дієтичних добавок, які доцільно використовувати виробникам і дистрибуторам — це власні маркетингові дослідження, інформація від конкурентів та вітчизняні періодичні видання.

2. Виявлені внутрішні та зовнішні фактори ризику, які впливають на діяльність суб'єктів ринку дієтичних добавок, проведено їхнє ранжування. Найбільше значення мають такі фактори: ускладнення процедури реєстрації — 12%, постійні зміни в законодавчій базі — 11%, невизначеність статусу даних товарів та відсутність підтримки з боку державних органів — 9%.

3. Визначені напрямки мінімізації зовнішніх факторів ризику, які слід використовувати виробникам і дистрибуторам дієтичних добавок, зокрема усунення протиріч у нормативно-правовій базі, а також сертифікація зазначених товарів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лепешкина М.Н. // Менеджмент в России и за рубежом. — 2001. — №6. — С. 19-24.
2. Мнушко З.М., Євтушенко О.М., Страшний В.В. // Вісник фармації. — 2003. — №2. — С. 62-67.
3. Мнушко З.Н., Євтушенко Е.Н. // Провізор. — 2004. — №20. — С. 5-8.
4. Мнушко З.М., СотниковаН.В. Методика кількісної оцінки та мінімізації ризиків у діяльності виробників і дистрибуторів біологічно активних добавок: Інформ. лист. — X., 2007. — 4 с.
5. Семенченко Н. // Економіст. — 2004. — №2. — С. 68-69.
6. Boddewyn Jean Jiand Leardi M. // Intern. J. of Advertising. — 1998. — №8. — P. 363-374.
7. Hoke N. // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 1538.
8. Jonson D.G. // J. of Business Strategy. — 1999. — Vol. 1, №4. — P. 58-64.
9. Naresh K. Malhotra // Marketing res. — 1999. — Vol. 1, №2. — P. 97-101.
10. Rangan K.V., Moriarty R.T., Swartz G.S. // J. of Marketing. — 2002. — №2. — P. 81-86.
11. Richardson B., Richardson R. Business planning: an approach to strategic management. — 2nd ed. — London: Pitman Publishing, 1999. — 290 p.
12. Trombettta W., Cavanagh J. // J. of Pharmac. Marketing and Management. — 1997. — Vol. 11, №4. — P. 3-20.
13. Wyatt K.M., Dimmock P.W., Jones P.W., O'Brien // BMJ. — 1999. — Vol. 318. — P. 1375-1381.

УДК 338.24:330.131.7

НАПРАВЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РИСКОВ ДЛЯ СУБЪЕКТОВ РЫНКА ДИЕТИЧЕСКИХ ДОБАВОК
З.Н.Мнушко, Н.В.Сотникова, Е.Н.Євтушенко

Предложены направления оценки и минимизации рисков для производителей и дистрибуторов диетических добавок. Разработаны алгоритм и модель качественного и количественного определения влияния рисков на предпринимательскую деятельность субъектов рынка данных товаров. Установлены и количественно проанализированы специфические факторы риска, которые влияют на деятельность производителей и дистрибуторов данной товарной группы. Предложены наиболее эффективные направления минимизации рисков, характерных для рынка диетических добавок.

UDC 338.24:330.131.7

DIRECTIONS OF RISKS QUANTITATIVE ESTIMATION FOR THE SUBJECTS OF THE DIETARY SUPPLEMENTS MARKET
Z.N.Mnushko, N.V.Sotnikova, Ye.N.Yevtushenko

Directions of estimation and minimizations of risks for producers and distributors of dietary supplements have been offered. The algorithm and the model of qualitative and quantitative determination of risks influence on the entrepreneurial activity of subjects of these commodities market have been developed. The specific factors of risk affecting the activity of producers and distributors of this commodity group have been determined and analyzed quantitatively. The most effective directions for minimization of risks, which are characteristic for the market of dietary supplements, have been offered.

Рекомендована д.ф.н., професором В.М. Толочком

УДК 615.015.32:001.4

РОЗРОБКА СТРУКТУРИ УКРАЇНСЬКОЇ НОМЕНКЛАТУРИ МОНКОМПОНЕНТНИХ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

О.Ю. Сергеєва, С.О. Тихонова, О.І. Тихонов

Національний фармацевтичний університет

На підставі проведеного порівняльного аналізу номенклатур гомеопатичних монокомпонентних препаратів різних країн світу, вивчення стану вітчизняного ринку гомеопатичних лікарських засобів з урахуванням пропозицій фахівців-гомеопатів вперше розроблено та науково обґрунтовано структуру єдиної номенклатури гомеопатичних препаратів. Сучасний поширеніший варіант Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів — важливий крок у створенні нормативно-правової бази вітчизняної гомеопатичної медицини та фармації.

Зростаючий інтерес практичної медицини до гомеопатичного методу лікування настійно вимагає створення та удосконалення нормативно-правової бази, необхідної для функціонування вітчизняної гомеопатичної фармації. Одним з перших етапів цього процесу є створення єдиної Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів як одного з важливих організаційних аспектів удосконалення та впорядкування вітчизняного ринку гомеопатичних лікарських препаратів [8, 9].

Робота над розробкою єдиної номенклатури проводилася за трьома напрямками: по-перше, аналіз структури гомеопатичних номенклатур різних країн, по-друге, вивчення стану вітчизняного ринку монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів та аналіз номенклатур окремих аптек та виробничих фірм та по-третє, анкетування фахівців-гомеопатів з метою врахування їх вимог та пропозицій відносно структури єдиної Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів.

Нами були вивчені гомеопатичні номенклатури Російської Федерації, Республіки Беларусь, ряду європейських країн і США (табл. 1). Загальним для всіх документів є збереження традиційних, історично сформованих латинських назв гомеопатичних монокомпонентних препаратів (вилючення — Республіка Беларусь) для здійснення наступності у практиках різних поколінь гомеопатів [1, 2, 6-8, 12-16].

Номенклатури, створені в останні роки (Німеччина — 1998, Литва — 2004), та аналогічні документи ЄС, що знаходяться зараз на стадії розробки, містять також переліки синонімів назв препаратів і сучасні назви вихідної сировини для їхнього приготування. Перелічені ознаки ми розглядали як обов'язкові для впровадження у вітчизняну гомеопатичну практику [8, 9, 12, 15].

Деякі відмінні риси, притаманні гомеопатичній номенклатурі якої-небудь однієї країни (або ті, що рідко зустрічаються), ми розглядали як позитивні та потенційно придатні для включення в структуру нової української номенклатури. До них відносяться, наприклад, наявність у номенклатурі короткої інформації технологічного характеру (США), інформації про особливості збереження (Росія, Беларусь) і реалізації (США) [6, 7, 16].

На підставі вищезазначених висновків та результатів аналізу вітчизняного ринку монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів ми сформулювали ряд пропозицій для подальшого обговорення, що були оформлені у вигляді анкет. Всього в анкетуванні взяли участь 174 фахівці: представники МОЗ України, вчені, викладачі вищих навчальних закладів, практикуючі лікарі-гомеопати, співробітники гомеопатичних аптек, які представляли нижеперелічені організації:

- Комітет з питань народної і нетрадиційної медицини при МОЗ України
- Фармакологічний Центр МОЗ України
- Національний фармацевтичний університет
- Київська медична академія післядипломної освіти ім. Шупика
- Харківська медична академія післядипломної освіти
- Київський медичний інститут Української асоціації народної медицини
- Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського
- Асоціація гомеопатів України, м. Київ
- Професійна асоціація лікарів-гомеопатів України, м. Харків
- Харківське гомеопатичне товариство

Таблиця 1
Порівняльний аналіз структури гомеопатичних номенклатур

	Україна (1989)	Росія (1995)	Біларусь (1998)	Литва (2004)	ЄС*	Греція** (1999)	Німеччина** (1998)	Франція **	США (1996)
Традиційна назва (латинь)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Джерела сировини	+	+	+	+	+	+	—	—	—
Перелік синонімів	—	—	—	+	+	—	+	—	—
Клас сировини	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Хімічні формули	— +**	—	—	+	+	—	—	—	—
Ботанічні назви	— +**	—	—	+	+	—	—	—	—

Примітки:

- 1) * — Документ у процесі розробки;
2) ** — за каталогами приватних фармацевтичних компаній.

- Київський гомеопатичний центр ім. Д. Попова
- “Клініка доктора Дєєва”, м. Дніпропетровськ
- ПФ “Поліклініка “Гомеопат”, м. Харків
- ТОВ “Національний гомеопатичний союз”, м. Київ
- ТОВ “Арніка”, м. Харків
- ТОВ “Гомеопатична аптека “Фіта”, м. Сімферополь
- ТОВ “Аптека “Граціола”, м. Дніпропетровськ
- Гомеопатична аптека №12, м. Київ
- Гомеопатична аптека №5, м. Одеса
- Гомеопатична аптека №8, м. Харків
- Гомеопатична аптека №1, м. Хмельницьк
- Гомеопатична аптека №1, м. Кіровоград
- Гомеопатична аптека №23, м. Севастополь.

100% фахівців, які брали участь в опитуванні, підтвердили актуальність створення єдиної української державної номенклатури гомеопатичних лікарських засобів в уdosконаленому варіанті.

Одностайну підтримку зустріли пропозиції про те, що державна номенклатура повинна включати традиційні назви гомеопатичних лікарських засобів латинською мовою і назувати відповідної сировини українською, російською і латинською мовами.

Біля 83,3% респондентів відзначили необхідність розширення номенклатури, а 50% респондентів висловилися за те, що серед дозволених до застосування препаратів є і такі, що не користуються попитом. Майже 94% опитаних вважають доцільним доповнити номенклатуру вказівкою загально-прийнятих абревіатур латинських назв препаратів, а відносно включення в документ переліку їх синонімів більшість респондентів (58%) відповіли негативно, враховуючи те, що збір і аналіз повних даних може відсточити появу документа на невизначений термін. Проте 42% фахівців висловили побажання зібрати інформацію по синонімах і зробити її доступною для працівників практичної гомеопатії.

Раціональним, з точки зору деяких наших респондентів (21%), є включення в структуру доку-

менту скороченої інформації відносно технології виготовлення препаратів. З огляду на формат номенклатури та існуючі у світовій практиці прецеденти в області технології гомеопатичних препаратів можна було б указати параграф керівництва В.Швабе, відповідно до якого готується матрична настійка гомеопатичного лікарського засобу, і процентну концентрацію спиртово-водного розчину, що використовується для її виготовлення (за аналогією з номенклатурою США) [11, 16].

Однак така пропозиція не зустріла одностайної підтримки спеціалістів внаслідок того, що ця інформація є досить доступною і міститься, наприклад, в “Руководстве по изготовлению гомеопатических лекарств” В.Швабе та у підручнику “Основи гомеопатичної фармації” під редакцією професора О.І.Тихонова [10, 11].

Вказівку ряду потенцій, в яких рекомендується відпускати гомеопатичні ліки в такому вигляді, як було в Наказі МОЗ УРСР №165, більшість фахівців (78% опитаних) в області гомеопатичної медицини і фармації не визнала доцільним [2].

Оскільки багато гомеопатичних лікарських засобів виготовляються з отруйної або сильнодіючої, вогне- та вибухонебезпечної сировини, вказівки на особливості збереження та умови реалізації кожного препарата хотіли б бачити в документі 66,7% від загального числа опитаних [3-5].

За тих же обставин 86% від загального числа фахівців, що взяли участь в опитуванні, погодилися з доцільністю маркування групи препаратів, необхідністю зберігання вихідної сировини і проміжних розведень для їх виготовлення з особливою обережністю; слід доповнити номенклатуру вказівкою потенцій, нижче яких препарат цих груп не може бути реалізований: без рецепта, по рецепту лікаря і тільки для потреб фармацевтичної промисловості.

З огляду на високу практичну значимість розроблюваного документа ми не обмежували участь

Таблиця 2

Українська номенклатура гомеопатичних лікарських засобів

Найменування	Загально-прийнята абревіатура назви	Джерело сировини	Назва вихідної сировини: латинська (в т.ч. синоніми та аналоги), українська, російська	Потенція, нижче якої препарат не може бути відпущенний		
				без рецепті	по рецепту	для виробничої необхідності
1	2	3	4	5	6	7

фахівців-гомеопатів в обговоренні цієї теми винятково питаннями анкети, а пропонували активно вносити пропозиції щодо структури і змісту номенклатури. Від фахівців гомеопатичної медицини та фармації надходили пропозиції доповнити номенклатуру відомостями про антидотні та антагоністичні відносини гомеопатичних лікарських препаратів. Обґрунтуванням послужили дві обставини: по-перше, в гомеопатичних аптеках часто готують комплексні препарати як внутрішньоаптечні заготовілі, включаючи в їх рецептuru інгредієнти, що знаходяться в антагоністичних або антидотних взаємовідносинах між собою, але не виконуючи при цьому відповідні технологічні процедури їх сполучення, а по-друге, і лікарі-гомеопати, і провізори-гомеопати можуть зіткнутися з необхідністю надання допомоги пацієнту, який гіперергічно реагує на прийняті гомеопатичні ліки, тобто з необхідністю антидотування.

З нашої точки зору ця інформація також є абсолютно доступною. Антидотні і антагоністичні відносини препаратів у потенціях до 30СН включно відображені в таблицях Джона Г.Кларка (опубліковані як розділ його "Клінічного реперторіуму" і як самостійне видання), а для потенцій від 30СН до 1000СН — в таблиці Г.Міллера, яка публікується як додаток до основних реперторіумів. Дублювання цих даних в Українській номенклатурі монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів приведе до інформаційного переваження документа.

Вивчення нормативної документації та джерел літератури, які розкривають сучасний стан гомеопатичної фармації в Україні та за кордоном, аналіз сучасного стану українського ринку гомеопатичних лікарських засобів, ретельне вивчення зауважень та побажань фахівців надали змогу розробити та обґрунтувати теоретичні основи створення єдиної української номенклатури гомеопатичних моно препаратів. З урахуванням отриманої інформації нами розроблена наступна структура Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів (табл. 2):

1. Номер по порядку.
2. Традиційне найменування препарату латинською мовою.
3. Загальноприйнята абревіатура назви.

4. Зазначення природної приналежності препарату (рослинне, тваринне, мінеральне, енергетичне походження, нозоди, органопрепарати та ін.) та вказівка на необхідність збереження і використання сировини з особливою обережністю ("A"), якщо мова йде про використання токсичного або сильнодіючого матеріалу.

5. Назва вихідної сировини латинською, українською і російською мовами (із зазначенням в разі потреби хімічної формули). Тут же за алфавітом надані синоніми і/або аналоги препарату, причому більш часто уживані у професійній гомеопатичній літературі назви будуть виділені жирним шрифтом, а рідко використовувані назви, синоніми і/або аналоги — звичайним.

6. Зазначення потенції, нижче за яку даний гомеопатичний препарат не може бути відпущенено за рецептом або без нього.

7. Зазначення потенції, нижче за яку даний гомеопатичний препарат не може бути відпущенено для потреб гомеопатичного фармацевтичного виробництва.

ВИСНОВКИ

1. Розробка структури єдиної державної номенклатури гомеопатичних лікарських засобів виконана з врахуванням її важливого значення для упорядкування діяльності фармацевтичних підприємств, установ і організацій, що займаються виробництвом і реалізацією гомеопатичних лікарських засобів.

2. У процесі роботи над удосконаленням і розширенням варіантом номенклатури використані сучасні підходи та передові ідеї світової гомеопатичної науки і практики, дбайливо збережено досвід, накопичений попередніми поколіннями гомеопатів, у тому числі і фахівцями нашої країни.

3. Українська номенклатура монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів, створена за розробленою нами схемою, є не тільки переліком препаратів, дозволених до застосування в Україні, але й корисним довідковим посібником для фахівців-гомеопатів.

4. Сучасний поширений варіант Української номенклатури монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів — важливий крок у створенні нормативно-правової бази вітчизняної гомеопатичної медицини та фармації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лазарева М.Н. // Ремедиум. — 2006. — №7. — С. 32-34.
2. Наказ МОЗ УРСР №165 від 03 серпня 1989 р. “Про розвиток гомеопатичного методу лікування в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами”.
3. Наказ МОЗ України №490 від 17.08.2007 р. “Про затвердження переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів”.
4. Наказ МОЗ України №360 від 19.07.2005 р. “Про затвердження правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень”.
5. Постанова КМ України №770 від 06.05.2000 р. “Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів”.
6. Приказ МЗ РБ №56 от 25 февраля 1998 г. “О номенклатуре гомеопатических лекарственных средств и порядке их отпуска из аптек”. — Интернет. — Право 2004. — Законодательство Республики Беларусь.
7. Приказ МЗМП РФ №335 от 20 ноября 1995 г. “Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении”. “Гомеопатический метод лечения и практическое здравоохранение (сборник нормативных документов и информационных материалов)”. — М.: НОГЦ МЗ МП России, 1996. — С. 160-202.
8. Сергеєва О.Ю., Тихонова С.О., Тихонов О.І. // Вісник фармації. — 2007. — №3 (51). — С. 43-46.
9. Сергеєва О.Ю., Тихонова С.А. Фундаментальные естественно-научные дисциплины как основа гомеопатической медицины // Матер. междунар. науч.-практ. конф. — Х., 2005. — С. 46-49.
10. Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г. и др. Основы гомеопатической фармации. — Х.: Изд-во НФаУ, 2002. — С. 574.
11. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению: Пер. с нем. / Под ред. В.И.Рыбака. — М.: Московское научно-мед. общ. врачей-гомеопатов, 1967. — С. 369.
12. CATALOGUE by Homeoden-Heel. / Gent — Baden-Baden. — 1998. — 460 p.
13. Dellmour F. // J. of LMHI. — 1994. — Vol. 24. — P. 24-30.
14. Kayne S. Homeopathic pharmacy // Churchill Livingstone. — Edinburgh, 1997. — 252 p.
15. Kinderis G. Homeopatiniu gyduolių terminija. — Vilnius: UAB “Petro ofsetas”, 2004. — С. 276.
16. The Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States. — Revision Service. — Officinal Compendium from July 1, 1996. — 2569 p.

УДК 615.015.32:001.4

РАЗРАБОТКА СТРУКТУРЫ УКРАИНСКОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов

На основании проведенного сравнительного анализа номенклатур гомеопатических монокомпонентных препаратов различных стран мира, изучения состояния отечественного рынка гомеопатических лекарственных средств с учетом предложений специалистов в области гомеопатии впервые разработана и научно обоснована структура единой номенклатуры гомеопатических препаратов. Современный расширенный вариант Украинской номенклатуры монокомпонентных гомеопатических лекарственных средств — важный шаг в создании нормативно-правовой базы отечественной гомеопатической медицины и фармации.

UDC 615.015.32:001.4

THE ELABORATION OF THE UKRAINIAN NOMENCLATURE STRUCTURE FOR MONOCOMPONENT HOMEOPATHIC MEDICINES

O.Yu.Sergeyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov

The structure of the Ukrainian nomenclature of monocomponent homeopathic medicines has been developed and scientifically grounded for the first time on the basis of the comparative analysis of nomenclatures for monocomponent homeopathic medicines in different countries of the world and the study of the state of the domestic market for homeopathic medicines taking into account the offers of specialists in the field of homeopathy. The modern enlarged variant of the Ukrainian nomenclature for monocomponent homeopathic medicines is an important step when creating the normative and legal base of the home homeopathic medicine and pharmacy.

Рекомендована д.ф.н., професором О.В.Посилкіною

УДК 616.832-004.2:006.025:616-08-031.81

ОБГРУНТУВАННЯ СТАНДАРТНИХ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

А.С.Немченко, Ю.Л.Стрельникова

Національний фармацевтичний університет

Аналіз захворюваності на розсіяний склероз (РС) показав, що це одна з найбільш соціально значимих проблем неврології. Вивчення методів та схем фармакотерапії свідчить, що лікування цього захворювання є високовартісним, тому за умов обмеженого бюджетного фінансування набуває великого значення. Проведене дослідження фармацевтичного ринку України виявило значну кількість препаратів для лікування хворих на РС. Визначено, що препарати імуномодулюючої дії посідають перше місце щодо ефективності. Виникнення на ринку нових вітчизняних лікарських засобів імуномодулюючої дії для лікування хворих на РС викликає велику увагу фахівців. Визначальне значення в лікуванні РС має аналіз стандартних схем фармакотерапії. У статті запропонована схема поетапного формування стандартів фармакотерапії.

У сучасній неврології однією з найбільш соціально значимих проблем є розсіяний склероз (РС). Це хронічне деміелізуюче захворювання, яке призводить до ранньої інвалідизації хворих в основному молодого працездатного віку (18-45 років). Кількість хворих на РС постійно зростає як у світі, так і в Україні. У світі на РС страждають від 1,2 до 3,5 мільйонів людей. За офіційними даними в Україні на РС страждають близько 19000 осіб. Офіційні дані свідчать, що розповсюдженість РС в Україні становить 54,8 випадків на 100000 населення. На теперішній час Україна належить до зони середнього ризику поширення РС, а її західні області — до високого. Найвищий рівень зареєстровано у м. Києві і у Центральному регіоні. За результатами наших досліджень жінки хворіють на РС майже в півтора рази частіше (59,4%), ніж чоловіки (40,6%) [1].

Лікування РС є міжнародною проблемою, до того ж воно високовартісне, тому за умов обмеженого бюджетного фінансування набуває великого значення. У світі хворі на РС належать до пільгової категорії хворих. В Україні, на жаль, це не так. Існують альтернативні методики та схеми лікування РС. У багатьох країнах світу проводи-

лись і досі тривають мультицентріві клінічні випробування препаратів імуномодулюючої дії, що здійснюються подвійним сліпим контролюючим методом, який довів їх високу терапевтичну ефективність [3, 8, 9, 10].

В Україні та Росії також існує чималий досвід використання імуномодулюючих препаратів, який свідчить про науково-практичну актуальність даного напрямку досліджень. У 2007 році Україна вперше виділила 74 млн грн на закупівлю лікарських засобів для лікування РС, що також підтверджує актуальність таких досліджень (Постанова КМУ від 25.07.03 р. №1162 “Про затвердження програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 рр.”) [2].

Метою роботи було обґрунтування підходів до формування стандартів фармакотерапії РС. В основні завдання входило: дослідження фармацевтичного ринку імуномодулюючих препаратів, аналіз проблем впровадження нових препаратів імуномодулюючої дії, формування стандартних схем фармакотерапії.

Серед багатьох існуючих препаратів для лікування РС фахівці з неврології особливу увагу приділяють препаратам імуномодулюючої дії. Це “Бетаферон” (фірма “Шерінг АГ”, Німеччина), “Ребіф” (“АРЕС-Сероно”), “Авенекс” (“Біоген”, Нідерланди) та “Глатирамеру ацетат копаксон” (“Тева”, Ізраїль), всі вони крім авонексу зареєстровані в Україні [2, 3, 7, 8, 9, 10].

Нешодавно в Україні були зареєстровані нові вітчизняні препарати для лікування РС — це “Бетабіоферон-1a” і “Бетабіоферон-1b” (“Біофарма”, Україна) на основі субстанції, де наповнювачем є глюкоза (під торговою назвою “Uribeta”), що імпортується з Мексики. “Бетабіоферон-1a” і “Бетабіоферон-1b” є аналогами препарату “Бетаферон”, який є визнаним світовим брендом. В якості наповнювача в них використали глюкозу замість манітолу. В Інституті Барнета, Північно-східний університет, Бостон, Масачусетс, США проведено дослідження субстанції Uribeta і виявлено, що заміна наповнювача призводить до виникнення осередків гліколізування препарату, кількість яких зростає пропорційно тривалості збері-

гання. Гліколізований людський сироватковий альбумін пов'язаний з діабетом, оскільки надмірний вміст глукози в крові може привести до імуно-логічних змін, таких як ретинопатія. Гліколізований ІФНБ-1b може мати відмінні фармакодинамічні або фармакокінетичні параметри у порівнянні з негліколізованим ІФНБ-1b. Така заміна наповнювача, на думку спеціалістів, може спричинити мутагенність та зниження стабільності препарату. Виходячи з цього, виникли серйозні проблеми, пов'язані з питанням безпеки, так як використання цих препаратів може привести до непередбачуваних патологічних змін у людському організмі [10, 11].

Препарати “Бетабіоферон-1a” і “Бетабіоферон-1b” були подані до реєстрації в грудні 2006 р., а вже у січні 2007 р. отримали реєстраційне свідоцтво, що викликає велику схильованість з боку фахівців та громадськості. Як відомо, імунобіологічні препарати — це складна фармакотерапевтична група лікарських засобів, що потребує рутинних клінічних досліджень та постклінічного моніторингу ефективності та безпечності.

Згідно з Європейською директивою CHMP/437/04 Guideline on Biological Products до препаратів-імуностимуляторів ставляться особливі вимоги: обов'язковість проведення дворічних клінічних випробувань.

Згідно з українським законодавством (постанова КМУ №376 від 26 травня 2005 р. і №73 від 15 січня 1996 р., наказ МОЗ України №486 від 6 грудня 2001 р.) обов'язковим для реєстрації препаратів цієї групи є проведення аналізу контролю якості їх зразків. Вимогою є проведення порівняльних досліджень щодо стійкості, фармакологічних властивостей та терапевтичної дії з уже існуючими препаратами цієї групи. Основою для державної реєстрації є акт відповідності стандартам якості або протокол обстеження якості препарату. Для затвердження клінічних досліджень в Україні потрібно отримати позитивне рішення МОЗ України. Отримання дозволу на проведення досліджень займає від 3 до 9 місяців, потім йде офіційна процедура державної реєстрації лікарських препаратів. Тому й виникає питання у фахівців-лікарів та фармацевтів, яким чином нові препарати так швидко були зареєстровані?

Разом з тим імуномодулятори “Бетабіоферон-1a” і “Бетабіоферон-1b” були зареєстровані як звичайні лікарські засоби, а не як імуномодулятори, до яких пред'являють особливі вимоги. Лікарів, хворих та їх близьких хвилює те, що препарати “Бетабіоферон-1a” і “Бетабіоферон-1b” можуть бути тендерно закуплені державою, а потім їх почнуть використовувати для лікування хворих на РС.

У міжнародній практиці Всесвітньою медичною асамблеєю у 1990 р. були передбачені вимоги

до терапевтичної заміни. Терапевтична заміна, особливо якщо лікарські препарати мають різну хімічну будову, може спричинити виникнення несприятливих наслідків для пацієнтів. Також це може привести до медичних призначень, які засновані на неповній інформації і таким чином можуть нашкодити пацієнту [6].

Провідні лікарі в області неврології успішно використовують імуномодулятори для лікування РС при дебюті захворювання, при ремітуочому, рецидивуючо-ремітуочому та вторинно-прогресуючому перебігах. На жаль, далеко не кожен пацієнт може дозволити собі лікування препаратами превентивної терапії, особливо враховуючи тривалість лікування (два і більше років), через дуже високу вартість цих препаратів. Ці об'єктивні обставини спонукали нас до проведення фармакоекономічної оцінки лікарських препаратів та фармакоекономічного аналізу схем лікування РС. Розрахунок показника доступності цих препаратів вважаємо некоректним, так як вартість перевищує мінімальну заробітну плату. Конкурентоспроможність, перспективність як ринкові характеристики не можуть бути віднесені до цих препаратів. По-перше, це препарати з фармакологічної точки зору унікальні, які не мають альтернативи. По-друге, занадто високі для вітчизняного споживача цінові характеристики та специфічний попит потребують залучення централізованих механізмів забезпечення хворих на РС такими препаратами в рамках Національної програми в умовах тісної співпраці між фірмами-виробниками, спеціалізованими оптовими фірмами та лікувально-профілактичними закладами [2, 5].

У багатьох країнах світу існують проблеми, пов'язані з лікарським забезпеченням хронічних хворих, у тому числі й на РС. Причиною цих труднощів є не тільки недостатнє фінансування з боку держави, а також і організаційні, соціальні, економічні та фармакоекономічні питання. У 2001 р. Комітетом Верховної Ради з охорони здоров'я населення, материнства та дитинства за активної участі кафедри ОЕФ Національного фармацевтичного університету була започаткована політика основних лікарських засобів (ОЛЗ). Відповідно до визначення ВООЗ ОЛЗ повинні задовольняти потреби населення, сприяти ефективному лікуванню, управлінню забезпеченням ліками та зниженню їх вартості. Нами був проведений аналіз Рекомендацій ВООЗ та Національного переліку ОЛЗ на предмет включення імуномодуляторів до нього. Перелік ОЛЗ пов'язаний зі схемами фармакотерапії і відповідно зі стандартами лікування РС. У результаті було встановлено значну складність процесу формування стандартів фармакотерапії, у зв'язку з чим нами була запропонована відповідна схема оптимізації даного процесу (рис.) [4].

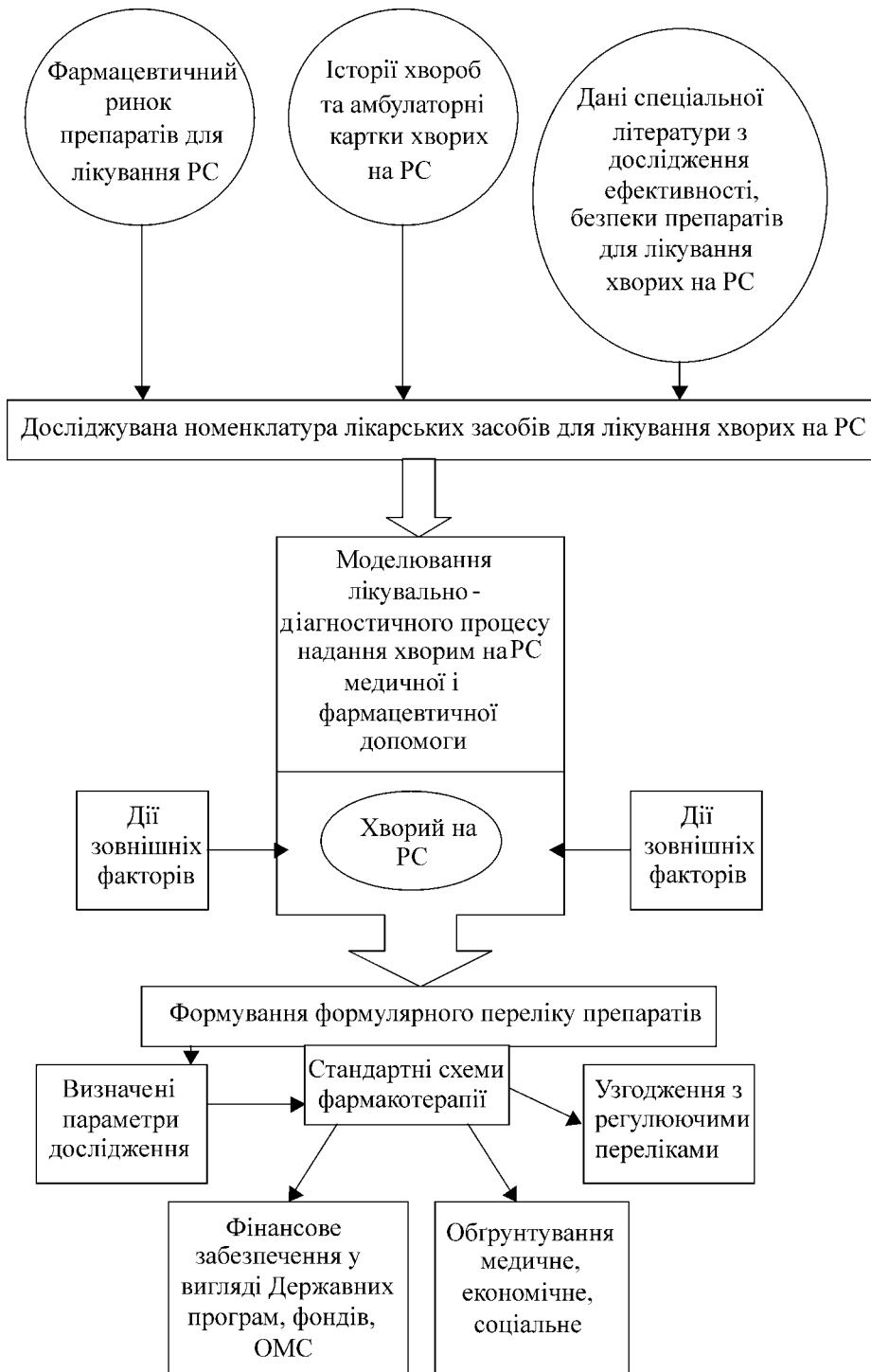


Рис. Формування стандартних схем фармакотерапії.

Формування стандартних схем фармакотерапій складається з трьох етапів: дослідження фармацевтичного ринку та історій хвороб; моделювання надання хворим на РС кваліфікованої медичної та фармацевтичної допомоги; формування стандартних схем фармакотерапії і формулярних переліків.

У 2006 р. провідними фахівцями з неврології були запропоновані схеми фармакотерапії для лікування РС, які можуть розглядатись як стандартні у майбутньому. До цих схем увійшли й

імуномодулюючі препарати "Бетаферон", "Ребіф" і "Копаксон". Позитивним ефектом при створенні стандартів лікування є врахування результатів фармакоекономічних досліджень [2, 5].

Одержані нами результати свідчать про важливу соціально-медичну значимість фармакотерапії РС, яка потребує підтримки з боку держави шляхом прийняття загальнодержавних і регіональних програм з урахуванням особливостей захворюваності в областях України.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження фармацевтичного ринку імуно-модулюючих препаратів показало, що в Україні зареєстровано три відомих у світовій практиці лікарських препарати, які з успіхом використовуються для лікування хворих на РС (“Бетаферон”, “Ребіф”, “Копаксон”).

2. Нові вітчизняні імуномодулюючі препарати “Бетабіоферон-1а” і “Бетабіоферон-1б” були зареєстровані як звичайні лікарські засоби, але в анотації вони зазначені як імуномодулятори. Від відомих препаратів групи інтерферонів вони відрізняються наповнювачем, яким у них є глюкоза. Дослідження, які проводились за кордоном, встановили, що ці препарати можуть бути небезпечними через виникнення осередків гліколізування

препарату. А це, в свою чергу, може спричинити мутагенність та зниження стабільності препарату. Тому впровадження в Україні нових імуномодулюючих препаратів для лікування хворих на РС потребує дотримання спеціальних вищезазначених вимог (обов’язковість проведення дворічних клінічних випробувань), без виконання яких лікування ними може бути небезпечним.

3. Встановлено, що прийняття в Україні консенсусу стандартних схем фармакотерапії базується на принципах фармакоекономічної оцінки препаратів-імуномодуляторів, а також згідно з міжнародними нормами не допускає терапевтичної заміни, особливо, якщо лікарські препарати мають різну хімічну будову, так як це може спричинити виникнення несприятливих наслідків для пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Віннічук С.М., Мяловицька О.А. Розсіяний склероз: Навч. посіб. / Український центр розсіяного склерозу. — К.: НМУ, 2001. — 55 с.
2. Волошина Н.П., Грицай Н.М., Кобись Т.О. та ін. // Здоров'я України. — 2007. — №2. — С. 1-5.
3. Звартцац М.Е., Каон К., Лисак Р.Ф. и др. // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2004. — №4. — С. 66-71.
4. Немченко А.С., Подколзіна М.В. // Ліки України. — 2001. — №4. — С. 14-16.
5. Немченко А.С., Панфілова Г.Л., Стрельникова Ю.Л. // Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, №3. — С. 40-46.
6. Права человека и профессиональная ответственность врача в документах международных организаций. — К.: Сфера, 2001. — 121 с.
7. Шмідт Т.Є. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9. — №7-8. — С. 322-327.
8. Henrikson F., Frederikson S., Masterman T., Jonson B. // Ibid. — 2001. — Vol. 8. — P. 27-35.
9. Khan O., Zabad R. // CNS Drugs. — 2002. — Vol. 16. — P. 563-578.
10. Xiaoyang Z., Shiaw-Lin Wu, William S. Hancock // Intern. J. of Pharmaceutics. — 2006. — Vol. 322. — P. 136-145.
11. Shiaw-Lin Wu Glycation of Interferon Beta-1b and Human Serum Albumin in a Lyophilized Glucose Formulation // Barnet Institute, Northeastern University. — Boston, Massachusetts, USA, 2006. — Vol. 121. — P. 56-63.

УДК 616.832-004.2:006.025:616-08-031.81

ОБОСНОВАННЯ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
А.С.Немченко, Ю.Л.Стрельникова

Аналіз заболеваності россійським склерозом (РС) показав, що це одна з найбільш соціально значимих проблем неврології. Ізучення методів і схем фармакотерапії свідчить про те, що ліечение даного захворювання дуже дорогостояче, тому в умовах обмеженого бюджетного фінансування має велике значення. Проведене дослідження фармацевтического ринку України обнаружило значительне кількість препаратів для лікування больних РС. Опреділено, що препарати імуномодулюючого діяння займають перше місце по ефективності. Появлення на ринку нових отечественных лекарственных препаратов імуномодулюючего діяння для лікування больних РС викликає величезне увагу у спеціалістів. Опреділяюче значення в лікуванні РС має аналіз стандартних схем фармакотерапії. В статті предложена схема поэтапного формування стандартів фармакотерапії.

UDC 616.832-004.2:006.025:616-08-031.81

THE EXPLANATION OF THE STANDARDS PROJECT OF THE MULTIPLE SCLEROSIS PHARMACOTHERAPY
A.S.Nemchenko, Yu.L.Strelnikova

The analysis of the multiple sclerosis (MS) morbidity has shown that it is one of the most important social problem of neurology. Studying the methods and schemes of pharmacotherapy testify that the treatment of this diseases is rather expensive and that is why it is very important in the conditions of poor financial situation. The investigation of the pharmaceutical market has revealed a huge quantity of medicines for MS treatment. But immunomodulating drugs take the first place by their effectiveness. Appearance of the new domestic immunomodulating drugs attracts a great attention of the specialists. The analysis of the pharmacotherapy's standards schemes is of great importance in the MS treatment. The article offers a gradual scheme of forming pharmacotherapy standards.

Рекомендована д.ф.н., професором В.М.Толочком

УДК 615.12:338.5

БЮДЖЕТУВАННЯ ДІЯЛЬНОСТІ ВІТЧИЗНЯНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ ТА МІСЦЕ В НЬОМУ СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ

О.В.Посилкіна, Н.М.Мусієнко, О.А.Яремчук

Національний фармацевтичний університет

Висвітлена актуальність впровадження системи бюджетування на вітчизняних фармацевтичних підприємствах у ринкових умовах. Сформульована сутність бюджетного контролю та його місце у системі бюджетування. Обґрунтовано, що для побудови ефективної системи контролю за виконанням бюджетів доцільно дотримуватись принципу управління за відхиленнями. Для цього запропоновано застосовувати метод коефіцієнтів аварійності. Рекомендований класифікатор претензій і санкцій, який доцільно застосовувати при порушеннях внутрішньогосподарських зобов'язань структурними підрозділами.

Основні цілі впровадження системи бюджетування на фармацевтичних підприємствах (ФП) полягають в оптимізації витрат, виявленні внутрішніх резервів прибутків, забезпечені рационального розподілу та ефективного використання ресурсів підприємства у побудові сучасної системи мотивації персоналу, націленої на максимізацію загальних фінансових результатів. Застосування системи бюджетування також дозволяє аналізувати прогнозовані та отримані фінансові показники за окремим структурним підрозділом з метою об'єктивної оцінки вкладу кожного з підрозділів у формування кінцевих результатів діяльності підприємства [2, 11].

Для реалізації визначених цілей системи бюджетування на ФП необхідне вирішення наступних задач: упорядкування процесу планування витрат та фінансових результатів; забезпечення координації роботи структурних підрозділів підприємства та проведення моніторингу ефективності їх діяльності; стимулювання керівників та працівників структурних підрозділів для підвищення рентабельності іхньої діяльності; збільшення обґрунтованості розподілу фінансових ресурсів за окремими напрямками господарської діяльності; підвищення фінансової обґрунтованості управлінських рішень на усіх рівнях управління; забезпечення конкурентоспроможності підприємств за витратами і відповідно за цінами [7, 12, 14].

Для створення цілісної та ефективної системи бюджетування на ФП спочатку повинні розроблятися бюджети окремих структурних підрозділів, які потім консолідаються в операційні та фінансові бюджети підприємства у цілому. В операційних бюджетах узгоджуються процеси постачання, виробництва та збуту (бюджети: продажів, виробництва, прямих витрат на матеріали та оплату праці, накладних витрат, нормативної собівартості лікарських засобів (ЛЗ)). Фінансові бюджети відбивають обсяги і структуру грошових коштів та напрямки їх використання (бюджети: доходів та витрат, руху грошових коштів, прогнозний баланс, капітальний бюджет). У свою чергу, блоки операційних і фінансових бюджетів повинні консолідуватися у зведений бюджет всього підприємства, який утворює повну інформаційну базу щодо оптимального розподілу та ефективного використання ресурсів ФП.

Науково-обґрунтований бюджет регламентує норми господарської діяльності кожного структурного підрозділу на ФП. Але в процесі реалізації цих норм підрозділами можуть з'явитися відхилення між фактичними і запланованими показниками. Для своєчасного виявлення цих відхилень і відповідної реакції на них потрібно здійснювати бюджетний контроль [3, 4]. Бюджетний контроль — це процес співставлення фактичних показників з бюджетними, аналіз причин відхилень, здійснення необхідних заходів щодо усунення негативних відхилень та застосування санкцій щодо їх винуватців. Головною задачею бюджетного контролю на ФП є привертання уваги менеджерів до значних, істотних відхилень, які потребують детального аналізу та, у разі необхідності — здійснення відповідних заходів. Це дозволяє реалізувати управління відхиленнями, при якому менеджер концентрує увагу тільки на значних відхиленнях від бюджету та не витрачає час на аналіз показників, що виконуються задовільно [13, 14].

Для здійснення управління відхиленнями на вітчизняних ФП доцільно застосовувати метод управління за принципом виключення. Для його

Таблиця 1

Рекомендовані діапазони значень узагальнюючого коефіцієнту виконання бюджетів на ФП

Зони діагностики виконання бюджетних показників	Діапазони значень узагальнюючого коефіцієнту виконання бюджетів	Пояснення
I зона	$K_6 = 1$	Бюджети виконуються в межах встановлених нормативних значень
II зона	$1 \leq K_6 \leq 1,05$	Негативний сигнал, але фінансовий стан ФП у цілому стабільний. Необхідно провести профілактичні заходи щодо усунення впливу негативних чинників на виконання бюджетів структурними підрозділами в межах одного місяця
III зона	$1,05 \leq K_6 \leq 1,1$	Негативний сигнал, при якому для покращення фінансового стану необхідне більш швидке реагування структурних підрозділів на негативні відхилення від бюджетів
IV зона	$1,1 \leq K_6 \leq 1,15$	Негативний сигнал, але фінансовий стан підприємства ще можна реабілітувати за рахунок внутрішніх резервів

реалізації авторами запропоновано використовувати так званий метод коефіцієнтів аварійності. При реалізації цього методу розраховується узагальнюючий коефіцієнт виконання бюджетів структурними підрозділами (K_6), який обчислюється за формулою:

$$K_6 = \prod_{i=1}^n K_{\delta_i}^{\delta_i} \cdot K_{\delta_i}^{\delta_i},$$

де: $K_{\delta_i}^{\delta_i}$ – локальний коефіцієнт виконання бюджету i-тим структурним підрозділом за статтями доходів; $K_{\delta_i}^{\delta_i}$ – локальний коефіцієнт виконання бюджету i-тим структурним підрозділом за статтями витрат.

Після розрахунку узагальнюючого коефіцієнту необхідно проаналізувати отримане значення та оцінити його вплив на фінансовий стан ФП. Для цього в процесі досліджень визначені діапазони значень

Таблиця 2

Рекомендований для ФП класифікатор претензій і санкцій

Зміст претензії	Винуватець	Документи, що підтверджують обґрунтованість претензії	Форма і величина матеріальної відповідальності
Зверхнормативний простій виробничих потужностей	Підрозділ-винуватець	Акт з простою	Штраф у розмірі 5% від фонду стимулювання центру відповідальності за кожну годину зверх-нормативного простою
Передчасний вихід з ладу обладнання внаслідок необережної експлуатації	Підрозділ-винуватець	Акт з поломки обладнання	50% відшкодування спричиненого збитку
Простій обладнання через відсутність субстанцій та матеріалів	Відділ матеріально-технічного забезпечення	Акт з простою	70% відшкодування збитків від простою
Недотримання планових або узгоджених термінів виконання замовлень	Підрозділ-винуватець	План виконання замовлень	Штраф у розмірі 30% від обсягу збитків у грошовому вираженні за кожний день прострочки
Порушення планових термінів ремонту основних засобів	Ремонтно-механічний цех	План з ремонту	Зменшення фонду стимулювання центру відповідальності до 80%
Зверхнормативне витрачання ресурсів	Підрозділ-винуватець	Норми витрат ресурсів	Штраф за подвійною вартістю перевитрат ресурсів
Невиконання запланованих організаційно-технічних заходів	Технологічний відділ	План організаційно-технічних заходів	Зменшення фонду стимулювання центру відповідальності до 100%
Затримка підрозділами технічної або економічної документації	Підрозділ- винуватець	Графік розробки і передачі документації	Зменшення фонду стимулювання центру відповідальності до 80%
Порушення правил прийому, зберігання і видачі матеріальних ресурсів, що призводить до крадіжки або ушкодження	Відділ матеріально-технічного забезпечення	Акт прийому матеріальних ресурсів	100% відшкодування збитків
Невиконання заходів з попередження нещасних випадків, покращення умов праці	Відділ охорони праці і техніки безпеки	План заходів з охорони праці і техніки безпеки	Зменшення фонду стимулювання центру відповідальності до 100%

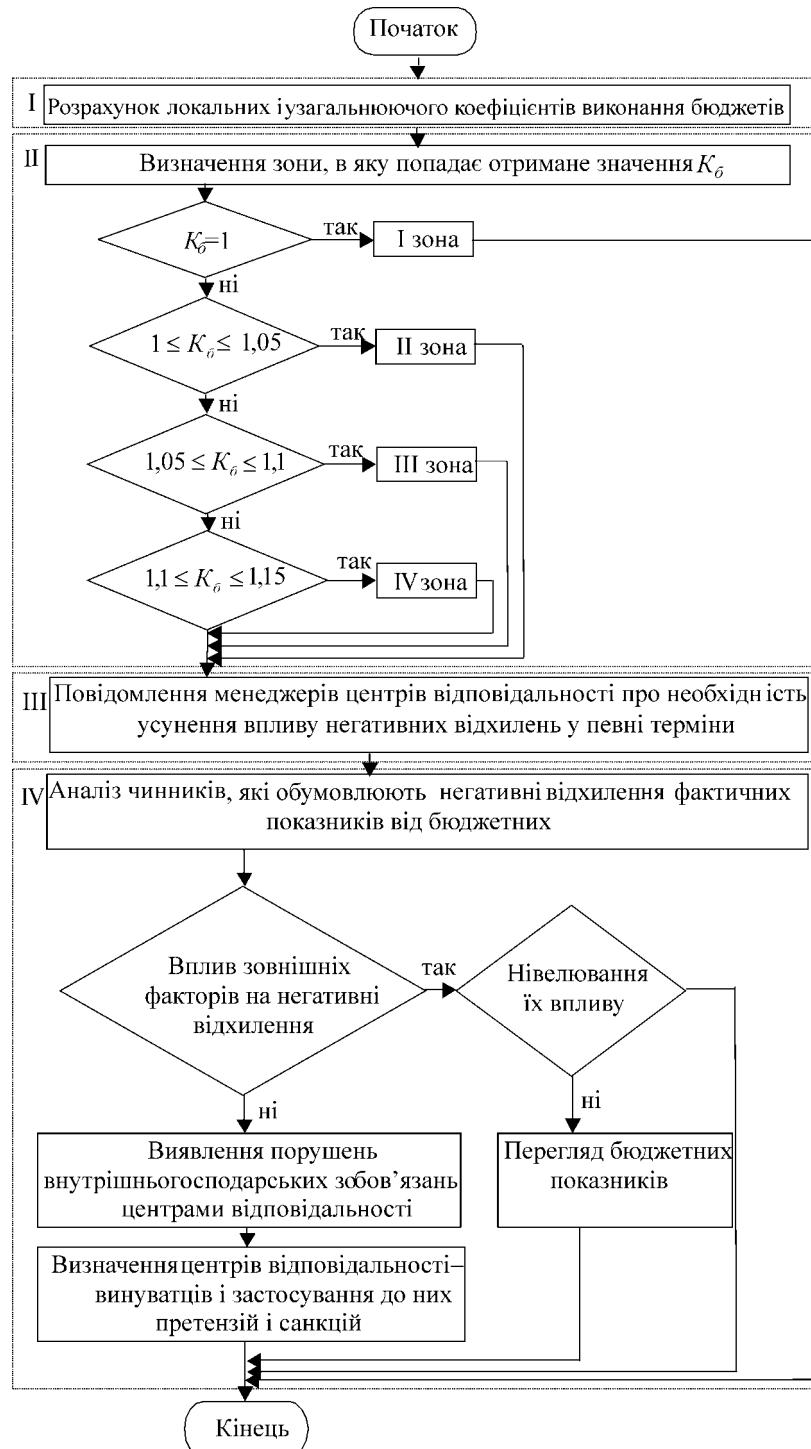


Рис. Схема побудови системи контролю і відповідальності за виконанням бюджетів на ФП.

узагальнюючого коефіцієнту, які дозволяють менеджерам зробити висновки щодо ступеня виконання бюджетів, оцінити зміни у фінансовому стані ФП та вчасно прийняти необхідні рішення з усунення впливу негативних чинників, які обумовлюють відхилення фактичних показників бюджету від планових (табл. 1).

Визначення авторами мінімального припустимого розміру відхилень фактичних значень показників від планових бюджетів у межах 5% обгрун-

тований тим, що вітчизняні ФП в основному є середніми за розмірами підприємствами. Крім того, проведені дослідження літературних джерел [1, 9] підтверджують, що це — загальноприйняте припустиме значення для відхилення [1-8, 11].

Після виявлення негативних відхилень у бюджетах певних підрозділів їх менеджери повинні проаналізувати характер чинників, що негативно впливають на виконання бюджетних показників. Якщо на виконання бюджетів мають вплив зо-

внішні фактори, менеджери структурних підрозділів повинні здійснити необхідні заходи щодо їх усунення. У разі неможливості вплинути на зовнішні чинники, менеджери підрозділів повинні повідомити вище керівництво про доцільність перевідгуку бюджетних показників [9, 10].

При виявленні невиконання бюджетів з причин порушення структурними підрозділами внутрішньогосподарських зобов'язань, підрозділи-вибувачі повинні понести матеріальну відповідальність. Виробничі підрозділи повинні нести двосторонню відповідальність за невиконання планових завдань. Функціональні відділи та служби повинні відповідати перед виробничими підрозділами, а також один перед одним за порушення термінів розробки і доведення бюджетів, виробничої документації тощо, якщо це спричинило фінансові збитки.

Організаційно-правовою основою матеріальної відповідальності на ФП повинен бути затверджений класифікатор претензій і санкцій, який містить: перелік типових для ФП порушень господарських зобов'язань, які є підгрунтам для пред'явлення внутрішньогосподарських претензій; найменування первинних документів, що підтверджують факт порушення зобов'язань; види та розмір санкцій (табл. 2).

ЛІТЕРАТУРА

1. Анискин Ю.П., Павлова А.М. *Планирование и контроллинг*: Учеб. — М.: Омега-Л, 2003. — 280 с.
2. Білик М.Д. // *Фінанси України*. — 2003. — №3. — С. 97-109.
3. Контроллинг как инструмент управления предприятием / Е.А.Ананькина, С.В.Данилочкин, Н.Г.Данилочкина и др. Под ред. Н.Г.Данилочкиной. — М.: ЮНИТИ, 2002. — 279 с.
4. Манн Р., Майер Э. Контроллинг для начинающих. — М.: Финансы и статистика, 1995. — 179 с.
5. Мескон М., Альберт М., Хедоури Ф. Основы менеджмента / Пер. с англ. — М.: Дело, 1992. — 702 с.
6. Управленческий производственный учет / К.Друри. — М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2005. — 735 с.
7. Хруцкий В.Е., Сизова Т.В., Гамаюнов В.В. Внутрифирменное бюджетирование: Настольная книга по постановке финансового планирования. — М.: Финансы и статистика, 2003. — 400 с.
8. Dilworth James B. *Production and operations management: manufacturing and services*. — 5th ed. — New York: Mc Graw. — Hill, 1993. — 741 p.
9. Dilworth James B. *Operations management: Design, planning and control for manufacturing and services*. — 5th ed. — New York: Mc Graw. — Hill, 1992. — 723 p.
10. Forecasting and time series analysis / D.C.Montgomery, L.A.Johnson, Q.S.Gardiner. — 2nd ed. — New York: Mc Graw. — Hill, 1990. — 381 p.
11. Gray D. *Uses and Misuses of Strategic Planning*. — Harvard Business Review, Jan. — Feb, 1986. — 378 p.
12. Puxty Anthony G., Dodds Colin I. *Financial management: Method and meaning* / Ed. by R.M.S.Wilson. — 2nd ed. — London: Chapman&Hall, 1991. — 638 p.
13. Planning and control for profit / Ed. R.F.Lewis. — London Heinemann, 1974. — 207 p.
14. Weber J. *Logistik. — Controlling*. — 3. Aufl. — Stuttgart, 1993. — 516 p.

УДК 615.12:338.5

БЮДЖЕТИРОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ И МЕСТО В НЕМ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ
О.В.Посылкина, Н.Н.Мусиенко, О.А.Яремчук
Раскрыта актуальность внедрения системы бюджетирования на отечественных фармацевтических предприятиях в рыночных условиях. Сформулирована сущность бюджетного контроля и его место в системе бюджетирования. Обосновано, что для построения эффективной системы контроля за исполнением бюджетов целесообразно соблюдать принцип управления по отклонениям. Для этого предложено использовать метод коэффициентов аварийности. Рекомендован классификатор претензий и санкций, который целесообразно использовать при нарушениях внутрихозяйственных обязательств структурными подразделениями.

Як видно з табл. 2, матеріальна відповідальність структурних підрозділів не носить повного компенсаційного характеру, оскільки накладені санкції у більшості випадків не відшкодовують збитки, що понесло ФП у разі порушення внутрішньогосподарських зобов'язань. Втім, коли величина збитків повинна бути повністю покрита за рахунок фонду оплати праці підрозділу, нижня межа місячного розміру його коригування визначається встановленим законодавством мінімальним розміром оплати праці. Скоригований фонд оплати праці при стягненні штрафних санкцій з структурного підрозділу розподіляється пропорційно до планових розмірів заробітної плати працівників за виключенням випадку, коли всім працівникам виплачується встановлений законодавством мінімум оплати праці.

Запропонована система контролю і відповідальності за виконанням бюджетів на вітчизняних ФП наведена у вигляді схеми на рисунку.

ВИСНОВКИ

Впровадження запропонованої системи бюджетного контролю спрямоване на посилення персоналізації відповідальності за виконання бюджетів на ФП, що сприятиме економії на витратах і, в кінцевому підсумку, позитивно впливатиме на фінансовий стан вітчизняних ФП.

УДК 615.12:338.5

DOMESTIC PHARMACEUTICAL ENTERPRISES ACTIVITY BUDGETING AND THE PLACE OF THE MONITORING SYSTEM IN IT
O.V.Posylkina, N.M.Musienko, O.A.Yaremchuk
The urgency of the budgeting system introduction at domestic pharmaceutical enterprises in the market conditions has been revealed. The essence of the budgetary control and place of the budgeting system in it has been formulated. It has been proven that it is expedient to observe the management by exception principle for constructing the budgets turnout effective monitoring system. For this purpose the breakdown susceptibility factors method has been offered to use. The qualifier of claims and sanctions for interpharm obligations of the structural units infringements has been recommended.

Рекомендована д.ф.н., професором М.М. Слободянюком

УДК 615.1:311.21

ДОСЛІДЖЕННЯ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОГО ПОКАЗНИКА СІМЕЙНОЇ ДОСТУПНОСТІ ЛІКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ КОРЕЛЯЦІЙНО-РЕГРЕСІЙНОГО ТА КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗІВ

А.А. Котвіцька

Національний фармацевтичний університет

На основі статистичних даних всеукраїнського вибіркового обстеження умов життя сімей було проведено кореляційно-регресійне моделювання соціально-економічного показника сімейної доступності ліків, запропоноване автором з урахуванням двох чинників — середнього доходу на одного жителя і середньої частки міського населення. З використанням методу класифікації k -середніх було здійснено регіональну кластеризацію показника сімейної доступності ліків та встановлені відповідні тенденції.

Одним із найважливіших соціально-економічних показників фармацевтичного забезпечення населення є доступність ЛЗ. Згідно з рекомендаціями ВООЗ щодо формування національної лікарської (фармацевтичної) політики доступність розглядається як глобальна мета розвитку галузі. Останнім часом дослідженням доступності науковці приділяють досить велику увагу. Проте комплексних наукових досліджень, які передбачають оцінку доступності ліків у сім'ях як основних осередків суспільства, встановлення відповідних тенденцій згідно з динамікою цього показника, а також його регіональних особливостей практично не проводилось. Зазначене визначає актуальність та мету дослідження, що передбачає визначення показника сімейної доступності та соціально-економічних чинників, які, імовірно, впливають на нього на основі економіко-математичного моделювання.

Матеріали та методи

Дослідження споживання лікарських засобів (ЛЗ) та їх доступності повинні базуватись на достовірній доказовій базі, в першу чергу, офіційній статистиці. У зв'язку з цим нами були використані результати всеукраїнського вибіркового обстеження умов життя сімей-домогосподарств (більше 12 тисяч), яке здійснюється Державним комітетом статистики України (Держкомстатом) [1]. У 2002 р. Держкомстатом України було впроваджено методологію визначення показників витрат відповідно до міжнародної класифікації індивідуального споживання товарів і послуг за цілями (СОІСОР —

HBS), рекомендованої Євростатом [5, 6, 7]. У зв'язку з цим нами було обрано для дослідження період 2002–2006 рр. Аналіз статистичних даних здійснювався з використанням кореляційно-регресійного та кластерного аналізу, а саме методу k -середніх [2].

Результати та їх обговорення

Об'єктом вибіркового обстеження була сім'я-домогосподарство, яке представлено її середнім розміром у цілому по Україні та регіонах за вказаній період. Слід зазначити, що розмір сім'ї має за останні вісім років тенденцію до зниження з 2,77 (у 1999 р.) до 2,60 (у 2006 р.),крім Закарпатської області, де цей показник зростає та є найбільшим в Україні — 3,41 особи [3].

Одним з важливих показників доступності ЛЗ для населення країни є розподіл числа сімей по регіонах, які не змогли придбати ліки [4].

Проте ці дані не можуть бути безпосередньо використані для аналізу, оскільки їх числові значення визначаються не тільки соціально-економічними, але й демографічними чинниками. Більш інформативним показником є частка числа сімей в кожному з регіонів, які не змогли придбати ЛЗ. Для визначення цього показника зробимо наступні позначення: $B_j(t)$ — чисельність населення j -го регіону в t -у році; $c_j(t)$ — середній розмір сім'ї в j -му регіоні в t -у році. Тоді $\eta_j(t) = \frac{B_j(t)}{c_j(t)}$ — середнє число сімей в j -му регіоні в t -у році.

Використовуючи це співвідношення, розрахуємо ряд значень $\eta_j(t)$, що характеризує динаміку середнього числа сімей по регіонах, $j = 1, 2, \dots, 26$, $t = 2, 3, \dots, 6$.

Таким чином, динаміка середньої частки сімей, які не купили ліки, визначається за формулою (1):

$$\eta_j(t) = \frac{d_j(t)}{a_j(t)}, \quad j = 1, 2, \dots, 26, \quad t = 2, 3, \dots, 6, \quad (1)$$

де $d_j(t)$ — абсолютне число сімей, які не купили ліки в j -му регіоні в t -у році.

Запропонований нами підхід дозволяє визнати коефіцієнт сімейної доступності ЛЗ:

$$D_j(t) = 1 - \eta_j(t). \quad (2)$$

Результати розрахунків наведені в таблиці.

Таблиця

Динаміка сімейної доступності ЛЗ по регіонах

Регіони (області)	Роки				
	2002	2003	2004	2005	2006
Крим	0,891	0,874	0,812	0,913	0,97
Вінницька	0,732	0,574	0,685	0,784	0,847
Волинська	0,852	0,863	0,95	0,929	0,953
Дніпропетровська	0,782	0,815	0,845	0,905	0,887
Донецька	0,843	0,902	0,884	0,954	0,935
Житомирська	0,804	0,839	0,901	0,966	0,952
Закарпатська	0,236	0,239	0,071	0,076	0,13
Запорізька	0,602	0,691	0,798	0,746	0,834
Івано-Франківська	0,822	0,733	0,785	0,942	0,945
Київська	0,882	0,875	0,968	0,968	0,95
Кіровоградська	0,848	0,77	0,82	0,933	0,95
Луганська	0,74	0,796	0,85	0,876	0,911
Львівська	0,823	0,829	0,904	0,911	0,921
Миколаївська	0,696	0,56	0,899	0,859	0,893
Одеська	0,733	0,841	0,832	0,905	0,885
Полтавська	0,835	0,859	0,959	0,969	0,986
Рівненська	0,81	0,874	0,913	0,96	0,967
Сумська	0,802	0,813	0,882	0,966	0,932
Тернопільська	0,817	0,892	0,894	0,89	0,943
Харківська	0,841	0,887	0,903	0,927	0,925
Херсонська	0,747	0,842	0,904	0,926	0,938
Хмельницька	0,851	0,92	0,938	0,957	0,968
Черкаська	0,787	0,71	0,712	0,939	0,939
Чернівецька	0,834	0,865	0,895	0,908	0,915
Чернігівська	0,65	0,487	0,798	0,833	0,806
м. Севастополь	0,794	0,761	0,908	0,882	0,886

Аналіз динаміки показників сімейної доступності ЛЗ (див. табл.) свідчить про тенденцію до підвищення коефіцієнта з 0,60-0,89 (2002 р.) до 0,81-0,97 (2006 р.), крім Закарпатської області, де

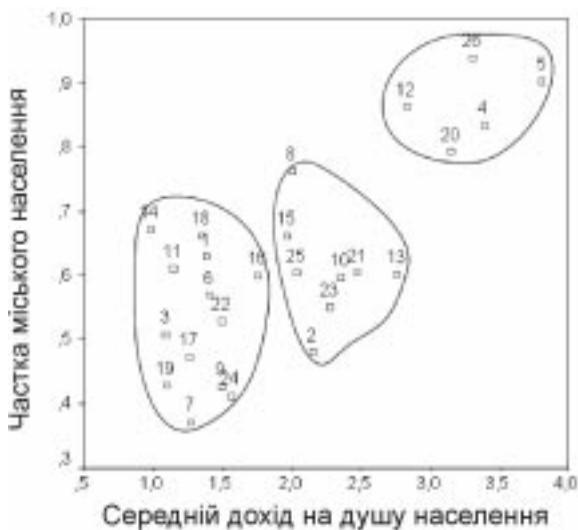


Рис. 1. Розподіл регіонів по кластерах з урахуванням середнього доходу на душу населення і частки міського населення.

цей показник є неприпустимо низьким, хоча з 2004 р. теж намітилась тенденція до зростання з 0,071 до 0,13 (2006 р.).

Для встановлення закономірностей в динаміці показника сімейної доступності ЛЗ проведемо економіко-статистичне моделювання. Перш за все побудуємо моделі, що відображають динаміку показника $\eta_j(t)$ по регіонах. З цією метою введемо квадратичну модель:

$$\eta_j(t) = s_{0j} + s_{1j}t + s_{2j}t^2. \quad (3)$$

Параметри рівняння (1) знайдемо методом найменших квадратів за формулою:

$$S_j = (H^T H)^{-1} H^T Y_j, \quad (4)$$

$$\text{де: } H = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 4 \\ 1 & 3 & 9 \\ 1 & 4 & 16 \\ 1 & 5 & 25 \\ 1 & 6 & 36 \end{pmatrix}; \quad S_j = \begin{pmatrix} s_{0j} \\ s_{1j} \\ s_{2j} \end{pmatrix}; \quad Y_j = \begin{pmatrix} \eta_j(2) \\ \eta_j(3) \\ \eta_j(4) \\ \eta_j(5) \\ \eta_j(6) \end{pmatrix}.$$

Значущість розрахованих коефіцієнтів регресії перевірялася по критерію Стьюдента, а адекватність рівнянь — з використанням коефіцієнта детермінації.

Результати моделювання показали, що у всіх регіонах, окрім Закарпатської області, спостерігається стабільна тенденція до зниження частки сімей, які не можуть купити ліків, тобто спостерігається тенденція до зростання рівня сімейної доступності ЛЗ. Разом з тим характер та інтенсивність зміни показника сімейної доступності ЛЗ в різних регіонах істотно відрізняються один від одного. Введемо набір соціально-економічних чинників, що, імовірно, впливають на частку сімей, які не купували ліків: M_j — середня частка зайнятого населення в j -му регіоні; N_j — середній обсяг іноземних інвестицій в j -й регіон; Q_j — середній рівень безробіття в j -му регіоні (%); G_j — середня частка міського населення в j -му регіоні; R_j — середній дохід на душу населення в j -му регіоні. Доцільно визначити значення δ_j — скалярної інформативної характеристики динаміки показника $\eta_j(t)$, яка розраховується за формулою (5):

$$\delta_j = \frac{\eta_j(6) - \eta_j(2)}{4}, \quad j = 1, 2, \dots, 26. \quad (5)$$

Показник δ_j визначає характер динаміки показника $\eta_j(t)$, задаючи середнє значення зміни частки сімей, які не купили ліки, за рік. Досліджуємо наявність (або відсутність) кореляційного зв'язку між інформативною характеристикою δ_j динаміки показника $\eta_j(t)$ та, імовірно, чинниками, що на них впливають. Набуті значення коефіцієнтів кореляції складають: $r_{\delta, M} = 0,12$; $r_{\delta, N} = 0,09$; $r_{\delta, Q} = 0,24$; $r_{\delta, R} = 0,64$; $r_{\delta, G} = 0,48$. Значення коефіцієнтів кореляції свідчить, що імовірно значимих є два чинники — середній дохід на душу населення і середня частка міського населення,

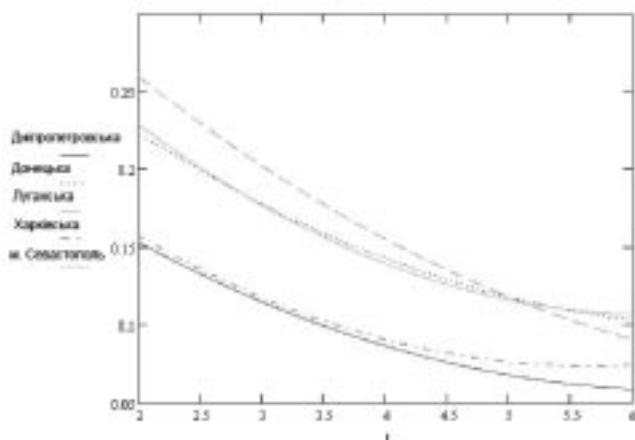


Рис. 2. Динаміка частки сімей, які не зуміли придбати ліки, для регіонів, що увійшли до кластера 1.

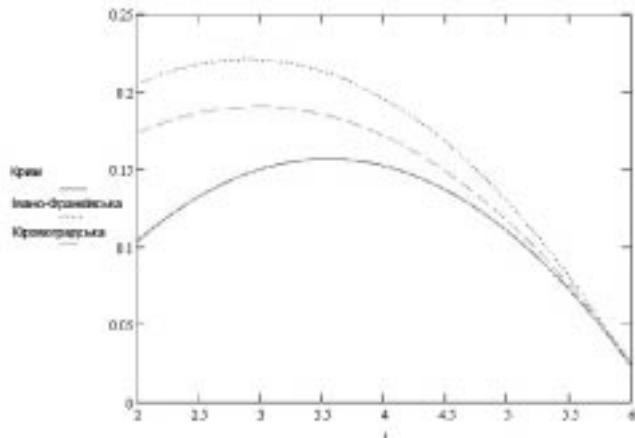


Рис. 5. Динаміка частки сімей, які не зуміли придбати ліки, для регіонів підгрупи А кластера 3.

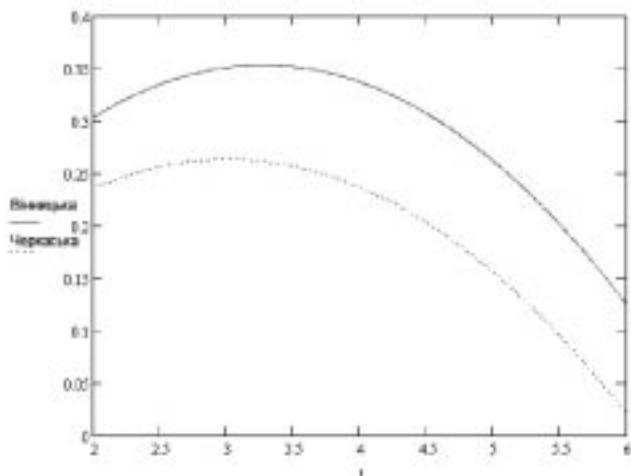


Рис. 3. Динаміка частки сімей, які не зуміли придбати ліки, для регіонів підгрупи А кластера 2.

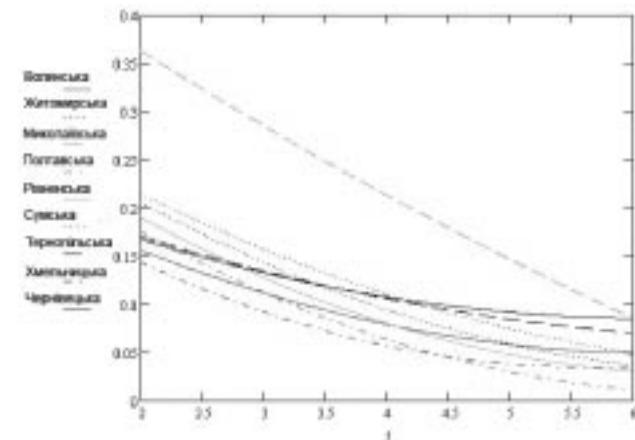


Рис. 6. Динаміка частки сімей, які не зуміли придбати ліки, для регіонів підгрупи Б кластера 3.

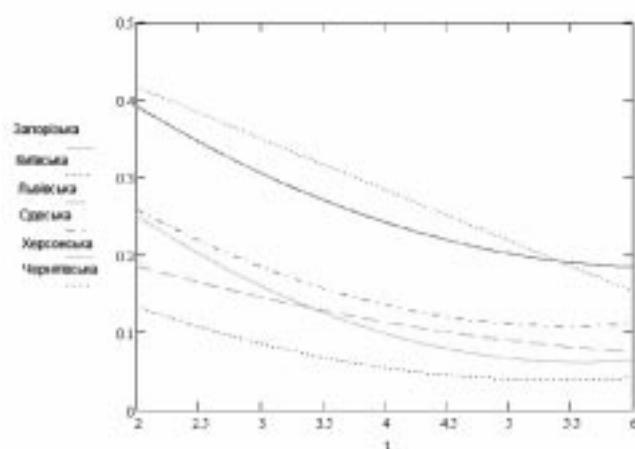


Рис. 4. Динаміка частки сімей, які не зуміли придбати ліки, для регіонів підгрупи Б кластера 2.

значення яких значущо пов'язані зі значеннями δ та $\eta_j(t)$. З урахуванням двох виявлених чинників, що безумовно впливають на динаміку частки сімей, які не купували ліки, здійснimo двофакторну кластеризацію регіонів, використовуючи стандартний, стійкий і ефективний алгоритм кластеризації за методом k — середніх. Результати кластеризації наведені на рис. 1.

З урахуванням одержаного результату згрупуємо моделі, що описують динаміку частки сімей, які не зуміли придбати ліки. При цьому моделі, що відповідають регіонам, які увійшли до кластера 1, однотипні і зображені на рис. 2.

Разом з тим аналіз моделей для регіонів, що увійшли до кластерів 2,3, показує, що для них динаміка відповідних моделей різна і має один з двох типів: А — спочатку невелике зростання, а потім зниження значення показника; Б — плавномірне зниження показника. Відповідні моделі наведені на рис. 3, 4, 5, 6.

При цьому характер динаміки частки сімей, які не зуміли придбати ліки, очевидним чином пов'язаний з приналежністю відповідного регіону до того або іншого кластера. Зокрема, для регіонів з кластера 1 типове стійке (монотонне) зниження частки сімей, які не зуміли придбати ліки (рис. 2). Для решти регіонів характерне або монотонне зниження цієї частки (рис. 4, рис. 6), або спочатку невелике збільшення, а потім — зниження частки сімей, які не зуміли придбати ліки (рис. 3, рис. 5). Проте в усіх випадках цей показник, починаючи з 2003 р., неухильно знижується. У зв'язку з цим феномен Закарпатської області вимагає осмислення. Ситуація, мабуть, обумовлена дією політичного чинника. Прихід нового демократичного Уряду підвищив рівень довіри і, як наслідок, привів до повернення інвестицій в регіон.

Результати регіональної кластеризації свідчать про таке: до першого кластера увійшли регіони з високими значеннями середнього рівня доходу на душу населення [(2,8-3,8)тис.] і частки міського населення [(0,79-0,94)]; до другого кластера увійшли регіони з середніми значеннями рівня доходу на душу населення [(2,0-2,6)тис.] і частки міського населення [(0,45-0,8)]; до третього кластера увійшли регіони з низькими значеннями вказаних чинників [(1,0-1,8)тис.], [(0,35-0,66)]; вплив першого чинника (середній дохід на душу населення)

очікуваний і не вимагає роз'яснень; можливою причиною впливу другого чинника (частка міського населення) є нерівнозначність у забезпеченні медикаментами міських і сільських аптек.

ВИСНОВКИ

1. Згідно з методологією дослідження було запропоновано коефіцієнт сімейної доступності ліків на основі даних розподілу числа сімей, які не зуміли придбати ліки по регіонах (областях) України. Аналіз динаміки показників сімейної доступності ЛЗ свідчить про тенденцію до підвищення коефіцієнта з 0,60-0,89 (2002 р.) до 0,81-0,97 (2006 р.), крім Закарпатської області, де цей показник є неприпустимо низьким, хоча з 2004 р. теж намітилась тенденція до його зростання з 0,071 до 0,13 (2006 р.).

2. З метою встановлення закономірностей в динаміці показника сімейної доступності ЛЗ було проведено кореляційно-регресійне моделювання з урахуванням імовірно впливових чинників, до яких згідно зі значимими коефіцієнтами кореляції слід віднести, імовірно, два чинники — середній дохід на душу населення і середню частку міського населення.

3. На основі методу класифікації k -середніх було здійснено регіональну кластеризацію показників сімейної доступності лікарських засобів у регіонах України: Метод. рекоменд. — К.: МОЗ України, 2008. — 28 с.

1. Вибіркове обстеження умов життя домогосподарств України: Зб. стат. даних. — К.: Держкомстат, 1999-2006. — 220 с.
2. Єріна А.М. Статистичне моделювання та прогнозування: Навч. посіб. — К.: КНЕУ, 2001. — 170 с.
3. Немченко А.С., Котвицька А.А. Кореляційно-регресійне моделювання соціально-економічних показників сімейної доступності лікарських засобів у регіонах України: Метод. рекоменд. — К.: МОЗ України, 2008. — 28 с.
4. Стан здоров'я населення (за даними вибіркового опитування сімей-домогосподарств): Стат. збір. — К.: Держкомстат, 2002-2006. — 177 с.
5. Household Budget Surveys in the E. Methodology and Recommendation for Harmonization. Eurostat. — Luxemburg, 1997. — 370 р.
6. Macroeconomic indicators AIPM — RMBC market bulletin — 1200-2000. — 420 р.
7. World Health Organization. Regional Office for Europe: Health 21 — The introduction to the health for all policy for the WHO European region. World Health Organization. — Copenhagen, 2006.

УДК 615.1:311.21

ИССЛЕДОВАНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ СЕМЕЙНОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОРРЕЛЯЦИОННО-РЕГРЕССИОННОГО И КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗОВ

А.А.Котвицкая

На основании статистических данных всеукраинского выборочного исследования условий жизни семей было проведено корреляционно-регрессионное моделирование социально-экономического показателя семейной доступности лекарств, предложенное автором с учетом двух факторов — среднего дохода на одного жителя и средней части городского населения. С использованием метода классификации k -средних была осуществлена региональная кластеризация показателя семейной доступности лекарств и установлены соответствующие тенденции.

UDC 615.1:311.21

THE RESEARCH OF THE SOCIO-ECONOMIC INDEX OF FAMILY AVAILABILITY OF MEDICINES USING THE CORRELATION-REGRESSIVE AND CLUSTER ANALYSIS

A.A.Kotvitetskaya

On the basis of the statistical data of All-Ukrainian selective research of the life condition of families the correlation-regressive modeling of the socio-economic index of family availability of medicines has been conducted. The author offered it taking into account two factors — average earnings per one inhabitant and average part of the urban population. Using the method of k -average values classification the regional clusterization of the index of family availability of medicines has been carried out and the appropriate tendencies have been determined.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговою

УДК 616. 36-002.01.89.016.2

ВПЛИВ МОДИФІКОВАНИХ ІЗОФЛАВОНОЇДІВ І ХРОМОНІВ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ

О.І.Набока, Л.М.Вороніна, Б.А.Самура

Національний фармацевтичний університет

Проведені скринінгові дослідження з вивчення впливу 40 модифікованих ізофлавоноїдів і хромонів на поведінкові реакції у щурів. Отримані дані свідчать, що сполука 17 потенціює дію судомних отрут, внаслідок чого збільшується тяжкість клоніко-тонічних судом, а також викликає проявлення чіткої фази тонічної екстензії. Встановлено, що протисудомна активність сполуки 38 була більш вираженою, але поступається дії фенобарбіталу і дифеніну. Серед похідних ізофлавоноїдів і хромонів, що вивчалися, виявлені сполуки, які мають седативні та аналгетичні властивості, що визначає перспективність їх подальшого вивчення.

Хімічні речовини, що за своєю будовою являють собою модифіковані ізофлавоноїди і хромони, останнім часом привертають чималу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям. Численні літературні дані свідчать про широкий спектр дій — від протизапальній, діуретичної, гіпотензивної, гіпоглікемічної до дій на центральну нервову систему [4, 6, 9, 10].

На кафедрі біологічної хімії НФаУ нами був проведений цикл робіт з вивчення гострої токсичності, антиекседативної, гіпоглікемічної, антиоксидантної, аналгетичної та діуретичної активності 40 похідних ізофлавоноїдів і хромонів [1, 2]. Ці речовини були одержані на кафедрі органічної хімії Київського національного університету ім. Т.Г.Шевченка під керівництвом професора В.П.Хілі та на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом професора В.М.Ковальова.

Синтезовані сполуки є кристалічними речовинами, не розчинними у воді, але розчинними у полярних органічних розчинниках. Їх чистоту доведено хроматографично, а будову — спектральними методами.

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу нових 40 сполук — модифікованих ізофлавоноїдів і хромонів на поведінкові реакції у щурів.

Матеріали та методи

Взаємодію модифікованих ізофлавоноїдів і хромонів з судорожними отрутами та вплив відібраних

сполук на агресивність поведінки тварин вивчали на білих щурах-самцях масою 170-200 г [3, 5, 7, 8].

Експерименти з тваринами проводилися згідно з Міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Дані обробляли методами параметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [5].

Результати та їх обговорення

Отримані дані про вплив похідних ізофлавоноїдів і хромонів представлені в табл. 1.

Аналіз представлених даних показав, що серед усіх вивчених речовин найбільш виразну протисудомну дію показала сполука 38, яка вірогідно викликала збільшення латентного періоду первинних судомних проявів та запобігала загибелі всіх тварин, слабкий захисний ефект виявили сполуки 4, 9, 12, 33, 36 і 37. Після їх уведення у тварин відмічалися лише поодинокі судомні напади. У вивчених дозах сполуки запобігали загибелі більшості тварин у порівнянні з контрольною групою.

Потенційовану дію судомних отрут спостерігали після введення сполук 17, 19 і 20. Після їх введення відмічали зменшення латентного періоду перших судомних проявів, викликаних судомними отрутами. При цьому у всіх дослідних групах щурів, яким уводили вищевказані речовини, зростала тяжкість судом, скорочувалася тривалість життя з наступною загибеллю всіх тварин, що свідчить про синергізм фармакологічного ефекту цих речовин з досліджуваними судомними отрутами (коразолом, камфорою і кордіаміном).

Протисудомну активність досліджуваних речовин порівнювали з дифеніном і фенобарбіталом. Встановлено, що протисудомна активність сполуки 38 поступається антиконвульсивним властивостям дифеніну і фенобарбіталу.

Дані про вплив деяких похідних ізофлавоноїдів і хромонів на поріг емоційних реакцій щурів наведені у табл. 2 і на рис.

Аналіз представлених даних показав, що деякі похідні хромонів (сполуки 31, 35, 36-40) мають

Таблиця 1

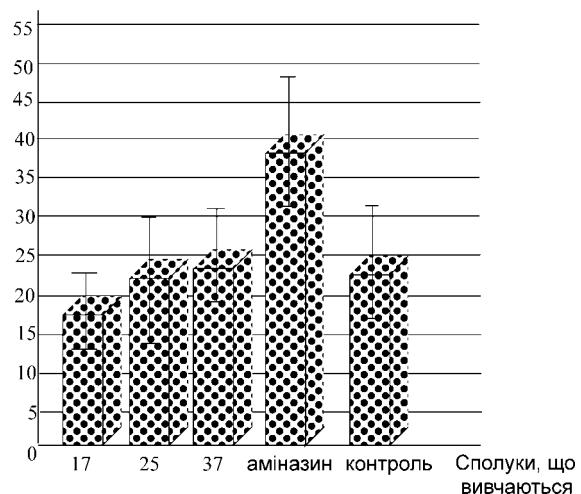
Взаємодія похідних ізофлавоноїдів і хромонів з коразолом, камфорою і кордіаміном

№ сполуки	Доза, мг/кг	Важкість судом		
		коразол, 80 мг/кг	камфора, 1,2 мг/кг	кордіамін, 300 мг/кг
1	30,5	+	-	+
2	32,8	-	-	-
3	34,5	-	-	-
4	37,8	+	+	+
5	36,5	-	-	-
6	29,5	-	-	-
7	33,5	-	-	-
8	41,5	+	+	-
9	27,9	+	+	+
10	39,5	-	-	-
11	41,8	-	-	-
12	34,9	+	+	+
13	28,5	-	+	+
14	38,5	-	-	+
15	31,5	-	-	-
16	34,0	-	-	-
17	28,8	---	---	---
18	26,5	-	-	-
19	33,9	--	--	--
20	27,5	--	--	-
21	28,9	-	-	-
22	32,5	-	+	-
23	39,8	+	-	-
24	34,7	+	-	-
25	30,9	-	-	-
26	23,5	-	-	-
27	37,5	-	-	-
28	36,9	-	+	-
29	38,9	-	-	-
30	21,5	-	-	-
31	27,8	-	+	-
32	41,5	+	-	+
33	33,5	+	+	+
34	22,5	+	++	+
35	26,9	+	+	++
36	28,9	+	+	+
37	39,5	+	+	+
38	31,5	++	+++	+
39	24,5	++	+	+
40	22,8	+	+	+
Дифенін	96,0	++++	++++	++++
Фенобарбітал	10,0	+++	+++	+++

Примітки:

- відсутність протисудомного ефекту;
- , --- виразні клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік і чіткою фазою тонічної екстензії;
- клоніко-тонічні судоми з летальним наслідком;
- + слабкий захисний ефект;
- ++ противісудомна дія;
- +++ виразна противісудомна дія;
- ++++ повний захист від судом.

Звуковий поріг у вольтах



Поріг агресивності у вольтах

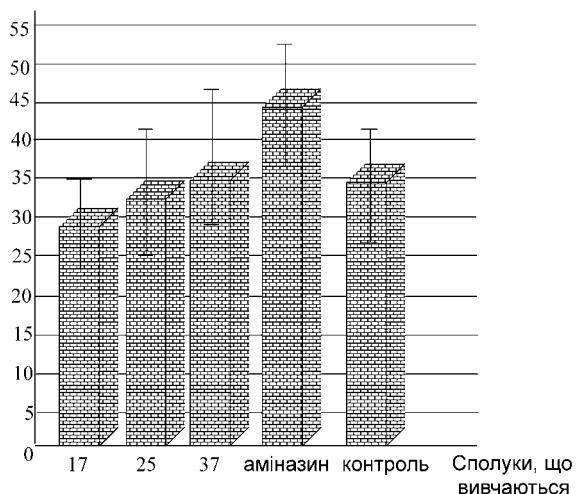


Рис. Вплив похідних ізофлавоноїдів і хромонів на поріг емоційних реакцій у щурів у порівнянні з аміназином (5 мг/кг) (вказані довірчі інтервали для $p < 0,05$).

заспокійливу дію, знижуючи агресивність поведінки тварин при електричному подразненні.

Найбільш активними були сполуки 36 і 38, які викликали підвищення звукового порогу на 16,0-22,5% і порогу агресивності на 10-13%. Сполуки 17, 19 і 25 навпаки виявили психостимулюючу дію, знижуючи звуковий поріг і порог агресивності тварин. Найбільшу аналептичну здатність виявила сполука 17, під впливом якої спостерігали зниження звукового порогу на 22% і порогу агресивності на 16,8%.

Седативні властивості сполуки 38 порівнювали з аміназином. Встановлено, що за дією аміназин перевищує досліджувану сполуку.

ВИСНОВКИ

Дослідження показали, що сполука 17 потенціює дію судомних отрут, внаслідок чого збільшується тяжкість клоніко-тонічних судом, а також проявляється чітка фаза тонічної екстензії, натомість противісудомна активність сполуки 38 поступається дії фенобарбіталу і дифеніну.

Таблиця 2

Вплив модифікованих ізофлавоноїдів і хромонів на поріг емоційних реакцій у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Звуковий поріг			Поріг агресивності		
		M±m у вольтах	у % до контролю	довірчий інтервал при p=0,05	M±m у вольтах	у % до контролю	довірчий інтервал при p=0,05
7	33,5	24,6±2,9	104,2	17,49±31,71	36,7±3,1	102,8	29,10±44,30
17	28,8	18,4±2,6	78,0	12,03±24,77	29,7±2,3	83,2	24,10±35,34
19	33,9	19,3±2,8	81,8	12,44±26,16	31,6±2,9	88,5	24,50±38,70
25	30,9	22,4±3,3	94,9	14,31±30,49	33,2±3,6	93,0	24,40±42,00
31	27,8	25,9±2,9	109,7	18,79±33,01	37,1±3,2	103,9	29,30±44,90
35	26,9	26,4±3,5	111,9	17,82±34,98	38,4±4,1	107,6	28,35±48,45
36	28,9	27,9±2,4	118,2	22,02±33,78	39,3±3,4	110,1	30,97±47,63
37	39,5	25,4±3,0	107,6	18,05±32,75	36,9±3,7	103,4	27,83±45,97
38	31,5	28,9±3,2	122,5	21,06±36,74	40,4±3,5	113,2	31,82±48,98
39	24,5	27,0±2,7	114,4	20,38±33,62	37,6±2,9	105,3	30,49±44,71
40	22,8	27,2±3,4	115,3	18,87±35,53	38,7±3,8	108,4	29,39±48,01
Контроль		23,6±3,1	100	10,66±31,20	35,7±2,8	100	28,84±42,56
Аміназин	5,0	40,6±3,4	172,0	32,27±48,93	44,4±3,2	124,4	36,56±52,20

Серед похідних ізофлавоноїдів і хромонів, що вивчалися, виявлені сполуки, які мають седативні

та аналептичні властивості, що визначає перспективність їх подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Л.Н., Набока О.И., Хиля В.П. Противовоспалительная активность модифицированных изофлавоноидов и хромонов. — Матер. науч.-практ. конф. “Лекарства — человеку”. — Х., 1996. — Т. Х. — С. 127-129.
2. Воронина Л.Н., Набока О.И., Самура Б.А. Доклиническое изучение диуретической активности хромэткарба // Междунар. сб. науч. тр. IV научно-практ. конф. по созданию и апробации новых лек. форм, 4-5 июня 1997. — Москва. — С. 343-347.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — С. 143.
4. Маликов В.М., Юлдашев М.П. // Химия природ. соед. — 2002. — №4. — С. 299-324.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 117-320.
6. Титова А.А., Батюк В.С. Новые флавоноиды из некоторых видов боярышника. В сб.: “Реализация науч. достижений в практ. фармации”. — Х., 1991. — С. 207.
7. Тринус Ф.П. Методы скрининга и фармакологического изучения фармакологических средств: Метод. рекоменд. — К., 1984. — С. 27.
8. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. — К.: Здоров'я, 1992. — С. 71-72.
9. Ahmed A.Ahmed, Awatef M.Khattab, Mary H.Grace, Malek M.Sahl // Fitoterapia. — 2001. — Vol. 72. — P. 756-759.
10. Encyclopedia of Plant Physiology. New Series / Ed. A.Pirson, M.H.Zimmermann. — Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1982. — P. 166, 178.

УДК 616. 36-002.01.89.016.2

ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИЗОФЛАВОНОИДОВ И ХРОМОНОВ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС

О.И.Набока, Л.Н.Воронина, Б.А.Самура

Проведены скрининговые исследования по изучению влияния 40 модифицированных изофлавоноидов и хромонов на поведенческие реакции у крыс. Полученные данные свидетельствуют, что соединение 17 потенцирует действие судорожных ядов, в результате чего увеличивается тяжесть клонико-тонических судорог, а также вызывает проявление четкой фазы тонической экстензии. Установлено, что противосудорожная активность соединения 38 была более выраженной, но уступает таковой у фенобарбитала и дифенина. Среди производных изофлавоноидов и хромонов выявлены соединения, которые обладают седативными и аналептическими свойствами, что определяет перспективность их дальнейшего изучения.

UDC 616. 36-002.01.89.016.2

THE INFLUENCE OF MODIFIED ISOFLAVONOIDS AND CHROMONS ON RATS' BEHAVIORAL RESPONSE

O.I.Naboka, L.N.Voronina, B.A.Samura

The screening research of the influence of 40 modified isoflavonoids and chromons on rats' behavioral response has been carried out. The data obtained testify that compound 17th potentiates the action of spasmodyc poisons. As a result of it the severity of clonical-tonic convulsions has been increased and it causes the manifestation of the distinct phase of tonic extension. The anticonvulsant activity of compound 38 has been proven to be more marked, but it is not inferior to that of phenobarbital and diphenine. Among the derivatives of isoflavonoids and chromons the compounds that possess sedative and analeptic properties have been revealed and their further research is promissing.

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.224-02:616.36-008.9+616.381

ВПЛИВ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В.В.Підгірний, А.А.Гудима

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

В експерименті на здорових білих щурах вивчено вплив метронідазолу, лансопразолу і кларитроміцину на функціональний стан печінки. Встановлено, що поєднане застосування цих препаратів зумовлює стимуляцію жовчовидільної функції печінки і пригнічення жовчоутворюючої, що проявляється у зниженні швидкості виділення загальних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну і підвищенні швидкості екскреції холестеролу. Одержані відхилення є ранніми проявами гепатотоксичної дії протиінфекційних препаратів, які націлюють на розробку методів корекції їх побічної дії.

Важливою медичною і соціальною проблемою сьогодення продовжує залишатися висока захворюваність серед осіб працездатного віку на виразкову хворобу шлунка і дванадцяталої кишki (ВХ). При неправильному лікуванні в них відмічається високий рівень рецидивування, ускладнень та інвалідизації [10].

Кардинальні зміни у підходах до розуміння патогенезу ВХ зумовили відкриття у 1983 р. бактерії *Helicobacter pylori* (НР), яка виявляється більш ніж у 70% хворих на ВХ [1] і вважається одним з етіологічних факторів формування хронічного гастриту.

Відповідно до маастріхтського стандарту [18] розроблені схеми лікування хворих на ВХ. Вони включають антисекреторний препарат і 2-3 антибіотики, направлени відповідно на усунення фактора кислотно-пептичної агресії і ерадикацію НР. У переважній більшості випадків така терапія супроводжується позитивним ефектом, створюючи умови для загенення виразкового дефекту [20, 24].

Анатомо-фізіологічний взаємозв'язок шлунка і дванадцяталої кишki з печінкою, їх функціональна взаємодія, відносна спільність кровопостачання і нейрогуморальної регуляції зумовлюють високу частоту взаємного ураження цих органів як при патології печінки, так і на тлі інвазії НР і розвитку ВХ [21, 22, 25].

Додатковий негативний вплив на печінку здійснюють також і самі препарати, які застосовуються для терапії ВХ. Більшість з них піддається біотрансформації в печінці цитохромом Р-450-асоційо-

ваними ферментами і створює додаткове навантаження на детоксикуючу систему гепатоцитів [6, 9, 19, 23]. Проте дані щодо побічної дії цих препаратів, їх впливу на печінку в публікаціях багатьох авторів є розбіжними, що вимагає спеціального дослідження.

Метою роботи стало з'ясування впливу препаратів, які використовуються для потрійної терапії ВХ: лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину, на функціональний стан печінки здорових лабораторних тварин.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на 48 білих нелінійних щурах-самцях масою 170-180 г. Усі тварини були розділені на 8 груп — по шість тварин у кожній: перша група — контрольна, другий внутрішньошлунково вводили метронідазол (МН), третій — лансопразол (ЛП), четвертий — кларитроміцин (КМ), п'ятий — МН+ЛП, шостий — МН+КМ, сьомий — ЛП+КМ і восьмий — ЛП+КМ+МН. Дози препаратів відповідали середнім терапевтичним, які використовуються при лікуванні хворих на ВХ: ЛП — 60 мг на добу, КМ — 1000 мг на добу і МН — 1000 мг на добу [10]. За константами біологічної активності зазначені дози перераховувались на еквівалентні для білих щурів [12]. ЛП вводили у вигляді желатинової сусpenзії для запобігання руйнуванню у шлунку. Курс введення склав 7 днів.

У роботі використовувались лансопразол торгової марки ЛАНЗА (виробник “Дженом”, Індія), метронідазол і кларитроміцин фірми “Здоров’я” (Україна). Дослідження проводились відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [17].

На 8-му добу під тіопентало-натрієвим наркозом (80 мг на кілограм маси) у тварин вивчали жовчовидільну і жовчоутворюючу функцію печінки шляхом катетеризації загальної жовчної протоки і забору жовчі протягом 1 год [3]. Розташування катетера в загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки подрізення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на активність відділів автономної нервової системи, що впливає на інтенсивність виділення жовчі [13].

Таблиця

Динаміка показників жовчовидільної і жовчоутворюючої функцій печінки після введення МН, ЛП і КМ ($M \pm m$)

Контроль (n=6)	МН (n=6)	ЛП (n=6)	КМ (n=6)	МН+ЛП (n=6)	МН+КМ (n=6)	ЛП+КМ (n=6)	МН+ЛП+КМ (n=6)
Швидкість жовчовиділення, мл · год ⁻¹ · кг ⁻¹							
2,281±0,123	2,069±0,085	2,594±0,101	2,531±0,140	2,548±0,143	2,781±0,103*	2,953±0,044***	3,109±0,103***
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг · год ⁻¹ · кг ⁻¹							
8,823±0,454	6,409±0,278**	10,779±0,208**	7,876±0,463	7,420±0,416	7,066±0,252**	6,790±0,266**	6,256±0,532**
Швидкість екскреції холестерину, мг · год ⁻¹ · кг ⁻¹							
0,667±0,048	0,795±0,027*	0,616±0,087	0,654±0,062	0,737±0,128	0,792±0,051	1,099±0,058***	1,008±0,075**
Холато-холестериновий коефіцієнт							
12,7±1,0	8,1±0,4**	19,4±2,8*	12,3±0,7	11,6±2,1	8,9±0,7*	5,8±0,3***	6,0±0,6***
Загальний білірубін, мкмоль · год ⁻¹ · кг ⁻¹							
221,1±9,3	192,4±14,7	249,6±13,7	230,0±17,3	241,0±12,4	238,0±14,5	241,4±5,5	255,2±6,6*
Прямий білірубін, мкмоль · год ⁻¹ · кг ⁻¹							
151,6±6,9	117,1±11,1*	183,3±6,2**	146,0±11,3	145,7±7,2	132,2±7,3	126,4±8,6*	122,9±8,7*
Непрямий білірубін, мкмоль · год ⁻¹ · кг ⁻¹							
30,7±2,3	40,6±5,3	24,9±3,5	33,6±3,2	37,8±3,0	37,8±4,3	39,1±3,8	42,8±3,3*
Ступінь кон'югації білірубіну, %							
68,6±1,9	60,5±2,0*	74,2±3,3	63,5±1,9	60,6±1,5**	56,1±3,4**	52,6±4,2**	48,3±3,5***

Примітка: * — достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (* — $P<0,05$, ** — $P<0,01$, *** — $P<0,001$).

В отриманій жовчі визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, розраховували їх питому швидкість виділення [8]. Крім того оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні жовчні кислоти/холестерол. У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубіну [7]. Розраховували питому швидкість їх екскреції. Крім цього обчислювали ступінь кон'югації білірубіну за співвідношенням:

$$\text{прямий білірубін}/\text{загальний білірубін} \cdot 100\%.$$

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Одержані результати показали (таблиця), що порівняно з контрольною групою під впливом монотерапії МН відмічалася тенденція до зниження швидкості виділення жовчі (на 9,3%), ЛП і КМ навпаки — до підвищення (відповідно на 13,7 і 11,0%), проте результат виявився статистично недостовірним ($P>0,05$). Більшим було виділення жовчі внаслідок поєднання двох препаратів. У випадку МН+ЛП швидкість жовчовиділення зросла на 11,7% ($P>0,05$), МН+КМ — на 21,9% ($P<0,05$), ЛП+КМ — на 29,5% ($P<0,001$). При введенні усіх трьох препаратів зростання досліджуваного показника досягло 36,3% ($P<0,001$).

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот після застосування МН знижувалася на 27,4% ($P<0,01$), КЛ — на 10,7% ($P>0,05$). Внаслідок введення ЛП цей показник, навпаки, підвищувався на 22,2% ($P<0,01$). Використання комбінації препаратів по два супроводжувалося зниженням швидкості виділення загальних жовчних кислот:

МН+ЛП — на 15,9% ($P>0,05$), МН+КМ — на 19,9%, ($P<0,01$), ЛП+КМ — на 23,0% ($P<0,01$). Найбільше зниження досліджуваного показника відмічалося після введення всіх трьох препаратів (на 29,1%, $P<0,01$).

У свою чергу, швидкість виділення холестеролу після використання ЛП і КМ статистично достовірно не змінювалася. Після застосування МН вона зростала на 19,2% ($P<0,05$). Застосування комбінацій препаратів МН+ЛП і МН+КМ теж супроводжувалося підвищенням цього показника, проте результат виявився статистично недостовірним. На тлі ЛП+КМ та одночасного введення всіх трьох препаратів інтенсивність екскреції холестеролу підвищувалася відповідно на 64,8% ($P<0,001$) і 51,1% ($P<0,01$).

Наведені відхилення у виділенні загальних жовчних кислот і холестеролу зумовлювали зниження холато-холестеролового співвідношення за виключенням окремого введення ЛП. Найнижчим цей показник виявився після застосування самого МН, комбінації МН+КМ, ЛП+КМ і всіх трьох препаратів одночасно. Порівняно з контрольною групою ступінь зниження склав відповідно 36,2% ($P<0,01$), 29,9% ($P<0,05$), 54,3 і 52,8% ($P<0,001$). На тлі ЛП цей показник зростав на 52,8% ($P<0,05$).

Швидкість виділення загального білірубіну після застосування противіразкових препаратів статистично достовірно не відрізнялася від контрольної групи. Виключення склало введення комбінації з трьох препаратів, на тлі якого досліджуваний показник підвищувався на 15,4% ($P<0,05$).

Виділення прямого білірубіну було дещо іншим. Після введення МН швидкість екскреції цієї речовини знижувалася (на 22,8%, $P<0,05$). Після застосування ЛП рівень екскреції прямого білі-

рубіну, навпаки, зростав на 20,9% ($P<0,01$). Застосування інших препаратів та їх комбінацій супроводжувалося зниженням досліджуваного показника. Статистично достовірні відмінності відмічалися після застосування комбінацій ЛП+КМ (на 16,6%, $P<0,05$) та МН+ЛП+КМ (на 18,9%, $P<0,05$).

Швидкість виділення непрямого білірубіну мала тенденцію до зниження після введення ЛП (на 18,9%, $P>0,05$). В інших випадках досліджуваний показник підвищувався, проте тільки після одночасного застосування всіх трьох препаратів він статистично достовірно відрізнявся від контрольної групи (на 39,4%, $P<0,05$).

Привертає увагу динаміка ступеня кон'югації білірубіну після застосування противиразкових препаратів. Порівняно з контрольною групою після введення МН даний показник знижувався на 11,7% ($P<0,05$), ЛП навпаки, зростав на 8,2% ($P>0,05$). Після застосування інших комбінацій препаратів відмічалося зменшення досліджуваного показника: МН+ЛП — на 11,7% ($P<0,01$), МН+КМ — на 18,2% ($P<0,01$), ЛП+КМ — на 23,3% ($P<0,01$), усіх трьох препаратів — на 70,4% ($P<0,001$).

Одержані результати свідчать про те, що окрім застосування досліджуваних препаратів істотно не впливало на жовчовидільну функцію печінки. Разом з тим такі комбінації як МН+КМ, ЛП+КМ і три препарати разом істотно стимулювали екскрецію жовчі.

Аналіз жовчоутворюючої функції показав, що зі зростанням інтенсивності жовчовиділення змінювався її якісний склад. На тлі МН знижувалася швидкість виділення загальних жовчних кислот, на фоні ЛП — вона зростала. Введення КМ і комбінації МН+ЛП практично не супроводжувалося зміною цього показника. Застосування інших комбінацій препаратів зумовлювало вірогідне зниження швидкості виділення досліджуваної речовини. Екскреція холестеролу зростала при введенні МН, а також таких комбінацій досліджуваних препаратів як ЛП+КМ і МН+ЛП+КМ.

Наведені результати дозволяють припустити, що МН властивий пригнічувальний вплив на ферменти мікросом, які відповідають за синтез жовчних кислот. Це підтверджує також і зростання вмісту в жовчі холестеролу, оскільки ендогенний (катараболічний) пул цієї речовини є основним субстратом синтезу жовчних кислот [14]. У свою чергу, ЛП, ймовірно, стимулює синтез жовчних кислот, оскільки після його введення зростає екскреція холатів і знижується виділення холестеролу. КМ у найменшій мірі впливає на виділення цих речовин. Оскільки ЛП метаболізується в основному CYP 1A2 і частково CYP 2C19 [5, 16], а холестерол — CYP 7A [2], можна припустити наявність їх взаємної активації під дією ЛП. Ймовірним механізмом підвищення функціональної активності гепатоцитів після введення ЛП є посилення синтезу і виділення гастрину [4], який, у свою чергу, чинить стимулювальний вплив на печінку.

МН метаболізується в печінці шляхом окиснення і зв'язування з глукуроновою кислотою. Йому властиве пригнічення ізоферментів мікросомального окиснення, зокрема CYP 3A4, який метаболізує до 50% ксенобіотиків, у тому числі КМ, та CYP 2E1, що метаболізує етанол [5]. Цілком імовірно, що саме ця властивість зумовлює негативний вплив МН і на синтез жовчних кислот.

Встановлені відхилення жовчоутворення зумовили зміни холато-холестеролового співвідношення, яке зростало після введення ЛП і понижувалося після застосування МН та більшості комбінацій досліджуваних препаратів. Останнє вказує на можливість підвищення літогенних властивостей жовчі після застосування противиразкових препаратів.

Подібні результати щодо впливу МН, ЛП і КМ на функціональний стан мікросом гепатоцитів отримано і за інтенсивністю виділення кон'югованого білірубіну. МН пригнічував екскрецію кон'югованого білірубіну, в той час як ЛП, навпаки, посилював. Вплив КМ, як і в попередньому випадку, був не істотним.

Введення препаратів по два мало свої особливості. На тлі комбінації МН+ЛП виникали помірні відхилення у швидкості виділення кон'югованого білірубіну. Решта комбінацій викликала зниження цього показника, максимум якого наставав після введення всіх трьох препаратів.

Таким чином, противиразкові препарати МН, ЛП і КМ здатні модулювати активність мікросомальних ферментів, які відповідають за синтез жовчних кислот та кон'югацію білірубіну з глукуроновою кислотою. Найбільші відхилення відмічалися після введення комбінацій МН+КМ, ЛП+КМ та усіх препаратів разом. Зниження виділення жовчних кислот і кон'югованого білірубіну, яке при цьому відбувається, свідчить про ураження мембрани ендоплазматичного ретикулуму і є раннім проявом гепатотоксичної дії досліджуваних препаратів [14]. Пояснити одержаний результат можна на основі існуючих літературних даних щодо взаємного пригнічення метаболізму ЛП і КМ, що подовжує їх період напіввиведення [11], та пригнічення окиснення КМ при одночасному введенні МН [5]. Гепатотоксичний вплив поєднаного застосування противиразкових препаратів у клініці відмічають також й інші автори [15].

З врахуванням вищепередного стає зрозумілим і зміст посилення жовчовиділення, особливо при поєднаному застосуванні досліджуваних препаратів. Очевидно, він полягає у розвантаженні печінки від проміжних метаболітів екзо- і ендогенного походження і вказує на функціональність виявлених відхилень, що підтверджують літературні дані про зниження проявів побічних ефектів з боку печінки на тлі антихелікобактерної терапії через певний час після закінчення лікування [10].

ВИСНОВКИ

1. Поєднане застосування метронідазолу, лан-сопразолу і кларитроміцину у здорових більших шущів стимулює жовчовидільну функцію печінки і

пригнічує жовчоутворюючу, що проявляється у зниженні швидкості виділення загальних жовчних кислот, кон'югованого білірубіну і підвищенні швидкості екскреції холестеролу.

2. Встановлені співвідношення між жовчовидільною і жовчоутворюючою функціями печінки на тлі введення протиризкових препаратів є свідченням ранніх проявів їх гепатотоксичної дії,

на тлі якого посилення жовчовиділення носить компенсаторний характер, спрямований на розвантаження печінки від проміжних метаболітів екзо- і ендогенного походження.

3. Отримані результати націлюють на подальше дослідження гепатотропного впливу протиризкових препаратів в умовах хронічного ураження печінки і розробки методів корекції їх побічної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксенов О.С., Молчанов В.В., Хибин Л.С. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — №3. — С. 17-19.
2. Головенко Н.Я. // Соврем. проблемы токсикол. — 2001. — №3. — С. 17-22.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стеванова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. — М.: Академкнига, 2001. — 304 с.
5. Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): Аналит. обзор (ч. 3) //http://www.cardiosite.ru/clinical-lecture/article.asp?pr=1&id=1751/.
6. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Петрова Е.Г. // Клин. мед. — 2002. — №6. — С. 7-12.
7. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холестазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С.М.Дрогозов, С.И.Сальникова, Н.П.Скаун, В.В.Слыжков. — К.: ФКМЗ України, 1994. — 46 с.
8. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.П., Касаткина М.Г., Козачек Г.А. // Лаб. дело. — 1978. — №3. — С. 149-153.
9. Мягкова Л.П., Нечаев В.М., Овчаренко Г.Н. и др. // Труды 3 конф. "Негативные эффекты лечения сочет. болез. органов пищеварения и отягощение их другой патологией. Различные аспекты диагностики и лечения в гастроэнтерол.". — Смоленск-Москва, 2003. — С. 57-60.
10. Передерий В.Г., Ткач С.М. // Мистецтво лікування. — 2003. — №2. — С. 9-13.
11. Рачина С.А. Клиническая фармакология и практическое использование кларитромицина // http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/06_03/9.shtml.
12. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. // Докл. Акад. наук СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
13. Сван О., Смільська І., Швалюк М. // Тези доп. III Міжнар. мед. конгр. студентів і молодих учених. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. — С. 331-332.
14. Чекман И.С., Порохова Е.А., Береговая Е.Г. Микросомальная ферментная система организма. — К., 1996. — 81 с.
15. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Некоторые механизмы развития побочных эффектов антихеликобактерной терапии и пути их коррекции // http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/05_02/22.shtml.
16. Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A. // Clin. Pharmacokinet. — 2002. — Vol. 41. — P. 913-958.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. — №123. — P. 52.
18. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 167-180.
19. Mansour-Ghanaei F., Fallah M.S., Shafaghi A. // Med. Sci. Monit. — 2002. — Vol. 8, №3. — P. 127-130.
20. McLoughlin R.M., O'Morain C.A., O'Connor H.J. // Fundam. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 19, №4. — P. 421-427.
21. Ponzetto A., Fagoonee S., Pellicano R. // Dig. Liver Dis. — 2001. — Vol. 33, №5. — P. 399-401.
22. Ponzetto A., Pellicano R., Redaelli A. et al. // New Microbiol. — 2003. — Vol. 26, №4. — P. 321-328.
23. Simon B., Mueller P., Pascu O. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 15, №7. — P. 791-799.
24. Tulassay Z., Kryszewski A., Dite P. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 1457-1465.
25. Vergara M., Calvet X., Roque M. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 14, №7. — P. 717-722.

УДК 615.224-02:616.36-008.9+616.381

ВЛИЯНИЕ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.В.Пидгирный, А.А.Гудима

В эксперименте на здоровых белых крысах изучено влияние метронидазола, лансопразола и кларитромицина на функциональное состояние печени. Установлено, что сочетанное применение этих препаратов вызывает стимуляцию желче-выделительной функции печени и угнетение желчеобразовательной, что проявляется в снижении скорости выделения общих желчных кислот, конъюгированного билирубина и повышением скорости экскреции холестерола. Полученные отклонения являются ранними признаками гепатотоксического действия противознездных препаратов и нацеляют на разработку методов коррекции их побочного действия.

UDC 615.224-02:616.36-008.9+616.381

INFLUENCE OF LANSOPRAZOLE, METRONIDAZOLE AND CLARITHROMYCINE ON FUNCTIONAL CONDITION OF LIVER IN EXPERIMENT

V.V.Pidgirny, A.A.Gudyma

The influence of metronidazole, lansoprazole and clarithromycine on the functional state of liver has been studied in the experiment in healthy white rats. It has been found that the combined administration of these drugs causes the stimulation of the bile-excretory function of liver and inhibition of the bile-productive function and it is manifested by decreasing of general bile acids, conjugated bilirubin excretion rate and increasing of cholesterol excretion rate. The deviations obtained are the early manifestations of the hepatotoxic activity of anti-ulcer drugs and the aim is to develop the correction methods of their side effects.

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлєвою

УДК 615.61-008-64+615.22-019

ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОДНОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ КВЕРЦЕТИНУ “ЛІПОФЛАВОН” ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

О.М.Горошко, І.І.Заморський

Буковинський державний медичний університет

В експерименті на білих щурах вивчено вплив ліпофлавону на перебіг гострої ниркової недостатності, викликаної внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцеролу. Ліпофлавон вводили одноразово внутрішньоочеревинно у дозі 8 мг/кг через 40 хв після введення гліцеролу. Доведено, що ліпофлавон володіє комплексними нефропротекторними властивостями, зменшуючи ступінь порушень функцій нирок шляхом підвищення рівня клубочкової фільтрації, зменшення екскреції білка, а також позитивного впливу на процеси канальцевого транспорту води та іонів калію і натрію.

Серед відомих на сьогодні лікувальних засобів є лише обмежена кількість нефропротекторів, що можуть бути застосовані як з метою профілактики, так і для лікування гострої ниркової недостатності (ГНН). Однак згідно з даними доказової медицини їх ефективність при ГНН залишається недоведеною. Наявний лише один лікувальний захід, для якого передбачається ефективність при ГНН, постійний гемодіаліз з високою швидкістю гемофільтрації [1, 5].

Одним із перспективних засобів фармакологічної корекції ГНН є антиоксиданти [1, 5, 26, 31]. Флавоноїди і, зокрема, кверцетин як антиоксиданти привертають увагу дослідників у всьому світі завдяки своїм майже мультимодальним лікувальним і профілактичним властивостям. Механізм їх дії пов'язаний з обмеженням процесів вільноприродного окиснення, нормалізацією обміну фосфоліпідів і мембрanoстабілізуючим ефектом [2, 4, 19, 28, 32]. Антиоксидантний вплив є подібним до дій супероксиддисмутази: кверцетин пригнічує продукцію супероксидних аніон-радикалів. Також він має виражений протизапальний і протиалергічний ефекти, зумовлені блокуванням ферменту 5-ліпооксигенази, за рахунок чого пригнічується синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти [33]. Крім того, кверцетин блокує протеїн-

кіназу С4 і кальмодулінзалежну протеїнкіназу, активує аденілатциклазний цикл, збільшує резистентність артерій і вен, що приводить до зменшення їх ламкості і збільшення гнучкості [10, 19, 27]. В експерименті досліджена здатність кверцетину в малих концентраціях пригнічувати ріст клітин карциноми легень та інших пухлинних клітин, що пов'язують із пригніченням протеїнкіназ; описані також радіопротективні та імуномодулюючі властивості цього антиоксиданту [11, 20, 21, 25].

В останніх роботах американських вчених [23] було доведено, що кверцетин як антиоксидант проявляє нефропротекторну дію при ГНН.

Донедавна порівняно нешироке застосування препаратів кверцетину було обумовлено його низькою біодоступністю. Поєднання кверцетину з ліпосомами, що було запропоновано науковцями Інституту фармакології та токсикології АМН України, з назвою препарату “Ліпофлавон” дає можливість посилити проникність кверцетину в тканини та розширити діапазон його застосування. Ліпофлавон рекомендований для комплексної терапії при гострому порушенні кровообігу як кардіопротекторний засіб для профілактики та лікування реперфузійного синдрому при інфарктах міокарда. Враховуючи викладені вище фармакологічні ефекти кверцетину, можна припустити ефективність ліпофлавону як нефропротекторного засобу при ГНН.

Метою нашого дослідження було вивчення дії кверцетину у вигляді ліпосомального препарату ліпофлавону за умов експериментальної ГНН.

Матеріали та методи

Досліди виконувалися на 112 нелінійних білих безпородних щурах (масою 120-180 г). Тварин поділяли на 3 групи (n=7): першу групу складали інтактні тварини, тваринам другої групи вводили внутрішньом'язово 50% розчин гліцерину (“гліцеролова” модель ГНН) у дозі 8 мг/кг [23], 3-ї групі тварин внутрішньоочеревинно вводили препарат “Ліпофлавон” (“Біолік”, Харків) через 40 хв після моделювання ГНН у дозі 8 мг/кг. Для оцінки

Таблиця 1

Показники екскреторної функції нирок щурів після моделювання гострої ниркової недостатності (ГНН) і при введенні ліпофлавону за умов водного діурезу на 12 і 24 год експерименту ($x \pm Sx$, $n=7$)

Показники	Контроль (ін tactні тварини)	GНN	GНN + ліпофлавон	GНN	GНN + ліпофлавон
		на 12 год експерименту	на 24 год експерименту	на 12 год експерименту	на 24 год експерименту
Діурез мл/2год	4,080±0,120	1,110±0,172 $p_1 < 0,001$	4,060±0,430 $p_2 < 0,001$	1,530±0,139 $p_1 < 0,001$	2,940±0,270 $p_1 < 0,001 p_2 < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	493,910±18,746	137,980±19,600 $p_1 < 0,001$	249,400±33,769 $p_1 < 0,001 p_2 < 0,05$	107,790±18,135 $p_1 < 0,001$	146,470±13,621 $p_1 < 0,01$
Відносна реабсорбція води у канальцях, %	94,020±0,364	91,560±0,558 $p_1 < 0,01$	91,020±0,750 $p_1 < 0,01$	86,750±1,338 $p_1 < 0,001$	82,950±2,625 $p_1 < 0,01$
Концентрація білка у сечі, мг/л	0,030±0,002	0,110±0,007 $p_1 < 0,001$	0,040±0,009 $p_2 < 0,001$	0,160±0,025 $p_1 < 0,005$	0,050±0,007 $p_1 < 0,05 p_2 < 0,005$
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,140±0,013	0,140±0,019	0,160±0,028	0,300±0,055 $p_2 < 0,01$	0,160±0,031 $p_2 < 0,05$
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,810±0,024	1,410±0,066 $p_1 < 0,001$	0,940±0,050 $p_2 < 0,001$	1,010±0,052 $p_1 < 0,01$	0,680±0,095 $p_2 < 0,01$
Концентрація креатиніну у плазмі крові, мкмоль/л	51,360±3,556	118,450±8,295 $p_1 < 0,001$	83,440±5,492 $p_1 < 0,001 p_2 < 0,001$	129,810±9,238 $p_1 < 0,001$	102,170±5,251 $p_1 < 0,001$
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	4,250±0,490	9,000±1,449 $p_1 < 0,01$	2,250±0,293 $p_1 < 0,01 p_2 < 0,0018$	5,660±1,077	3,830±0,654
Екскреція іонів калію, мкмоль/2год	16,670±1,472	17,440±3,740	9,280±1,704 $p_1 < 0,01$	15,920±3,572	10,480±1,764 $p_1 < 0,05$

функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу збирали сечу протягом 2 год в обмінних клітках, після чого проводили забір крові шляхом декапітації щурів на 12 та 24 год експерименту.

Функціональний стан нирок оцінювали за показниками екскреторної функції нирок (діурез, швидкість клубочкової фільтрації, концентрація креатиніну в плазмі крові та сечі, екскреція білка), іонорегулювальної функції нирок (показники ниркового транспорту натрію і калію), кислотновидільної функції нирок (рН сечі, виділення титрованих кислот і аміаку).

Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методом Фоліна [3], у плазмі — фотоколориметрично [6], вміст білка в сечі — кількісним сульфосаліциловим методом [14], концентрацію натрію і калію в плазмі крові та у сечі — методом полум'яної фотометрії [7]. Визначення рН сечі проводили на мікробіоаналізаторі “Redelkys”, вміст кислот та аміаку в сечі визначали титрометрично [17]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В.Наточина [16].

Стан пероксидного окиснення ліпідів у крові та гомогенаті нирок оцінювали за вмістом кінцевих продуктів ПОЛ-ТБК-реактантів [18] з одночасним оцінюванням стану антиоксидантної системи за активністю каталази [9], вмістом SH-груп [12], церулоплазміну (в плазмі крові) [8]. Ступінь окиснюваної модифікації білків (ОМБ) визна-

чили у тканинах нирок: продукти нейтрального характеру — при 370 нм, а основного характеру — при 470 нм [13].

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми “Statgraphics” з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Отримані нами результати свідчать, що при даній моделі ГНН виникають типові порушення екскреторної, іонорегулювальної та кислотно-видільної функції нирок. Вже через 12 год у тварин з ГНН спостерігалась типова для даного ураження нирок олігурична стадія, яка характеризувалась зниженням діурезу у 3,5 рази на 12 год та у 2,5 рази на 24 год. Концентрація креатиніну при цьому у плазмі крові збільшилась на 12 год у 2 рази та на 24 год у 2,5 рази. Зросла концентрація білка на 12 год у 3,5 рази та залишалась високою на 24 год у порівнянні з контролем, що вказує на значне пошкодження гломерулярного фільтра та проксимального відділу нефрому. Значно зросла концентрація калію в сечі (табл. 1). Одночасно зросла концентрація іонів натрію в сечі на 12 год (у 1,5 рази), що вказує на порушення натрієвого гомеостазу в організмі. При цьому пошкодження ниркових систем транспорту натрію відбувалась як на рівні проксимального, так і дистального відділів нефрому (табл. 2).

Кислотновидільна функція нирок за такої моделі ГНН характеризувалась зниженням екскреції

Таблиця 2

Показники іонорегулюючої функції нирок у щурів після моделювання гострої ниркової недостатності (ГНН) і при введенні ліпофлавону за умов водного діурезу на 12 і 24 год експерименту ($x \pm Sx$, $n=7$)

Показники	Контроль (інтактні тварини)	ГНН	ГНН + ліпофлавон	ГНН	ГНН + ліпофлавон
		на 12 год експерименту	на 24 год експерименту	на 24 год експерименту	на 24 год експерименту
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	2,160±0,244	3,710±0,606	3,270±0,464 $p_1 < 0,05$	2,560±0,521	2,360±0,343
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	8,300±1,131	4,3400±0,9696 $p_1 < 0,025$	13,090±2,428	2,870±0,352 $p_1 < 0,001$	7,000±0,969 $p_2 < 0,01$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год	620,200±29,747	203,80±6,89 $p_1 < 0,001$	741,80±80,76 $p_2 < 0,001$	244,800±36,952 $p_1 < 0,001$	476,200±47,179 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год	8,270±0,401	2,490±0,297 $p_1 < 0,001$	7,630±0,759 $p_2 < 0,001$	1,450±0,001	2,570±0,327 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примітки: p_1 — показник вірогідності різниць щодо даних у контролі;

p_2 — показник вірогідності різниць щодо даних ГНН без введення препарату на відповідний термін експерименту.

титрованих кислот та аміаку; pH сечі дещо змінювався лише на 12 год (табл. 3).

Крім того, вже на 12 год виникла активація процесів вільнорадикального окиснення макромолекул у тканинах нирок із збільшенням концентрації ТБК-реактантів як в еритроцитах, так і в тканинах нирок у порівнянні з інтактними тваринами та продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) у тканинах нирок. Одночасно знизилась активність ферментів глутатіонової системи із зменшенням вмісту SH-груп у нирках, що особливо помітно на 12 год експерименту (табл. 4).

Застосування ліпофлавону вже на 12 год після виникнення ГНН приводило до посилення діурезу у 3,5 рази та на 24 год — у 1,5 рази у порівнянні з нелікованими тваринами. Зменшилась концентрація іонів калію на 12 год у 4 рази відносно контрольних показників. Знизився також вміст креатиніну у плазмі крові в порівнянні з нелікованими тваринами. Одночасно зменшилась втрата білка з сечею в 1,5 рази на 24 год експерименту (табл. 1).

Крім того, застосування препаратору знижувало концентрацію ТБК-реактантів як в еритроцитах, так і в тканинах нирок, а також підвищувало вміст

SH-груп у тканинах нирок, хоча рівень ОМБ і так залишався високим протягом усього експерименту. Вміст каталази в крові зменшився як на 12 год, так і на 24 год експерименту у порівнянні з ГНН.

Таким чином, результати досліджень, отримані на тваринах з одноразовим введенням препаратору “Ліпофлавон”, свідчать про виражені нефропротекторні властивості ліпосомального кверцетину. Нефропротекторну дію ліпофлавону можна пояснити, у першу чергу, за рахунок потужної антиоксидантної дії кверцетину, про що свідчать як роботи інших авторів [19, 20, 24, 30], так і отримані нами дані про нормалізацію стану прооксидантно-антиоксидантного балансу в нирках та організмі тварин (за показниками в еритроцитах) при моделюванні ГНН. Крім того, кверцетин (активна речовина ліпофлавону) імовірно забезпечує нефропротекторну дію також за рахунок стимулювання утворення оксиду азоту NO в організмі [15, 22, 29], що може сприяти нирковому кровотоку та посилювати клубочкову фільтрацію. Не в останню чергу протекторна дія кверцетину за умов ГНН може забезпечуватись за рахунок пригнічення утворення лейкотрієнів, що доведено деякими дослідженнями [10, 19]. Таким чином,

Таблиця 3

Показники кислотовидільної функції нирок у щурів після моделювання гострої ниркової недостатності (ГНН) і при введенні ліпофлавону за умов водного діурезу на 12 і 24 год експерименту ($x \pm Sx$, $n=7$)

Показники	Контроль (інтактні тварини)	ГНН	ГНН + ліпофлавон	ГНН	ГНН + ліпофлавон
		на 12 год експерименту	на 24 год експерименту	на 24 год експерименту	на 24 год експерименту
pH сечі	6,850±0,139	7,620±0,265 $p_1 < 0,05$	7,100±0,282	6,780±0,216	7,240±0,135
ETK мкмоль/2 г	93,940±10,037	54,870±8,499 $p_1 < 0,05$	140,580±23,095 $p_2 < 0,01$	71,970±10,115	98,310±18,825
ENH ₃ мкмоль/2 г	218,570±22,648	86,500±13,526 $p_1 < 0,001$	237,290±42,831 $p_2 < 0,001$	140,800±16,854 $p_1 < 0,05$	186,030±29,076

Примітки: p_1 — показник вірогідності різниць щодо даних у контролі;

p_2 — показник вірогідності різниць щодо даних ГНН без введення препаратору на відповідний термін експерименту;

ETK — екскреція титрованих кислот; ENH₃ — екскреція аміаку.

Таблиця 4

Вплив одноразового введення ліпофлавону на перекисне окиснення білків та показники антиоксидантної системи в тканині нирок і крові щурів після гострої ниркової недостатності (ГНН) на 12 і 24 год експерименту ($\bar{x} \pm S_x$, n=7)

Показники	Контроль (інтактні тварини)	ГНН	ГНН + ліпофлавон	ГНН	ГНН + ліпофлавон
		на 12 год експерименту		на 24 год експерименту	
Вміст ТБК в еритроцитах крові, мкмоль/л	21,940±2,065	36,810±2,878 $p_1 < 0,005$	25,650±1,073 $p_2 < 0,005$	29,180±3,565	25,170±2,368
Вміст ТБК у тканинах нирок, мкмоль/г	0,420±0,045	0,580±0,054 $p_1 < 0,05$	0,510±0,055	0,630±0,036 $p_1 < 0,005$	0,450±0,040 $p_2 < 0,01$
Вміст SH-груп у тканині нирок, ммоль/кг	1,830±0,131	0,840±0,139 $p_1 < 0,001$	1,770±0,187 $p_2 < 0,005$	1,180±0,149 $p_1 < 0,01$	2,820±0,368 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Вміст церулоплазміну у плазмі крові, г/л	137,800±9,214	143,600±9,037	118,800±2,839 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	161,400±26,542	135,400±6,185
Активність каталази у плазмі крові, мкмоль/хв/г	15,160±0,691	19,160±2,396	13,440±0,347 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	18,180±2,024	14,460±0,835 $p_2 < 0,05$
Вміст ОМБ _{370нм} у тканинах нирок, (ммоль/г)	0,0300±0,0113	0,0900±0,0068 $p_1 < 0,005$	0,099±0,005 $p_1 < 0,001$	0,095±0,011 $p_1 < 0,0025$	0,0870±0,0057 $p_1 < 0,0025$
Вміст ОМБ _{430нм} у тканинах нирок, (ммоль/г)	0,010±0,006	0,0790±0,0034 $p_1 < 0,0001$	0,080±0,005 $p_1 < 0,0001$	0,077±0,012 $p_1 < 0,005$	0,0620±0,0044 $p_1 < 0,005$

кверцетин може переривати патологічні ланцюги пошкодження клітин нефрона, усуваючи дію медіаторів запалення та попереджуючи виникнення тубулярного некрозу при ренальній формі ГНН.

Отже, в результаті проведеного дослідження доведена лікувальна ефективність одноразового застосування ліпофлавону при ГНН, що відкриває перспективу його подальшої клінічної апробації як нефропротекторного засобу.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальна гліцеролова модель ГНН проявляється зниженням швидкості клубочкової

фільтрації, зменшенням канальцевої реабсорбції води, збільшенням екскреції білка, порушенням натрієвого гомеостазу в організмі, зниженням екскреції титрованих кислот та аміаку.

2. Введення щурам ліпофлавону зменшує ступінь порушення функцій нирок шляхом підвищення рівня клубочкової фільтрації, зменшення екскреції білка, а також позитивного впливу на процеси канальцевого транспорту води та іонів калію і натрію. Отже, ліпофлавон чинить позитивний вплив на перебіг експериментальної ГНН, усуваючи стадію олігурії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 52-55.
2. Белік Г.В., Столетов В.Ю. // Мед. хімія. — 2005. — Т. 7, №3. — С. 109-113.
3. Берхін Е.Б., Іванов Ю.І. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972. — 199 с.
4. Вигівська О.А., Загородній М.І., Горчакова Н.О., Чекман І.С. // Ліки. — 2004. — №1-2. — С. 8-13.
5. Доказательная медицина: Ежегод. спров. / Под общ. ред. С.Е.Башинского. — Ч. 1. — М.: Медіа Сфера, 2005. — 162 с.
6. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.У.Тица. — М.: Лабинформ, 1997. — С. 277-278.
7. Ємельянов Н.А. // Методическое и техническое обеспечение научных исследований. — 1966. — Вып. 9-10. — С. 99-158.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Мн: Беларусь, 1982. — 290 с.
9. Королюк М.А., Іванова Л.І., Майорова І.Г. // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
10. Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Денисов В.І., Жирнов В.В. // Ліки. — 1999. — №5-6. — С. 62-65.
11. Максютина Н.П. // Провизор. — 1999. — №22. — С. 44-45.
12. Мещишин І.Ф., Григор'єва Н.П. // Бук. мед. вісник. — 2002. — Т. 6, №2. — С. 190-192.
13. Мещишин І.Ф. // Бук. мед. вісник. — 1998. — Т. 2, №1. — С. 156-158.
14. Михеев А.И., Богодарова І.А. // Лаб. дело. — 1969. — №7. — С. 441-442.

15. Мойбенко А.А., Парфененко А.Н., Кожухов С.Н. // Мистецтво лікування. — 2004. — №4. — С. 68-71.
16. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. — 59 с.
17. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко В.Б. // Диагностика болезней почек. — Л.: Медицина, 1979. — 225 с.
18. Стальная Л.Д., Гаршишвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуро-вой кислоты: Соврем. методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
19. Стефанов О.В., Шеремета Л.М., Гудивок Я.С. та ін. // Ліки. — 2006. — №1-2. — С. 48-51.
20. Шеремета Л., Гудивок Я. // Тези доп. Х конгр. Світової федерації укр. лікарських товар. — Чернівці — Київ — Чикаго, 2004. — С. 520.
21. Arora A., Nair M.G., Strasburg G.M. // Free Rad. Biol. Med. — 1998. — Vol. 24. — P. 1355-1363.
22. Chen Y.C., Shen S.C., Lee W.R. // J. Cell. Biochem. — 2001. — Vol. 82 (4). — P. 537-548.
23. Chander V., Singh D., Chopra K. // Pharmacol. — 2004. — Vol. 73, №1. — P. 49-56.
24. Erden M.I., Kahraman A., Kgken T. // Clin. Exp. Dermatol. — 2001. — Vol. 26. — P. 536-539.
25. Hertod M.G., Feskens E.J., Hollman P. et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 342, №8878. — P. 1007-1011.
26. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. // Br. J. Surg. — 1998. — Vol. 85, №8. — P. 1080-1085.
27. Kozhukhov S., Parkhomenko A., Moibenko A. // Europ. Heart. J. — 2003. — Vol. 24 (supl). — P. 620.
28. Li X., Yan L., Zhao B. // Cell. Biol. Intern. Rep. — 1991. — Vol. 15, №8. — P. 667-674.
29. Raso G.M., Muli R., Garlo G. // Life Sci. — 2001. — Vol. 68 (9). — P. 921-931.
30. Robak J., Griglewski R.J. // Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, №5. — P. 837-841.
31. Tylicki L., Rutkowski B., Horl W.H. // Kidney Blood Press. Res. — 2003. — Vol. 26, №5-6. — P. 303-314.
32. Yamada M. // Free Radic. Biol. Med. — 1986. — P. 102-106.
33. Yochimoto T., Furukawa M., Yomamoto S. // Biochem. Biophysiol. Res. Comm. — 1983. — Vol. 116, №2. — P. 612-614.

УДК 615.61-008-64+615.22-019

**ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗОВОГО ВВЕДЕНИЯ
ЛИПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА КВЕРЦЕТИНА “ЛИ-
ПОФЛАВОН” ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

А.М.Горошко, И.И.Заморский

В экспериментах на белых крысах изучено влияние липофлавона на функции почек в условиях острой почечной недостаточности, вызванной с помощью 50% раствора глицерола, введенного внутримышечно. Липофлавон вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 8 мг/кг через 40 минут после введения глицерола. Установлено, что липофлавон проявляет комплексные нефропротекторные свойства, уменьшая степень нарушения функций почек путем увеличения скорости клубочковой фильтрации, уменьшения экскреции белка, а также положительного влияния на процессы канальцевого транспорта воды, ионов натрия и калия.

UDC 615.61-008-64+615.22-019

**THERAPEUTIC EFFICIENCY OF A SINGLE-SHORT LI-
POSOMAL ADMINISTRATION OF QUERCETIN “LIPO-
FLAVON” UNDER BY ACUTE RENAL FAILURES**

A.M.Goroshko, I.I.Zamorsky

The effect of lipoflavon on kidneys' functions in the conditions of acute renal failures modelled by means of 50% glycerol solution injected intramuscularly has been studied in the experiments on white rats. Lipoflavon was injected intraperitoneally in the dosage of 8 mg /kg in 40 minutes after glycerol administration. It was established that lipoflavon possesses multimodal nephroprotective properties diminishing the degree of renal functional failures by means of increasing the rate of glomerular filtration, decreasing protein excretion as well as by positive influence on the processes of canalicular water transportation, sodium and potassium ions.

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТІВ З ЛИСТЯ ТА ШИШОК ХМЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО

В.А.Уланова, О.М.Гладченко, С.І.Берестова, Е.А.Єфременко

Національний фармацевтичний університет

Встановлено, що екстракти хмелю проявили виражену ексудативну активність на моделях карагінового та зимозанового набряків, а також помірний антіпроліферативний ефект на моделі ватної гранульоми в порівнянні з препаратом "Альтан". Екстракти хмелю активно впливають на різні механізми запального генезу у дозі 5 мг/кг. Механізм протизапальної дії екстрактів реалізується завдяки інгібуючому впливу на каскад арахідонової кислоти переважно по ліпооксигеназному шляху. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого вивчення екстрактів хмелю як перспективних протизапальних засобів рослинного походження.

Запалення — типовий патологічний процес, для фармакологічної корекції якого традиційно застосовуються стероїдні та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Усім НПЗЗ поряд із лікувальними властивостями притаманні і побічні ефекти, найбільш характерними з яких є ульцерогенна, гепато-, нефро-, кардіотоксична дія та алергійні реакції [9]. Незважаючи на те, що запалення в організмі людини виконує захисно-пристосувальну роль, виражена активність цього процесу, у свою чергу, виявляє ушкоджуючу дію на макроорганізм [2, 7].

Виходячи з вищевикладеного зберігається підвищений інтерес до пошуку нових НПЗЗ рослинного походження завдяки їхній низькій токсичності та комплексній дії.

Матеріали та методи

Об'єктом нашого дослідження були водні екстракти з листя та шишок хмелю звичайного. Основними біологічно активними речовинами, що обумовлюють фармакологічні ефекти хмелю, є поліфенольні сполуки, ефірна олія, основними складовими якої є мірцен, гумулен, хлорогенова, неохлорогенова, валеріанова кислоти, флавонові глікозиди, кумарини, вітаміни (рутин, вітаміни В₁, В₃, В₆, РР) [6, 8, 10].

Вивчення впливу водних екстрактів хмелю звичайного на ексудативну та проліферативну стадії запалення і стало метою дійсного дослідження.

Вивчення протизапальної активності екстрактів проводили в умовах *in vivo* на безпородних

щурах масою 180-200 г. Набряк викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в задню лапу щурів у кількості 0,1 мл через годину після перорального введення досліджуваних екстрактів у дозах 5, 10, 20 мг/кг [5]. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму лапи, який вимірювали у динаміці через 1, 2, 3, 24 години за допомогою механічного онкометра А.С.Захаревського. Антиексудативну активність речовин виражали в % і визначали за здатністю зменшувати набряки в піддослідних тварин у порівнянні з контрольними. Розрахунок проводили за формулою:

$$\text{ПА} = (\Delta V_d - \Delta V_k) / \Delta V_k \cdot 100\%,$$

де: ПА — протизапальна активність у відсотках; ΔV_d і ΔV_k — різниця між набряклою і здоровою лапою в досліді та у контролі.

Для уточнення впливу екстрактів на ексудативну фазу запалення використовували 2% суспензію зимозану з розрахунку 0,1 мл на тварину. Об'єм лапи вимірювали до введення флогогену та через 0,5, 1, 2, 3 години після введення зимозану [3].

Антіпроліферативну активність (здатність речовин зменшувати утворення фіброзно-грануляційної тканини) досліджуваних об'єктів вивчали на моделі ватної гранульоми у щурів вагою 180-200 г. Стерильну ватну кульку масою 15 мг в асептичних умовах підшивали під шкіру спини наркотизованим барбамілом щуром (0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси тварини). Досліджувані агенти вводили протягом 7 днів перорально в дозах 5 мг/кг та 10 мг/кг. На 8-ий день експерименту ватну кульку та утворену гранульому видаляли, зважували, поміщаючи в сушильну шафу, де висушували при $t = 55^{\circ}\text{C}$ до постійної ваги. Як інтегральний показник використовували масу грануляційної тканини. Антіпроліферативну активність виражали у відсотках і визначали за здатністю знижувати масу фіброзно-грануляційної тканини в дослідних групах тварин у порівнянні з контрольними [4].

В якості референсного препарату для всіх експериментальних моделей використовували широко відомий рослинний препаратит "Альтан" з

Таблиця 1

Протизапальна активність екстрактів хмеля на моделі карагенінового набряку у щурів (n=6)

Умови досліду		Розвиток запалення, год			
		1 год	2 год	3 год	24 год
Контрольна патологія	ΔV , ум.од.	14,61±0,49	20,80±0,47	26,00±0,57	32,00±0,93
Екстракт шишок хмеля 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,82±0,39*	9,46±0,22*	10,42±0,68*	14,40±0,44*
	Активність, %	40	55	60	55
Екстракт шишок хмеля 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,00±0,27*	11,00±0,41*	11,80±0,51*	15,22±0,65*
	Активність, %	38	47	55	53
Екстракт шишок хмеля 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,42±0,27*	11,21±0,62*	12,90±0,53*	16,81±0,60*
	Активність, %	36	46	50	48
Екстракт листя хмеля 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,00±0,57*	9,43±1,15*	10,42±0,68*	13,60±0,91*
	Активність, %	45	55	60	58
Екстракт листя хмеля 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,83±1,04*	10,52±0,50*	11,84±0,60*	16,00±0,85*
	Активність, %	40	50	55	50
Екстракт листя хмеля 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,43±1,17*	11,44±0,93*	12,80±0,68*	16,80±0,60*
	Активність, %	36	45	51	48
Альтан 1 мг/кг	ΔV , ум.од.	9,81±0,47*	13,42±0,27*	15,60±0,73*	16,00±0,89*
	Активність, %	33	36	40	50

Примітка:

1. ΔV — величина набряку.2. * — достовірно у відношенні контролю $p \leq 0,05$

яскравовираженими протизапальними властивостями, який вводили внутрішньошлунково у дозі 1 мг/кг.

Результати та їх обговорення

Модель карагенінового набряку характеризує ексудативну фазу запалення, у патогенезі якого провідна роль належить біогенним амінам, простагландинам та калікрейн-кініновій системі, які пригнічують розвиток запальної реакції за рахунок блокади циклооксигенази (ЦОГ) та / або ліпооксигенази (ЛОГ) — ключових ферментів метаболізму арахідонової кислоти [1].

Результати вивчення антиексудативної активності екстрактів з листя та шишок хмеля на моделі карагенінового набряку представлені у табл. 1. та рис. 1. Аналіз отриманих даних вказує на те, що водний екстракт з шишок хмеля затри-

мує появу запальної реакції на протязі всього експерименту. Так, у дозі 5 мг/кг протизапальна активність екстрактів з шишок хмеля на 1, 2 та 3 години експерименту у 1,5 рази перевершила за активністю референс-препарат, що підтверджує їх інгібуючий вплив на такі медіатори запалення, як гістамін та серотонін. Екстракти з листя хмеля на моделі карагенінового набряку також характеризуються дозозалежним антиексудативним ефектом. У всіх вивчаємих дозах екстракти хмеля проявили значний протизапальний ефект. Найбільша антиексудативна активність екстракту листя у дозі 5 мг/кг спостерігалась на 3 годину досліду та становила 60%, у той час як максимальний протизапальний ефект референс-препаратору становив 50%. Таким чином, антиексудативну дію екстрактів з листя та шишок хмеля на моделі

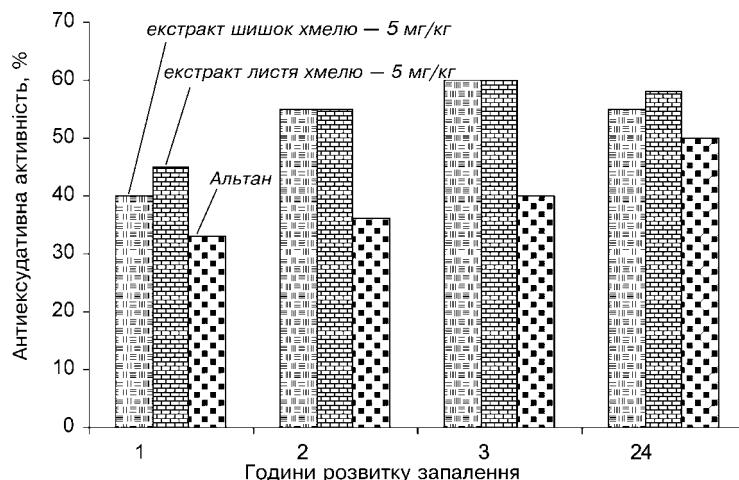


Рис. 1. Протизапальна активність екстрактів з листя та шишок хмеля на моделі карагенінового набряку у щурів.

Таблиця 2

Протизапальна активність екстрактів хмлю на моделі зимозанового набряку у щурів (n=6)

Умови досліду	ΔV , ум.од.	Розвиток запалення, год			
		0,5 год	1 год	2 год	3 год
Контрольна патологія	ΔV , ум.од.	18,21±0,54	22,00±0,51	29,00±0,93	32,23±0,91
Екстракт шишок хмлю 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,00±0,36*	8,93±0,33*	10,21±0,74*	12,63±0,49*
	Активність, %	56	59	65	61
Екстракт шишок хмлю 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	10,23±0,30*	10,62±0,42*	13,00±0,73*	15,00±0,57*
	Активність, %	44	52	55	53
Екстракт шишок хмлю 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	12,32±0,42	13,24±0,60*	14,00±1,14*	13,80±0,60*
	Активність, %	32	40	52	57
Екстракт листя хмлю 5 мг/кг	ΔV , ум.од.	8,42±0,68*	9,00±0,27*	10,62±0,67*	9,83±0,37*
	Активність, %	54	59	63	70
Екстракт листя хмлю 10 мг/кг	ΔV , ум.од.	10,00±0,55*	11,00±0,41*	13,00±0,73*	14,23±1,56*
	Активність, %	45	50	55	60
Екстракт листя хмлю 20 мг/кг	ΔV , ум.од.	12,64±0,98*	13,25±0,60*	14,22±0,66*	14,80±0,54*
	Активність, %	31	40	51	54
Альтан 1 мг/кг	ΔV , ум.од.	12,23±0,79*	13,00±0,73*	15,83±0,54*	16,00±0,51*
	Активність, %	33	41	46	50

Примітка:

1. ΔV — величина набряку.2. * — достовірно у відношенні контролю $p \leq 0,05$

карагенінового запалення можна співставити з протизапальною активністю препарату порівняння. Доведено, що дослідні екстракти чинять інгібуючий вплив на вивільнення медіаторів запалення на ранній стадії запалення (гістаміну та серотоніну) та на протязі 3-х годин досліду (брadiкініну, простагландинів та лейкотрієнів). Найбільш виражений ефект проявили водні екстракти з листя та шишок хмлю у дозі 5 мг/кг.

У з'язку з тим, що однією з причин запалення є лейкотрієни, доцільним було проведення дослідження антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку лап у щурів [1, 3]. Результати експерименту представлені у табл. 2 та на рис. 2. Антиексудативна активність екстрактів листя та шишок хмлю у дозах 5 мг/кг та 10 мг/кг перевершує активність препарату порівняння

“Альтан”, а у дозі 20 мг/кг активність екстрактів відповідає активності референс-препарата. Найбільш виражені протизапальні властивості проявили екстракти з листя та шишок хмлю у дозі 5 мг/кг, максимальна активність становила 65% на 2-у годину спостереження (екстракт шишок) та 70% на 3-ю годину спостереження (екстракт листя), у той час як максимальна протизапальна активність референс-препарата становила 50% на 3-ю годину спостереження. Слід зазначити, що у з'язку з встановленням впливом досліджуваних екстрактів на лейкотрієнову систему запалення екстракти з листя та шишок хмлю у дозі 5 мг/кг є найбільш перспективними для подальшого вивчення.

При вивчені екстрактів стосовно проліферативної фази запалення було встановлено (табл. 3), що екстракти з листя та шишок хмлю у всіх

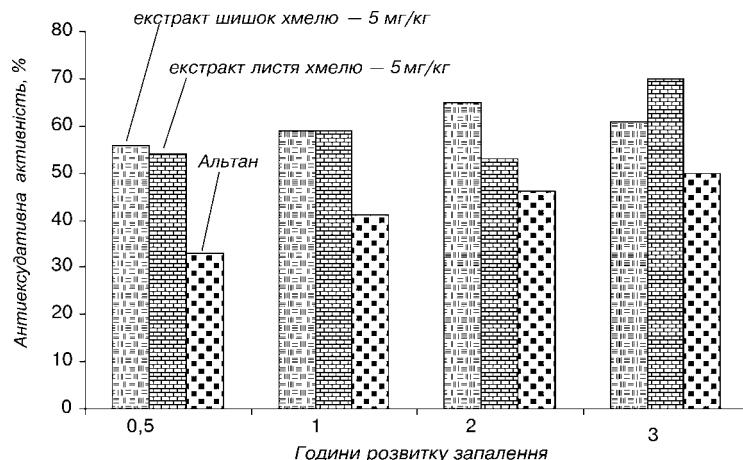


Рис. 2. Протизапальна активність екстрактів з листя та шишок хмлю на моделі зимозанового набряку у щурів.

Таблиця 3

Антипроліферативна дія екстрактів хмеля на моделі ватної гранульоми у щурів (n=5)

Умови досліду	Доза, мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність по відношенню до контролю, %
Контроль		65,82±3,72	
Екстракт шишок хмеля	5,0	52,84±1,24*	20
Екстракт шишок хмеля	10,0	50,23±1,65*	24
Екстракт листя хмеля	5,0	51,43±1,20*	22
Екстракт листя хмеля	10,0	48,80±0,86*	26
Альтан	1,0	41,82±1,53*	36

Примітка: * — достовірно у відношенні контролю p≤0,05

вивчених дозах проявили помірний антипроліферативний ефект. Екстракт з листя хмеля у дозі 10 мг/кг сприяв зниженню рівня утворення фіброзно-грануляційної тканини на 26% у порівнянні з референс-препаратором “Альтан”, антипроліферативна активність якого становила 36%. Екстракт шишок у дозі 10 мг/кг проявив антипроліферативну активність на 24%. Активність екстрактів листя та шишок у дозі 5 мг/кг стала 22% та 20% відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Проведеним дослідженням встановлено, що екстракти листя та шишок хмеля на моделі гострого карагенінового набряку проявляють проти-

запальну дію, яка перевершує антиексудативу активність препарату порівняння.

2. На моделі зимозанового набряку екстракти листя та шишок хмеля активно попереджують вивільнення лейкотрієнів та знижують гостру запальну реакцію на ранніх стадіях ураження.

3. Екстракти з листя та шишок хмеля проявляють помірний антипроліферативний ефект, зменшуючи утворення фіброзно-грануляційної тканини на рівні альтану.

4. Досліджувані екстракти пригнічують продукти ліпооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти, що сприяє зменшенню можливих побічних ефектів досліджувених сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воспаление: Руковод. для врачей / Под ред. В.В. Серова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
2. Дзик В.Г., Вікторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.: Морион, 1999. — 112 с.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
4. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекоменд.) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
5. Branchi A., Legouge R., Lefevre J.C., Askienazy-Elbhar M. // Pathol. Biol. Paris. — 1966. — May, Vol. 44, №5. — P. 347-50.
6. Bunnell R.H. The vitamins. — 2-nd. ed. — New York, 1967. — 200 p.
7. Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A. // J. Pathol. — 1971. — Vol. 104, №15. — P. 29.
8. European Pharmacopoeia. — 4-th ed. — Strasburg, 2001. — 2416 p.
9. McCallum R.W. Therapeutic-Pharmacologic Approach to Delayed Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics / Ed. by G.Fridman, E.D.Jacobson, R.W.McCallum. — Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. — P. 127-131.
10. Who monographs on selected medicinal plants. — Vol. 2. — World Health Organization. — Geneva, 2002. — P. 77-78.

УДК 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ И ШИШЕК ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

В.А.Уланова, О.М.Гладченко, С.И.Берестова, Э.А.Ефременко
Установлено, что экстракти хмеля проявили выраженную эксудативную активность на моделях карагенинового и зимозанового отеков, а также умеренный антипролиферативный эффект на модели ватной гранулемы в сравнении с препаратором “Альтан”. Экстракти хмеля активно влияют на разные механизмы воспалительного генеза в дозе 5 мг/кг. Механизм противовоспалительного действия реализуется за счет ингибирования каскада арахидоновой кислоты, преимущественно по липооксигеназному пути. Полученные результаты свидетельствуют про целесообразность дальнейшего изучения экстрактов хмеля как перспективных противовоспалительных средств растительного происхождения.

UDC 615.322:615.454.16.014.24:582.635.38:581.45
EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF EXTRACTS OBTAINED FROM THE LEAVES AND CONES OF HOP

V.A.Ulanova, O.M.Gladchenko, S.I.Berestova, E.A.Yefremenko
The hop extracts showed high exudative activity on the caragenine and zimozane inflammation models and moderate antiproliferative effect on the cotton granuloms models in cooperation with Altan preparation has been performed. The hop extracts are the most active on the various stages of the inflammatory process in the dose of 5 mg/kg. Antiinflammatory action of extracts is realised due to the inhibitory effect to the cascade of mainly arachidonic acid by lypoxygenase way. The data obtained testify about the expediency and perspectives of the further research of hop extracts as an antiinflammatory medication of plant origin.

Рекомендована д.м.н., професором С.Ю.Штриголем

УДК 615:616-071.2-009-092.9

ВПЛИВ ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ

Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, С.В.Колісник, В.В.Болотов

Українська медична стоматологічна академія
Національний фармацевтичний університет

У тесті “відкрите поле” досліджено вплив похідного 2-оксіндолін-3-глюксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції у щурів. Показано, що субстанція 1-Ф пригнічує всі види активності, зменшує відчуття страху і змінює емоційну сферу тварин, що свідчить про наявність у досліджуваної речовини анксиоседативної дії.

Медикаментозна оптимізація психічної діяльності лишається актуальною проблемою, оскільки більшість сучасних психотропних засобів недостатньо ефективна і має велику кількість побічних ефектів [12]. Це свідчить про необхідність подальшого пошуку нових біологічно активних речовин з психотропною дією, які здатні ефективно корегувати діяльність психоемоційної сфери.

За цих умов нашу увагу привернули похідні 2-оксіндолу, які проявляють комплекс корисних видів біологічної активності, а саме: аналгетичну, діуретичну, антигіпоксичну, протипухлинну тощо [7, 8, 10, 16].

Попередні дослідження виявили наявність стресопротективної дії у похідних 2-оксіндолін-3-глюксилової кислоти, яка проявлялась у попередженні змін показників тріади Сельє, нормалізації процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту за умов гострого стресу [4].

Оскільки стресопротективна активність може реалізовуватись як на рівні ефекторних органів, так і на рівні ЦНС [14], було доцільним провести дослідження впливу похідних 2-оксіндолін-3-глюксилової кислоти на поведінкову активність тварин. Тісний зв'язок типу реагування нервової системи з поведінковими та вегетативними реакціями організму обґрунтовує можливість дослідження ряду параметрів як відображення стресостійкості організму і ефективності дії стресопротективного засобу [11, 13, 15].

Мета роботи полягала у дослідженні впливу похідних 2-оксіндолін-3-глюксилової кислоти на емоційно-поведінкові реакції у щурів у тесті “відкрите поле”.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, які протягом двох тиж-

нів до експерименту знаходилися у стандартних умовах віварію по 6 тварин у клітці при 12-годинному світловому режимі. Досліди проводили в першій половині дня.

Для дослідження використовували похідне 2-оксіндолін-3-глюксилової кислоти з умовним позначенням 1-Ф. Субстанцію ех темпоре суспендували у воді для ін'єкцій, використовуючи емульгатор твін-80 (1 крапля на 25 мг досліджуваної речовини), який вводили тваринам за 3 год до початку першого тестування у дозі 12 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно. Контрольні групі тварин у такому ж об'ємі вводили розчинник з емульгатором.

Емоційно-поведінкові реакції тварин оцінювали у тесті “відкрите поле” [5], яке являє собою прямокутне поле розміром 140x70 см, розділене на квадрати 10x10 см і освітлене лампою у 100 Вт. Спостереження проводять через передню прозору частину камери. У тесті “відкрите поле” оцінюють поведінку тварин, зумовлену їх розміщенням у незнайомому відкритому просторі, втеча з якого неможлива. Для аналізу поведінки використовуються такі етіологічні показники як амбуляція (горизонтальна активність), кількість стійок (вертикальна активність), латентний період першого переміщення, кількість виходів до центру, а також показники вегетативного балансу — кількість активів грумінгу і дефекації за кількістю фекальних шариків (болюсів) [6]. Оцінку зазначених показників проводили через 3, 24, 48 і 72 год після введення досліджуваної речовини.

Обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Statistica 6.0 з використанням критерію t Стьюдента [1].

Результати та їх обговорення

Введення тваринам контрольної групи розчинника і емульгатора в усі досліджувані строки не впливало на такі психофізіологічні показники як час латентного періоду першого переміщення, кількість виходів до центру і вірогідно не змінювало дослідницької поведінки тварин, тобто кількості перетнутих квадратів, вертикальних встановень на задні лапки, а також на вегетативні реакції щурів — кількість активів грумінгу і кількість болю-

Таблиця

Вплив похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на поведінково-вегетативні реакції у щурів (кількість спостережень — 10)

Групи тварин	Латентний період, с	Стойки	Виходи в центр	Болюси	Грумінг	Пересічені квадрати
1. Інтактні	1,20±0,37	19,60±2,18	2,00±0,33	2,20±0,31	5,61±0,66	99,80±9,48
2. Контроль	1,17±0,31	18,10±1,82	1,9±0,30	2,00±0,27	5,56±0,51	101,00±8,73
3. Після введення субстанції 1-Ф через 3 год	4,66±0,57**	1,50±0,22**	0±0**	1,17±0,24**	2,83±0,15**	10,20±2,33**
4. Після введення субстанції 1-Ф через 24 год	2,10±0,30**	0,33±0,21**	0,17±0,16**	5,67±0,65**	0,83±0,24**	12,80±1,10**
5. Після введення субстанції 1-Ф через 48 год	2,17±0,16**	0,83±0,30**	0,83±0,13**	8,00±0,73**	1,33±0,21**	21,30±2,86**
6. Після введення субстанції 1-Ф через 72 год	2,10±0,37	1,83±0,27**	0,67±0,08**	6,33±0,78**	2,30±0,32**	38,80±3,57**

Примітки: 1) * — $p<0,05$ у порівнянні з інтактними тваринами; 2) ** $p<0,05$ у порівнянні з контролем.

сів порівняно з показниками тварин інтактної групи (див. табл.).

У результаті проведених досліджень було встановлено, що через 3 год після застосування речовина 1-Ф суттєво змінювала емоційно-поведінкові реакції у щурів. Час латентного періоду першого переміщення збільшився в 3,9 рази ($p<0,001$). При цьому в усіх тварин групи не було зафіксовано жодного виходу до центру. Аналіз поведінкових реакцій щурів через 24 і 48 год показав, що в ці строки спостереження латентний період першого переміщення збільшився в 1,8 рази ($p<0,05$), а через 72 год вірогідних змін порівняно з показниками інтактних тварин не спостерігалось (табл.).

Через 3 год після введення субстанція 1-Ф також суттєво змінювала показники рухової активності, про що свідчить зменшення кількості перетнутих квадратів у 9,8 рази ($p<0,001$) і вірогідне зменшення кількості вставань порівняно з таким у контролі. У подальші терміни спостереження через 24, 48 і 72 год досліджувана речовина вірогідно пригнічувала рухову активність порівняно з такою у контролі.

Одночасно з дослідженням рухової активності орієнтовно-дослідницьких реакцій враховували вегетативну функцію — дефекації за числом фекальних шариків і кількість умивань. Встановлено, що через 3 год після застосування досліджуваної субстанції кількість болюсів порівняно з контролем зменшувалась у 1,9 рази ($p<0,02$). Через 24 год спостерігалось збільшення кількості болюсів у 2,6 рази ($p<0,001$) порівняно з контролем, при цьому аналогічні зміни відмічались через 48 і 72 год. Кількість актів грумінгу через 3 год зменшилась у 2,0 рази ($p<0,001$), через 24 год — у 6,8 рази ($p<0,001$). У подальші строки дослідження кількість умивань лишалась вірогідно меншою порівняно з початковим значенням.

Введення субстанції 1-Ф характеризувалось змінами емоційно-поведінкових реакцій у щурів у тесті “відкрите поле”. Збільшувався латентний період першого переміщення і зменшувалась кількість виходів у центр, що вказує на зміну психофізіологічного портрету тварин і зменшення швидкості адаптації до нової обстановки. Це може вказувати на наявність седативної дії у досліджуваної речовини. Вірогідне зменшення кількості амбуляцій і вертикальних вставань протягом дослідженого періоду свідчить, що субстанція 1-Ф пригнічує локомоторну і дослідницьку активність у щурів.

Аналізуючи показники вегетативної діяльності, слід відзначити, що зменшення кількості болюсів через 3 год після введення речовини і вірогідне збільшення їх кількості в наступні терміни спостереження відображають реципроні відношення між дослідженням внутрішньої частини “відкритого поля”, що характеризує зміни емоційної сфери тварин. Це підтверджується вірогідним зменшенням актів грумінгу протягом наступних трьох діб і свідчить про зменшення рівня тривоги і страху за умов нової обстановки, тобто стресової ситуації [9].

Таким чином, на основі комплексного аналізу впливу субстанції 1-Ф на показники емоційно-поведінкових реакцій встановлено, що у тварин пригнічуються всі види активності, зменшується відчуття страху і превалують вегетативні реакції, що свідчить про наявність у тварин поведінки пасивного уникнення [3] і наявності у досліджуваної речовини анксіоседативної дії [2].

ВИСНОВКИ

- Субстанція 1-Ф (похідне 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти) в дозі 12 мг/кг змінює поведінково-вегетативні реакції у щурів.

- Субстанція 1-Ф у тесті “відкрите поле” виявляє анксіоседативну дію, яка триває протягом 48 год.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум. — С.Пб.: Питер, 2001. — 480 с.
2. Епишина В.В. Сравнительное изучение психотропной активности гетероциклических производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2006. — 25 с.
3. Кременевская С.И., Гельман В.Я., Зацепин Э.П. и др. // Физiol. журн. им. Сеченова. — 1991. — Т. 77, №2. — С. 124-129.
4. Луценко Р.В., Дев'яткина Т.О., Важничка О.М. та ін. // Вісник фармації. — 2007. — №3. — С. 67-69.
5. Маркель А.Л., Хусаинов Р.А. // Журн. высш. нервн. деятельности. — 1976. — Т. 26, №6. — С. 13-14.
6. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Пер. с англ. Е.Н.Живописцевой, Я.Буреш, О.Бурешова, Д.П.Хьюстон. Под ред. А.С.Бутаева. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.
7. Торяник Е.Л., Березнякова М.Є., Шевцов І.І. та ін. // Проблеми екології та медицини. — 2005. — Т. 9, №5-6. — С. 6-7.
8. Шевцов І.І., Березнякова В.І., Торяник Е.Л. та ін. // Медична хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
9. Шабанов П.Д., Роук Р.О. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2005. — Т. 68, №3. — С. 11-15.
10. Шевцов І.І., Березнякова М.Є., Торяник Е.Л. та ін. // Клін. та експерим. патол. — 2005. — №3. — С. 95-97.
11. Яркова М.А., Воронин М.В., Середенин С.Б. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2005. — Т. 68, №3. — С. 3-6.
12. Charney D.S., Nestler E.J., Bunney B.S. Neurobiology of mental illness. — N.Y.: Oxford University Press, 1999. — 276 p.
13. Sudakov K.V., Coghlan J.P., Kotov A.V. et al. // Ann. N.Y.Acad. Sci. — 1995. — Vol. 771. — P. 240-251.
14. Vellucci S.V., Parrott R.F. // Neuropeptides. — 1997. — Vol. 31, №5. — P. 431-438.
15. Wang J.L., Liu P., Tu H.H. et al. // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. — 2007. — Vol. 32, №15. — P. 1555-1558.
16. Zhong X., Wei H.L., Liu W.S. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17, №13. — P. 3774-3777.

УДК 615:616-071.2-009-092.9

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС

Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, С.В.Колесник, В.В.Болотов
 В тесте “открытое поле” исследовано влияние производного 2-оксоАндолин-3-глиоксиловой кислоты на эмоционально-поведенческие реакции у крыс. Показано, что субстанция 1-Ф угнетает все виды активности, уменьшает чувство страха и изменяет эмоциональную сферу животных, что свидетельствует о наличии у исследуемого вещества анксиолитического действия.

UDC 615:616-071.2-009-092.9

THE INFLUENCE OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES ON THE EMOTION AND BEHAVIOUR REACTIONS IN RATS

R.V.Lutzenko, T.A.Devyatkina, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov
 The influence of 2-oxoindolin-3-glyoxylic acid derivative on the emotion and behaviour reactions in rats has been investigated in the “open field” test. It has been shown that 1-F substance suppresses all types of activity, decreases the feeling of fear and changes the emotional status of animals. This fact indicates the presence of the anxiolytic action in the substance under research.

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33: 615.211: 615.262.55: 617

ПОРІВНЯННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СУЧASНИХ І ПЕРСПЕКТИВНИХ КОМБІНОВАНИХ МАЗЕЙ НА МОДЕЛІ СКИПИДАРНОГО ДЕРМАТИТУ

А.В.Горкавчук, Я.О.Бутко, Н.І.Прокопишин

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльний аналіз протизапальної активності сучасних і перспективних комбінованих мазей на моделі скипидарного дерматиту. Встановлено, що за вираженістю даної активності досліджені препарати можна розмістити в наступному порядку: мазь з аміакином \geq содерм А \geq левомеколь \geq левосин = нітацид \geq вундехіл \geq офлокайн. У подальших дослідах доцільно порівняти вираженість антимікробної, репаративної, аналгезуючої та місцеоанестезуючої дії порівнюваних мазей.

Запалення — це, захисна реакція організму, в якій бере участь увесь організм незалежно від того, де локалізований запальний процес [5, 6]. Крім того, перебіг запальних процесів шкіри часто супроводжується розвитком ерозії, виразок, а також приєднанням інфекції [3, 10].

Одним із ефективних методів лікування патології шкіри є використання лікарських засобів нашкірно, тому що в період запальних змін шкіри резорбційні процеси в ній активізуються, і препарати для зовнішнього застосування здатні проникати в її глибокі шари та викликати терапевтичну дію [2].

М'які лікарські форми (мазі) широко застосовують у медицині, тому вони займають важливе місце в номенклатурі лікарських засобів. За останній час на фармацевтичному ринку України з'явилось багато нових мазей вітчизняного виробництва, що дозволило урізноманітити і насичити фармацевтичний ринок конкурентоспроможними препаратами. Однак це призводить до того, що перед лікарем та пацієнтом постає проблема вибору найбільш ефективного і адекватного препарату. Вирішити цю проблему можна тільки емпіричним шляхом, порівнюючи дані препарати в адекватних (на однакових моделях патології, адекватних захворюванню людини) та ідентичних (на одному виді тварин, єдиних режимах дозування, шляхах уведення та показниках оцінки для порівнюваних препаратів) умовах.

Метою даної роботи було проведення в ідентичних і адекватних умовах експерименту порів-

няльного аналізу протизапальної активності сучасних та перспективних вітчизняних комбінованих мазей і визначення препарату з найбільш вираженою протизапальною активністю для лікування запальних захворювань шкіри (дерматитів, екзем, піодермій тощо).

Матеріали та методи

Дослідження проведено на моделі субхронічного запалення шкірного покриву у щурів, викликаного скипидаром [4].

Вибір мазей був обумовлений наступними критеріями: спільністю фармакодинаміки та показаннями до застосування. Для вивчення були відіbrane мазі вітчизняного виробництва: мазь з аміакином, левомеколь, левосин, вундехіл, офлокайн, нітацид, содерм А (табл. 1).

У досліді використано 80 білих безпородних різностатевих щурів вагою 170-220 г. Тварини були поділені на 8 груп (по 10 щурів у кожній): група №1 — контрольна патологія (нелікований дерматит); група №2 (дерматит+мазь з аміакином); група №3 (дерматит+содерм А); група №4 (дерматит+левосин); група №5 (дерматит+левомеколь); група №6 (дерматит + вундехіл); група №7 (дерматит + офлокайн); група №8 (дерматит + нітацид).

Тваринам на депільовану ділянку шкіри розміром 3x3 см² 1 раз на добу на протязі 10 днів наносили по п'ять крапель скипидару і ретельно втирали скляною паличкою в шкіру. З 11-го дня досліду на пошкоджену поверхню тонким шаром наносили мазі 1 раз на добу протягом 5 днів.

Інтенсивність ураження шкірного покриву скипидаром оцінювали в балах на 10-й день — в момент максимального прояву ознаків дерматиту і на 15-й день експерименту — останній день лікування контактного дерматиту: 0 балів — видимі пошкодження не спостерігались; 1 бал — слабоінражена гіперемія з дріблолусчастим пошерхненням; 2 бали — помірно виражена гіперемія, лущення, точкоподібні крововиливи; 3 бали — виражена гіперемія, виразкові ураження шкіри.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика комбінованих мазей

Препарат	Фармакологічні ефекти						Виробник
	антимікробний	протизапальний	місцевоанестезуючий	антиоксидантний	регенеруючий	гіперосмолярний	
Мазь з амікацином*	+	+	+			+	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" серія 070705
СОДЕРМ А**	+	+		+		+	ООО "Ресбіо" серія 021003
Левосин	+	+	+		+	+	ВАТ "ХФЗ "Червона зірка" серія 005908
Левомеколь	+	+			+	+	ВАТ "Фармак" серія 80105
Вундехіл	+	+			+		ТОВ "НВФК "Ейм" серія 010106
Нітацид	+	+				+	АО ФФ "Дарниця" серія 400034
Офлокайн	+	+	+			+	АО ФФ "Дарниця" серія 400683

Мазь з амікацином* — новий досліджуваний препарат, розроблений фармацевтичною компанією "Здоров'я" разом з НФаУ. СОДЕРМ А** — мазь, яка містить СОД і кластерне срібло. На кафедрі фармакології НФаУ на протязі останніх 20 років ведуться дослідження з вивчення протизапальної та антиоксидантної активності СОД-вмісних препаратів, отриманих на основі супероксиддисмутази (СОД). СОД — фермент-антиоксидант, який є першою лінією захисту клітин від токсичної дії вільних радикалів.

Протизапальну активність мазей оцінювали за ступенем вираженості дерматиту, яку визначали за формулою:

$$A = 100\% - I_{\text{дос}} \cdot 100 / I_k,$$

де: A — протизапальна активність;

$I_{\text{дос}}$ — інтенсивність ураження покриву шкіри в дослідній групі тварин.

I_k — інтенсивність ураження покриву шкіри в контрольній групі.

Для оцінки розвитку місцевої запальної реакції шкіри (набряку) у тварин досліджували товщину шкірної складки, яку вимірювали за допомогою штангенциркуля в мм. Загальну реакцію організму у відповідь на пошкодження шкіри оцінювали за швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) і рівнем лейкоцитів у крові до початку експерименту — вихідні дані на 10-й і 15-й день експерименту.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента з вірогідністю ($p \leq 0,05$) [1].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження протизапальної активності мазей на моделі скипидарного дерматиту наведені в табл. 2.

У результаті проведеного експерименту на 10-й день моделювання патології у всіх досліджуваних групах у тварин розвинувся дерматит, який супроводжувався вираженою гіперемією, набряклістю, лущенням, появою виразок на шкірі та оцінювався в середньому в 2,6 бали. У результаті розвитку дерматиту товщина шкірної складки в середньому збільшилась на 1,8 мм; у крові ШОЕ зросла на 4 мм/год, а кількість лейкоцитів — на $5,4 \times 10^9 / \text{l}$ у порівнянні з вихідними даними (табл. 2). Після лікування різними мазями відмічалась загальна тенденція до покращення стану шкірного покриву тварин (виразок і лущення на шкірі щурів не виявлено, гіперемія слабко виражена) у порівнянні з контрольною патологією. Це супроводжувалось також зменшенням ШОЕ і рівня лейкоцитів у крові. Разом з цим нормалізація показ-

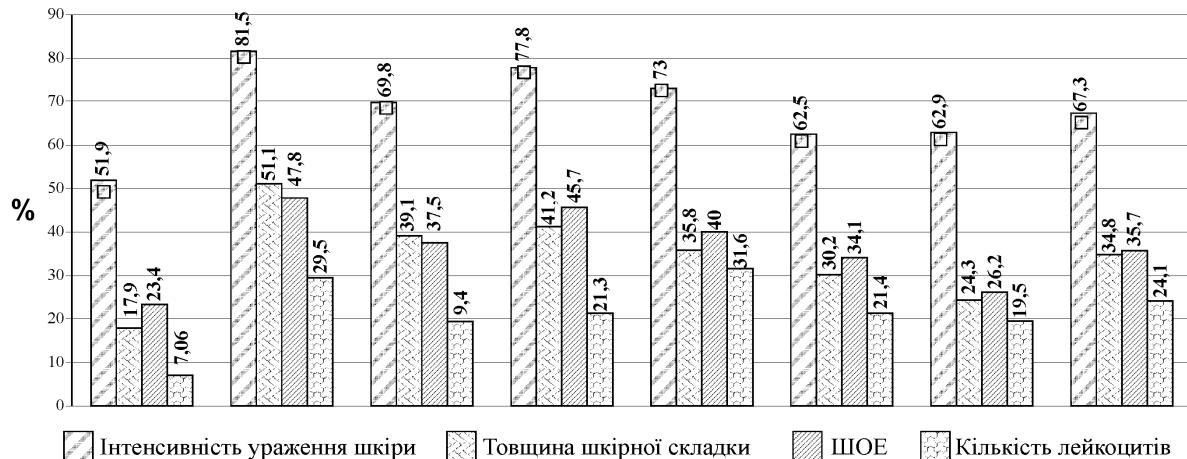


Рис. Вплив досліджуваних мазей на показники ураження шкіри та перифіричної крові на моделі скипидарного дерматиту у щурів (15-й день експерименту).

Таблиця 2

Порівняння протизапальної активності досліджуваних мазей на моделі скипидарного дерматиту (n=10)

Показники	Термін досліду	Контрольна патологія	Досліджувані мазі						
			мазь з амікацином	левосин	содерм А	левомеколь	вундехіл	офлокайн	нітацид
Інтенсивність ураження (бали)	Пік патології	2,7±0,16	2,7±0,08	2,75±0,08	2,7±0,16	2,6±0,095	2,4±0,19	2,7±0,08	2,6±0,16
	5-й день лікування	1,30±0,095**	0,50±0,16 ***	0,85±0,08 ***	0,6±0,08 ***	0,7±0,095 ***	0,9±0,19**	1,00±0,16**	0,85±0,16**
Товщина шкірної складки (мм)	Вихідні дані	1,30±0,64	1,30±0,064	1,28±0,048	1,22±0,048	1,28±0,064	1,38±0,096	1,37±0,064	1,37±0,08
	Пік патології	3,25±0,08*	3,17±0,096*	3,07±0,08*	3,23±0,11*	3,12±0,11*	2,98±0,15*	3±0,15*	3,33±0,096*
	5-й день лікування	2,5±0,08**	1,55±0,08 ***	1,87±0,096 ***	1,9±0,064 ***	2±0,096**	2,08±0,13 ***	2,27±0,096**	2,17±0,096**
ШОЕ (мм/год)	Вихідні дані	2,7±0,16	3,3±0,24	3,0±0,32	3,6±0,40	3,9±0,40	4±0,64	3,0±0,24	3,8±0,32
	Пік патології	6,2±0,32*	6,9±0,40*	6,4±0,48*	7,92±0,88*	8,0±0,98*	8,8±0,84*	6,5±0,64*	8,4±0,96*
	5-й день лікування	4,5±0,32**	3,6±0,32 ***	4,0±0,32**	4,3±0,32 ***	4,8±0,32**	5,8±0,56	4,8±0,48	5,4±0,72**
Лейкоцити ($10^9/\text{л}$)	Вихідні дані	12,75±0,48	13,25±0,44	13,58±0,56	13,04±0,84	13,7±0,76	13,67±0,64	12,8±0,68	13,8±0,52
	Пік патології	17,0±0,60*	18,1±0,52*	17,5±0,97*	19,06±1,3*	20,6±1,15*	19,13±1,02*	18,5±1,01*	20,00±0,68*
	5-й день лікування	15,8±0,52	12,8±0,36 ***	14,1±0,97**	15±0,72**	14,1±0,56**	15,04±0,88**	14,9±0,38**	15,17±0,88**
A (%)	5-й день лікування	—	61,5	34,6	53,8	46,1	30,8	23,1	34,6

Примітка: * — достовірно по відношенню до вихідних даних ($p\leq 0,05$); ** — достовірно по відношенню до піку патології ($p\leq 0,05$); *** — достовірно по відношенню до контрольної патології ($p\leq 0,05$); **** — достовірно по відношенню до групи тварин, яких лікували маззю офлокайн ($p\leq 0,05$); ***** — достовірно по відношенню до групи тварин, яких лікували маззю вундехіл ($p\leq 0,05$); n — кількість тварин в експериментальних групах; A — протизапальна активність.

ників у дослідних групах була неоднаковою. Так, найменший прояв дерматиту спостерігався у групах, лікованих маззю з амікацином (інтенсивність

ураження шкіри знизилась у 2,6 рази) та содермом А (у 2,2 рази), найбільший — у групах, лікованих маззю вундехіл (в 1,4 рази) та офлокайном (в 1,3 рази)

Таблиця 3

Порівняльна характеристика складу мазей

Назва (склад)	Механізм протизапальної дії
Мазь з амікацином (амікацин, бензалконіо хлорид, німесулід, лідокайн, ПЕО-400, 1500)	Німесулід — селективний інгібітор ЦОГ-2. Пригнічує синтез простагландинів в осередку запалення, ПОЛ, стабілізує мембрани тучних клітин, що перешкоджає вивільненню гістаміну і серотоніну, а також сприяє зменшенню розвитку набряку і гіперемії пошкоджених тканин [7]. Поліетиленоксиди активно адсорбуєть ексудат, а разом з ними мікробні токсини, продукти розпаду тканин, а також медіатори запального процесу, зменшуючи прогресуючий перебіг [3]
Содерм А (СОД, кластерне срібло, ПЕО-400, 1500)	СОД дисмутуючи СОАР, зменшує кількість активних форм O_2 , тим самим перешкоджаючи ініціації більш пізніх стадій ВРО (ПОЛ), у результаті чого інгібує фосфоліпазу A_2 [8, 9]. Поліетиленоксиди (див. вище)
Левосин (левоміцетин, сульфадиметоксин, метилурацил, тримекайн, ПЕО-400, 1500)	Метилурацил нормалізує обмінні процеси в тканинах, активує реакції місцевого фагоцитозу [3]
Левомеколь (левоміцетин, метилурацил, ПЕО-400, 1500)	Поліетиленоксиди (див. вище)
Нітацид (ніазол, стрептоцид, ПЕО-400, проксанол-268, пропіленгліколь)	Поліетиленоксиди (див. вище)
Офлокайн (оффлоксацин, лідокайн, ПЕО-400, проксанол-268, пропіленгліколь)	Містить рутин, каротиноїди, що активно впливають на мікроциркуляцію, яка при запаленні різко змінюється, і перш за все на капілярний кровообіг, а також володіють мембраностабілізуючою дією [3]
Вундехіл (софора японська, кореневище перстачу, трава деревію, прополіс, бджолиний віск, каріофілен та ін.)	Містить рутин, каротиноїди, що активно впливають на мікроциркуляцію, яка при запаленні різко змінюється, і перш за все на капілярний кровообіг, а також володіють мембраностабілізуючою дією [3]

Примітка: ЦОГ-2 — циклооксигеназа; ПОЛ — перекисне окиснення ліпідів; ВРО — вільноважильне окиснення; СОАР — супероксиданіонний радикал.

порівняно з аналогічним показником у групі контрольної патології. Порівняння планіметричного показника показало, що в групах, лікованих маззю з амікацином, содермом А та левомеколем, товщина шкірної складки зменшилась (в 2,1, 1,9, та 1,8 рази, відповідно), в той час як при використанні мазі офлокайн лише в 1,4 рази у порівнянні з піком патології. Підтвердженням протизапальної дії мазей (мазь з амікацином, содерм А та левомеколь) стало значне зменшення показника ШОЕ в 1,7-1,9 рази та кількості лейкоцитів у крові в 1,4 рази, решта препаратів менше впливала на лейкоцитоз і ШОЕ.

Таким чином, у групах тварин, яких лікували маззю з амікацином, содермом А, левомеколем, клінічні прояви дерматиту були найменші (інтенсивність ураження шкірного покриву зменшилась на 81,5%, 77,8% і 75%, відповідно) у порівнянні з групам тварин, яких лікували мазями вундехіл і офлокайн, де спостерігались ще прояви дерматиту (інтенсивність ураження шкірного покриву зменшилась на 62,5 і 62,9%, відповідно). У групах тварин, яких лікували маззю з амікацином, содермом А, найбільше нормалізувалась товщина шкірної складки (внаслідок зменшення набряку тканин) — на 51,1% і 41,2% відповідно, тоді як у групі тварин, яких лікували маззю офлокайн, — всього на 24,3% (рис.).

У результаті проведеного експерименту встановлено, що на моделі скипідарного дерматиту протизапальна дія мазі з амікацином, содерму А та левомеколю перевищує дію мазей вундехіл та офлокайн. Аналіз даних літератури показав, що ефективність досліджуваних мазей обумовлена

діючими речовинами, які входять до їх складу (табл. 3). Так, до складу мазі з амікацином входить німесулід (нестероїдний протизапальний засіб), який володіє вираженою протизапальною дією; содерм А — СОД (фермент, який має антиоксидантні та протизапальні властивості); левосин і левомеколь — метилурацил (репарант, у якого є протизапальні властивості); мазі нітацид і офлокайн містять осмотичну основу, яка виводить ексудат, зменшуєчи таким самим апальний процес; мазь вундехіл містить групу БАР (каротиноїди, рутин та ін.), які здатні пригнічувати запалення.

Таким чином, отримані дані показали, що всі досліджені мазі чинять протизапальну дію. За вираженістю протизапальної активності препарати можна розмістити наступним чином: мазь з амікацином \geq содерм А \geq левомеколь \geq левосин = нітацид \geq вундехіл \geq офлокайн.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що на моделі скипідарного дерматиту (в ідентичних та адекватних умовах) мазь з амікацином, содерм А, левомеколь, левосин, вундехіл, нітацид, офлокайн проявляють протизапальну дію.

2. Найбільш виражена протизапальна активність притаманна мазі з амікацином, а також мазям содерм А і левомеколь, що можна пояснити наявністю в їх складі компонентів, які проявляють протизапальну дію.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати дані мазі як препарати вибору для терапії захворювань шкіри з вираженою ексудацією.

ЛІТЕРАТУРА

- Глянц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
- Мизина П.Г., Быков В.А. Чрескожное введение лекарственных средств: современные аппликационные лекарственные формы: Учеб. пособ. — Самара, 2004. — 124 с.
- Современное медикаментозное лечение ран (Ведомственная инструкция). — К., 2002. — 39 с.
- Яковлева Л.В., Гладух Є.В. Вивчення лікувальної дії мазі альтанової на моделі контактного скипідарного дерматиту у цурів // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — Вип. 12, книга 1. — К., 2003. — С. 1000-1005.
- Bonina F., Puglia C., Santagati N.A. // Pharmazie. — 2002. — Vol. 57 (8). — P. 552-555.
- Brater D.C. // J. Pain Symptom. Manage. — 2002. — Vol. 23 (4). — P. 15-20.
- Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 4-13.
- Lau C.S., Carrier D.J., Howard L.R. et al. // Appl. Biochem. Biotechnol. — 2004. — Vol. №113-116. — P. 569-583.
- Podhaisky H.P., Riemschneider S., Wohlrab W. // Pharmazie. — 2002. — Vol. 57 (1). — P. 30-32.
- Stojanovic S., Sprinz H., Brede O. // Arch. Biochem. and Biophys. — 2001. — Vol. 391, №1. — P. 79-89.

УДК 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33:615.211:615.262.55:617
СРАВНЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ МАЗЕЙ НА МОДЕЛИ СКИПИДАРНОГО ДЕРМАТИТА

А.В.Горкавчук, Я.А.Бутко, Н.И.Прокопишак

Проведен сравнительный анализ противовоспалительной активности современных и перспективных комбинированных мазей на модели скипидарного дерматита. Установлено, что по выраженности данной активности исследуемые препараты можно разместить в следующем порядке: мазь с амікацином \geq содерм А \geq левомеколь \geq левосин = нітацид \geq вундехіл \geq офлокайн. В дальнейших исследованиях целесообразно сравнить выраженность противомикробного, репаративного, анальгезирующего и местноанестезирующего действия.

UDC 615.015:615.454.122:615.262.1:615.33:615.211:615.262.55:617
THE COMPARISON OF ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF MODERN AND PERSPECTIVE COMPLEX OINTMENTS IN EXPERIMENTAL DERMATITIS INDUCED BY TERPINTINE OIL

A.V.Gorkavchuk, Ya.A.Butko, N.I.Prokopishak

The comparative investigation of anti-inflammatory effect of modern and perspective complex ointments in terpentine oil-induced experimental dermatitis was carried out. It was proved, that drugs, which were under study, may be ranged according to their anti-inflammatory effectiveness in such a way: ointment with Amicacine \geq Soderm A \geq Levomecol \geq Levosin \geq Nitacide \geq Wundahil \geq Oflocain. It is interesting to compare antibacterial, reparative, analgesic and local anaesthetic effects of these ointments in future investigations.

ЗМІСТ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН	3
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 7-МЕТИЛ-6-ОКСО-2Н,6Н-ТІENO [2',3':4,5]ПІРІМІДО[1,3,4]ПІАДАЗИН-8-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ	3
С.М.Коваленко, С.В.Власов, А.І.Федосов, В.В.Казмірчук, В.П.Черних	3
ВИВЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО ТА ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ КЛУБЕНІВ САЛЕПУ	8
В.С.Кисличенко, І.В.Ярошенко, В.Ю.Кузнецова	8
СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТРАВИ ASTRAGALUS FALCATUS LAM. ПОВІДОМЛЕННЯ 2	12
Л.О.Середа, Г.В.Куцик, О.В.Середа, Л.М.Сіра	12
ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	16
РОЗРОБКА СКЛАДУ СУПОЗИТОРІЙ В ЗАВІСІ ПРОПОЛІСОМ ТА ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ	
ПІЛКУ КВІТКОВОГО	
О.І.Тихонов, О.В.Біліченко, В.П.Черненко	16
ОДЕРЖАННЯ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ФІТОЗАСОБІВ ІЗ БРОККОЛІ СОРТУ ТОНУС	
I.М.Владимирова, В.С.Кисличенко	21
ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ СТАДІЙ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ВПЛИВУ НА ТЕХНОЛОГІЧНИЙ	
ПРОЦЕС ВИРОБНИЦТВА СУБСТАНЦІЇ СИЛІБОРУ	
Т.М.Зубченко, О.І.Тихонов	24
КОНЦЕНТРУВАННЯ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ КОКАРБОКСИЛАЗИ У МІКРОХВИЛЬОВОМУ ПОЛІ	
В.І.Чуешов, Н.О.Пінчукова, О.Ю.Волошко, О.І.Гринащук, О.В.Шишкін	30
ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПОТЕНЦІЙ КОМПЛЕКСНОГО	
ГОМЕОПАТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ	
О.О.Гайдукова, С.О.Тихонова	33
РОЗРОБКА ПРОМISЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ ОБНІЖЖЯ БДЖОЛІНОГО	
О.М.Котенок	38
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ	41
НАПРЯМКИ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ РИЗИКІВ ДЛЯ СУБ'ЄКТІВ РИНКУ ДІСТИЧНИХ ДОБАВОК	
З.М.Мищко, Н.В.Сотікова, О.М.Євтушенко	41
РОЗРОБКА СТРУКТУРИ УКРАЇНСЬКОЇ НОМЕНКЛАТУРИ МОНОКОМПОНЕНТНИХ	
ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	
О.Ю.Сергєєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов	44
ОБГРУНТУВАННЯ СТАНДАРТНИХ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ	
А.С.Немченко, Ю.Л.Стрельникова	48
БЮДЖЕТУВАННЯ ДІЯЛЬНОСТІ ВІТЧИЗНЯНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ	
ТА МІСЦЕ В НЬОМУ СИСТЕМІ КОНТРОЛЮ	
О.В.Посилкіна, Н.М.Мусієнко, О.А.Яремчук	52
ДОСЛІДЖЕННЯ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНОГО ПОКАЗНИКА СІМЕЙНОЇ ДОСТУПНОСТІ ЛІКІВ	
З ВИКОРИСТАННЯМ КОРЕЛЯЦІЙНО-РЕГРЕСІЙНОГО ТА КЛАСТЕРНОГО АНАЛІЗІВ	
А.А.Котвіцька	56
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	60
ВПЛИВ МОДИФІКОВАНІХ ІЗОФЛАВОНОЇДІВ І ХРОМОНІВ НА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ	
О.І.Набока, Л.М.Вороніна, Б.А.Самура	60
ВПЛИВ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ	
СТАН ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	
В.В.Підгірний, А.А.Гудима	63
ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОДНОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ	
КВЕРЦЕТИНУ "ЛІПОФЛАВОН" ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НІРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ	
О.М.Горошко, І.І.Заморський	67
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТРАКТІВ	
З ЛІСТЯ ТА ШІЩОК ХМЕЛЮ ЗВІЧАЙНОГО	
В.А.Уланова, О.М.Гладченко, С.І.Берестова, Е.А.Єфременко	72
ВПЛИВ ПОХІДНОГО 2-ОКСОІНДОЛІН-3-ГЛЮКСИЛОВОЇ КИСЛОТИ НА ЕМОЦІЙНО-ПОВЕДІНКОВІ	
РЕАКЦІЇ У ЩУРІВ	
Р.В.Луценко, Т.О.Дев'яткіна, С.В.Колісник, В.В.Болотов	76
ПОРІВНЯННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СУЧASНИХ І ПЕРСПЕКТИВНИХ КОМБІНОВАНИХ	
МАЗЕЙ НА МОДЕЛІ СКІПІДАРНОГО ДЕРМАТИТУ	
А.В.Горкавчук, Я.О.Бутко, Н.І.Прокопишин	79

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (057) 706-30-63; E-mail:press@ukrfa.kharkov.ua.
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 74102; для підприємств — 74103.

Міністерство України у справах преси та інформації. Реєстраційний №1489. Серія КВ від 16.06.1995 р.

Підписано до друку 26.02.2008 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризографія.
Умовн. друк. арк. 10,23. Обліков.-вид.арк. 11,87. Тираж 160 прим.

Літературний редактор А.Л.Краснікова; комп'ютерна верстка О.М.Білинська.

СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 7-МЕТИЛ-6-ОКСО-2Н,6Н-ТИЕНО[2',3':4,5]ПРИМИДО[2,1-б][1,3,4]ТИАДИАЗИН-8-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ	
С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, В.В.Казмирчук, В.П.Черных	3
ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО И ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КЛУБНЕЙ САЛЕПА	
В.С.Кисличенко, И.В.Ярошенко, В.Ю.Кузнецова	8
СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТРАВЫ ASTRAGALUS FALCATUS LAM. СООБЩЕНИЕ 2	
Л.А.Середа, А.В.Куцик, А.В.Середа, Л.М.Серая	12
РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ С ПРОПОЛИСОМ И ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ПЫЛЬЦЫ ЦВЕТОЧНОЙ	
А.И.Тихонов, О.В.Биличенко, В.П.Черненко	16
ПОЛУЧЕНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ ИЗ БРОККОЛИ СОРТА ТОНУС	
И.Н.Владимирова, В.С.Кисличенко	21
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ СТАДИЙ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИИ СИЛИБОРА	
Т.Н.Зубченко, А.И.Тихонов	24
КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ КОКАРБОКСИЛАЗЫ В МИКРОВОЛНОВОМ ПОЛЕ	
В.И.Чуевшов, Н.А.Пинчукова, А.Ю.Волошко, А.И.Гринащук, О.В.Шишkin	30
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ПОТЕНЦИЙ КОМПЛЕКСНОГО ГОМЕОПАТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ	
Е.А.Гайдукова, С.А.Тихонова	33
РАЗРАБОТКА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛИПОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ	
А.М.Котенко	38
НАПРАВЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РИСКОВ ДЛЯ СУБЪЕКТОВ РЫНКА ДИЕТИЧЕСКИХ ДОБАВОК	
З.Н.Мнушко, Н.В.Сотникова, Е.Н.Евтушенко	41
РАЗРАБОТКА СТРУКТУРЫ УКРАИНСКОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
О.Ю.Сергеева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов	44
ОБОСНОВАНИЕ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ	
А.С.Немченко, Ю.Л.Стрельникова	48
БЮДЖЕТИРОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ И МЕСТО В НЕМ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ	
О.В.Посылкина, Н.Н.Мусиенко, О.А.Яремчук	52
ИССЛЕДОВАНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ СЕМЕЙНОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОРРЕЛЯЦИОННО-РЕГРЕССИОННОГО И КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗОВ	
А.А.Котвицкая	56
ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИЗОФЛАВОНОИДОВ И ХРОМОНОВ НА ПОВЕДЕЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС	
О.И.Набока, Л.Н.Воронина, Б.А.Самура	60
ВЛИЯНИЕ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМЦИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
В.В.Пидгирный, А.А.Гудьма	63
ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗОВОГО ВВЕДЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА КВЕРЦЕТИНА "ЛИПОФЛАВОН" ПРИ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	
А.М.Горошко, И.И.Заморский	67
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ И ШИЩЕК ХМЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО	
В.А.Уланова, О.М.Гладченко, С.И.Берестова, Э.А.Ефременко	72
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОВЕДЕЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У КРЫС	
Р.В.Луценко, Т.А.Девяткина, С.В.Колесник, В.В.Болотов	76
СРАВНЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ МАЗЕЙ НА МОДЕЛИ СКИПИДАРНОГО ДЕРМАТИТА	
А.В.Горкавчук, Я.А.Бутко, Н.И.Прокопишак	79

CONTENTS

THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 7-METHYL-6-OXO-2H,6H-TIENO[2',3':4,5]PYRIMIDO[2,1-b][1,3,4]THIADIAZIN-8-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES	
S.N.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedorov, V.V.Kazmirchuk, V.P.Chernykh	3
THE STUDY OF THE CONTENT OF POLYSACCHARIDES AND ELEMENTS IN TUBERA SALEP	
V.S.Kislchenko, I.V.Yaroshenko, V.Yu.Kuznetsova	8
THE STANDARDIZATION OF ASTRAGALUS FALCATUS LAM. HERB. REPORT 2	
L.A.Sereda, A.V.Kutsik, A.V.Sereda, L.M.Seraya	12
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION FOR SUPPOSITORIES WITH PROPOLIS AND LYPOPHYLIC FLOWER DUST EXTRACT	
A.I.Tikhonov, O.V.Bilichenko, V.P.Chernenko	16
OBTAINING AND STANDARDIZATION OF PHYTOREMEDICINES FROM BROCCOLI OF TONUS SORT	
I.N.Vladimirova, V.S.Kislchenko	21
DETERMINATION OF THE CRITICAL STAGES AND STUDY OF THEIR INFLUENCE ON THE TECHNOLOGICAL PROCESS OF THE SILIBOR SUBSTANCE PRODUCTION	
T.N.Zubchenko, A.I.Tikhonov	24
THE MICROWAVE CONCENTRATION OF COCARBOXYLAZE WATER SOLUTIONS	
V.I.Chuyshev, N.A.Pinchukova, A.Yu.Voloshko, A.I.Grynashchuk, O.V.Shishkin	30
THE THEORETICAL GROUNDING OF THE COMPOSITION AND THE OPTIMAL POTENCY DETERMINATION OF THE COMPLEX HOMOEOPATHIC DRUG FOR TREATING THE CHRONIC FATIGUE SYNDROME	
Ye.A.Gaydukova, S.A.Tikhonova	33
DEVELOPMENT OF THE INDUSTRIAL TECHNOLOGY FOR THE LIPOPHILIC BEE DUST EXTRACT	
A.M.Kotenko	38
DIRECTIONS OF RISKS QUANTITATIVE ESTIMATION FOR THE SUBJECTS OF THE DIETARY SUPPLEMENTS MARKET	
Z.N.Mnushko, N.V.Sotnikova, Ye.N.Yevtushenko	41
THE ELABORATION OF THE UKRAINIAN NOMENCLATURE STRUCTURE FOR MONOCOMPONENT HOMEOPATHIC MEDICINES	
O.Yu.Sergeeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov	44
THE EXPLANATION OF THE STANDARDS PROJECT OF THE MULTIPLE SCLEROSIS PHARMACOTHERAPY	
A.S.Nemchenko, Yu.L.Strelnikova	48
DOMESTIC PHARMACEUTICAL ENTERPRISES ACTIVITY BUDGETING AND THE PLACE OF THE MONITORING SYSTEM IN IT	
O.V.Posylkina, N.M.Musienko, O.A.Yaremchuk	52
THE RESEARCH OF THE SOCIO-ECONOMIC INDEX OF FAMILY AVAILABILITY OF MEDICINES USING THE CORRELATION-REGRESSIVE AND CLUSTER ANALYSIS	
A.A.Kotvitckaya	56
THE INFLUENCE OF MODIFIED ISOFLAVONOIDS AND CHROMONS ON RATS' BEHAVIORAL RESPONSE	
O.I.Naboka, L.N.Voronina, B.A.Samura	60
INFLUENCE OF LANSOPRAZOLE, METRONIDAZOLE AND CLARITHROMYCINE ON FUNCTIONAL CONDITION OF LIVER IN EXPERIMENT	
V.V.Pidgirny, A.A.Gudyma	63
THERAPEUTIC EFFICIENCY OF A SINGLE-SHORT LIPOSOMAL ADMINISTRATION OF QUERCETIN "LIPOFLAVON" UNDER ACUTE RENAL FAILURES	
A.M.Goroshko, I.I.Zamorsky	67
EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF EXTRACTS OBTAINED FROM THE LEAVES AND CONES OF HOP	
V.A.Ulanova, O.M.Gladchenko, S.I.Berestova, E.A.Yefremenko	72
THE INFLUENCE OF 2-OXOINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES ON THE EMOTION AND BEHAVIOUR REACTIONS IN RATS	
R.V.Lutzenko, T.A.Devyatikina, S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov	76
THE COMPARISON OF ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF MODERN AND PERSPECTIVE COMPLEX OINTMENTS IN EXPERIMENTAL DERMATITIS INDUCED BY TERPINTINE OIL	
A.V.Gorkavchuk, Ya.A.Butko, N.I.Prokopishak	79