

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 75, № 4
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИПЕНЬ-СЕРПЕНЬ

2020 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

ПОДІЇ, ФАКТИ

До ювілею професора, доктора
фармацевтичних наук Коритнюк Р. С. ... 3

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

Савченко Л. П., Георгіянець В. А. Сучасні
тенденції аптечного виготовлення
лікарських засобів та його законодавче
регулювання в зарубіжних країнах..... 6

*Салій О. О., Попова М. Е., Пальчевська Т. А.,
Тарасенко Г. В.* Дослідження на фармацевтичному
ринку України асортименту біологічних лікарських засобів,
що містять діючі речовини, отримані з плазми крові
людини та тварин..... 18

Лебедь С. О., Немченко А. С. Експертна
оцінка ефективності боротьби з
фальсифікацією лікарських засобів в
Україні..... 30

Білоус М. В., Рижов О. А., Шматенко О. П.
Вивчення стану готовності
закладів та підрозділів медичного
постачання збройних сил України
до впровадження інформаційної
системи логістики..... 39

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

*Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я.,
Максимович Н. М.* Оцінка доступності
допоміжних репродуктивних
технологій в Україні та світі..... 49

CONTENT

EVENTS, FACTS

On the occasion of the Anniversary
birthday of the professor Korytnyuk R. S. 3

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

Savchenko L. P., Georgiyants V. A. Current trends in compounding of
medicines and its legislative regulation in
foreign countries..... 6

*Saliy O. O., Popova M. E.,
Palchevska T. A., Tarasenko G. V.* Analysis
of the assortment of plasma-derived
products on Ukraine pharmaceutical
market..... 18

Lebed S. O., Nemchenko A. S. Expert
evaluation of the effectiveness of the
anti-counterfeiting of medicines in
Ukraine..... 30

*Bilous M. V., Ryzhov O. A.,
Shmatenko O. P.* Studying the state
of readiness of institutions and units
of medical supply of the armed forces
of Ukraine for the implementation of
logistics information system..... 39

PHARMACOECONOMICS

*Zaliska O. M., Stasiv K.-O. Ya.,
Maksymovych N. M.* Assessment of
availability of assisted reproductive
technologies in Ukraine and the world..... 49

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

*Гриньків Я. О., Рев'яцький І. Ю.,
Заліська О. М., Камінський Д. В.*
Аналіз факторів впливу на якість
організації процесу підготовки до
іспиту «Крок. Фармація».....

60

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

*Демченко С. А., Суховеєв В. В.,
Москаленко О. В., Федченкова Ю. А.,
Потебня Г. П., Демченко А. М.*
Синтез та протипухлинні властивості
похідних [4-(4¹-хлорофеніл)-
5, 6, 7, 8-тетрагідро-2, 2а, 8а-
триазаціклопента[с, d]азулен-1-іл-
метил]-*para*-толіламіну.....

69

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

*Попова Т. В., Стрілець О. П.,
Кухтенко Г. П.*
Обґрунтування вибору
консерванта та його концентрації у
складі гелю протиалергічної дії.....

78

Кльосова К. Г., Бушусєва І. В., Гладішева С. А.
Вивчення впливу концентрації
поверхнево-активних речовин на
вивільнення трифузолу з ветеринарних
внутрішньоматкових супозиторіїв.....

88

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

Томашевська Ю. О., Кривов'яз О. В.
Фармакобезпека застосування
лікарських препаратів у пацієнтів із
синдромом сухого ока, а також тих,
що мають ризик його виникнення.....

94

PHARMACEUTICAL EDUCATION

*Hrynkyv Ya. O., Revyatskyu I. Yu.,
Zaliska O. M., Kaminskyu D. V.*
The analysis of influence factors on the quality
of the organizing process of preparing for
the exam «Krok. Pharmacy».....

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

*Demchenko S. A., Sukhoveev V. V.,
Moskalenko O. V., Fedchenkova Yu. A.,
Potebnia G. P., Demchenko A. M.*
Synthesis and anti-tumor properties
of derivatives [4-(4¹-chlorophenyl)-
5, 6, 7, 8-tetrahydro-2, 2a, 8a-
triazacyclopenta[с, d]azulen-1-yl-metil]-
para-tolylamine.....

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Popova T. V., Strilets O. P., Kukhtenko H. P.
Justification of preservative choice and
its concentration in the composition of
anti-allergic action gel.....

*Klyosova K. G., Bushueva I. V.,
Gladisheva S. A.*
Study of the influence
of concentration of surface-active
substances on trifuzol release from
veterinary intrauterine suppositories.....

CLINICAL PHARMACY

Tomashevska Yu. O., Kryvoviaz O. V.
Pharmacological safety of using
medicinal drugs in patients with dry eye
syndrome and in patients with the risk of
dry eye syndrome development.....

Т. В. ПОПОВА (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),О. П. СТРИЛЕЦЬ (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>), д-р фарм. наук, проф.,Г. П. КУХТЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>), канд. фарм. наук, доцент
*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КОНСЕРВАНТА ТА ЙОГО КОНЦЕНТРАЦІЇ
У СКЛАДІ ГЕЛЮ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ****Ключові слова:** консерванти, феноксіетанол, калію сорбат (E202), бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол, E216), гель, диметиндену малеат, декспантенол, протиалергічна діяТ. В. ПОПОВА (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),О. П. STRILETS (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),Н. П. KUKHTENKO <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***JUSTIFICATION OF PRESERVATIVE CHOICE AND ITS CONCENTRATION IN THE
COMPOSITION OF ANTI-ALLERGIC ACTION GEL****Key words:** preservatives, phenoxyethanol, potassium sorbate (E202), benzalkonium chloride, methyl parahydroxybenzoate (nipagin, E218), propyl parahydroxybenzoate (nipazol, E216), gel, dimethyldene maleate, dexpanthenol, anti-allergic action

Мікробіологічна стабільність лікарських засобів – обов'язкова складова їхньої якості, тому на етапі фармацевтичного розроблення мають бути розглянуті питання забезпечення мікробіологічної чистоти. Із цією метою до складу м'яких лікарських засобів додають різні хімічні речовини, які активно інгібують ріст мікроорганізмів, що потрапляють до фармацевтичної системи у процесі виробництва та багаторазового використання. Асортимент таких речовин досить широкий, проте їх вибір має ґрунтуватися на двох складових – безпечності та ефективності. Недостатня кількість може призвести до адаптації мікроорганізмів, а висока – до збільшення токсичності препарату [1, 2, 3, 4].

У результаті порівняльного аналізу компонентного складу лікарських засобів (ЛЗ) у гелевій формі, що зареєстровані в Україні, було встановлено, що за частотою використання консерванти розташовуються у такій послідовності: метилпарагідроксибензоат (E218) (15 найменувань ЛЗ) – метилпарагідроксибензоат (E218) + пропілпарагідроксибензоат (E216) (12 найменувань ЛЗ) – спирт бензиловий (8 найменувань ЛЗ) – бензалконію хлорид (5 найменувань ЛЗ) – хлоргексидину глюконат (5 найменувань ЛЗ) – метилпарагідроксибензоат (E218) + феноксіетанол (2 найменування ЛЗ) – натрію метабісульфіт (E223) (2 найменування ЛЗ) – калію сорбат (E202) (2 найменування ЛЗ). По одному разу у складі гелевого засобу трапляються такі речовини: пропілпарагідроксибензоат (E216), метилпарагідроксибензоат (E218), формальдегіду розчин, кислота сорбінова, метилпарагідроксибензоат + сорбінова кислота, феноксіетанол, цетримід, цетилпіридинію хлорид, натрію сульфат безводний (E221), етилпарагідроксибензоат (E214) + хлоралгідрат, натрію метилпарабен (E219) + натрію пропілпарабен (E217) та хлоркрезол. Найкращим способом вибору консерванта та його оптимальної концентрації є виконання мікробіологічного тесту. Цей самий тест визначає й ефективність консерванта у часі, що дає змогу визначити і термін придатності лікарського засобу [5, 6].

На кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ виконується наукова робота з розроблення гелю, призначеного для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, зокрема шкірний свербіж (наприклад при укусах комах), необшир-

на сонячна еритема та алергічні подразнення невеликих ділянок шкіри. Активними фармацевтичними інгредієнтами у складі гелю є диметиндену малеат із протиалергічною, антигістамінною, протисвербінною фармакологічною дією та декспантенол із протизапальною, репаративною та дерматопротекторною дією. В умовах, коли активні компоненти лікарського засобу не мають антимікробних властивостей, а використання гелевої основи не гарантує стабільності готового лікарського засобу упродовж терміну придатності, постає питання щодо обґрунтування вибору консервуючої речовини. Слід зазначити, що в попередніх дослідженнях було експериментально встановлено відсутність антимікробної активності розроблюваного лікарського засобу стосовно бактеріальної і грибової мікрофлори, і для попередження мікробіологічної контамінації в процесі зберігання та використання є доцільним введення до складу гелю антимікробного консерванта.

Тому під час розроблення складу гелю зі вмістом диметиндену малеату та декспантенолу протиалергічної дії з метою вибору консерванта та його концентрації було вибрано такі антимікробні речовини: феноксіетанол, бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол, E216) та калію сорбат (E202) [7, 8, 9].

Метою цієї роботи є оцінювання ефективності зазначених антимікробних консервантів у складі розроблюваного гелю протиалергічної дії, виготовленого на основі карбомеру Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання мікробіологічних досліджень було виготовлено 5 зразків: № 1 – гель + феноксіетанол 0,75%; № 2 – гель + бензалконію хлорид 0,015%; № 3 – гель + ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05%; № 4 – гель + калію сорбат 0,2%; № 5 – гель без додавання консерванту.

Під час виконання досліджень використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0 (п. 5.1.3) [10]. Метод полягає у тому, що в зразки готової лікарської форми з різними консервантами і концентраціями, які знаходяться у первинній упаковці, вносять певну кількість тест-мікроорганізмів і зберігають ці зразки за певної температури (від 20 до 25 °С) у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції і через визначені проміжки часу (засоби для зовнішнього застосування – 2, 7, 14 і 28 діб) із інокульованих зразків відбирають проби (звичайно 1,0 г) і визначають число життєздатних мікроорганізмів.

Усі дослідження виконували у асептичних умовах, з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія).

Як тест-мікроорганізми використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Перед виконанням досліджень здійснювали досліди на відповідність ростових властивостей поживних середовищ (кількість вирослих колоній у разі посіву відповідної кількості мікроорганізмів). Поживні середовища інокулювали малою кількістю тест-штамів мікроорганізмів (10–10² колонієутворюючих одиниць на мл середовища – КУО/мл). Вихідну культуру кожного із зазначених тест-мікроорганізмів пересівали на поверхню густого соєво-казеїнового поживного середовища у разі вирощування бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), у разі вирощування грибів (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*) пересівали на густе живильне Сабуро-декстрозне середовище без додавання антибіотиків. Результати досліджень наведено в табл. 1. Дані, надані в табл. 1, демонструють, що всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія

колоній за культивування на поживних середовищах і морфологія клітин під час мікроскопії є типовою, тож ростові властивості поживних середовищ відповідають вимогам.

Т а б л и ц я 1

Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами мікроорганізмів	Поживні середовища	Умови культивування		Висновок
		температура, °С	термін культивування	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Соєво-казеїновий агар	30–35 °С	24–72 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїновий агар	30–35 °С	24–72 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Сабуро-декстрозний агар	20–25 °С	24–120 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабуро-декстрозний агар	20–25 °С	24–120 год	Морфологія колоній і клітин типова

Для приготування культур тест-мікроорганізмів робили висіви бактерій на поверхню щільного поживного соєво-казеїнового середовища, у разі висіву грибів використовували Сабуро-декстрозне поживне середовище без додавання антибіотиків. Культури бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* інкубували у термостаті ТСО-80 за температури 30–35 °С упродовж 18–24 год., культуру *Candida albicans* інкубували за температури 20–25 °С упродовж 2–3 діб, культуру *Aspergillus brasiliensis* – за температури 20–25 °С 7 діб.

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури гриба *Candida albicans* мікробну масу змивали з поверхні поживного середовища стерильним суспендуючим розчином, що вміщує 9 г/л натрію хлориду *P*, переносили у стерильну пробірку і доводили вміст мікроорганізмів до 10^8 клітин у мл. У разі приготування суспензії культури *Aspergillus brasiliensis* використовували стерильний суспендуючий розчин, який містить 9 г/л натрію хлориду *P* і 0,5 г/л полісорбату-80 *P*, і доводили вміст спор до 10^8 у мл. З кожної суспензії зразу після її приготування відбирали пробу і визначали кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) у 1 мл кожної суспензії шляхом прямого висіву на чашки Петрі на щільні поживні середовища, які використовували для початкового вирощування тест-культур.

До кожного зразка гелю, що досліджується, вносили суспензію зі вмістом тест-мікроорганізмів із навантаженням 10^8 КУО в 1 мл. У самому зразку мікробне навантаження мало становити від 10^5 КУО/мл до 10^6 КУО/мл.

Критерієм оцінки ефективності антимікробних консервантів було визначення логарифма (lg) зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів за відповідний період зберігання після контамінації зразків. Відповідно до вимог ДФУ, в препаратах для зовнішнього використання логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через дві доби має становити не менш 2-х, через 7 діб – не менш 3-х, в подальшому кількість життєздатних клітин бактерій не має збільшуватись. Логарифми зменшення числа життєздатних клітин грибів за 14 діб мають становити не менше 2-х.

Після інокуляції мікроорганізмами зразків (навантаження 10^5 КУО/мл – 10^6 КУО/мл), ретельно перемішували для рівномірного розподілення мікроорганізмів у зразку, з кожного зразка відбирали проби: відразу після обсіменіння та через певні інтервали

часу (2 доби, 7, 14 і 28 діб), методом прямого посіву висівали на агаризовані поживні середовища на чашки Петрі для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів і розрахунку логарифма зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Зразки гелю без консерванта № 5 були також інокульовані культурами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 і зберігались упродовж 28 діб.

Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів наведено в табл. 2. Одержані експериментальні дані свідчать про те, що зразок гелю без консерванта № 5 не відповідає вимогам ДФУ, тому що логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій (*Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) менше 2,0 і 3,0 через 2 доби і 7 діб відповідно. Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках за вимогами ДФУ має бути не менше 2,0, а у зразках № 5 спостерігаємо 1,84 (*Candida albicans*) і 1,71 (*Aspergillus brasiliensis*), що також не відповідає вимогам. Таким чином, одержані результати доводять необхідність додавання до складу розробленого гелю антимікробних консервантів.

Т а б л и ц я 2

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів у досліджуваних зразках гелів (n = 5, P = 95%)

Тест-культури мікроорганізмів	Консервант (концентрація, %)	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	№ 1 феноксіетанол (0,75%)	5,74	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,90	2/3,30	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,66	2/2,98	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат (0,2%)	5,74	2/1,68	3/3,20	НВ	НЗ/НВ
	№ 5 без консерванта	5,70	2/0,91	3/1,96	2,65	2,81
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	№ 1 феноксіетанол (0,75%)	5,82	2/3,03	3/ 4,44	НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,80	2/2,70	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,90	2/2,74	3/4,39	НВ	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат (0,2%)	5,70	2/1,93	3/3,03	НВ	НЗ/НВ
	№5 без консерванта	5,40	2/0,79	3/1,28	1,7	2,65
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	№ 1 феноксіетанол (0,75%)	5,54	2,57	3,57	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,90	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,74	1,98	3,01	2/3,15	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат 0,2%	5,90	0,98	2,85	2/3,70	НЗ/НВ
	№ 5 без консерванта	5,74	0,35	1,58	2/1,84	1,98
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	№1 феноксіетанол (0,75%)	5,90	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,70	1,45	2,49	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,40	2,01	3,31	2/3,55	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат 0,2%	5,74	1,45	1,63	2/2,22	НЗ/НВ
	№ 5 без консерванта	5,70	0,91	1,26	2/1,71	1,86

П р и м і т к и: n = 5, P < 0,05; НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

Одержані результати свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків гелів із різними консервантами логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Staphylococcus aureus* був більше 2,0 для зразків із феноксіетанолом 0,75% (№ 1), становив 3,74; для зразків із бензалконію хлориду 0,015% (№ 2) – 3,30; для зразків із ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) – 2,98. Для зразків гелів із консервантом калію сорбат 0,2% (№ 4) логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Staphylococcus aureus* був менше 2,0, а саме – 1,68.

Для культури *Pseudomonas aeruginosa* логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів із консервантом калію сорбат 0,2% (№ 4) був також менше 2,0, а саме – 1,93. Для зразків гелів із вмістом консервантів феноксіетанолу 0,75% (№ 1), бензалконію хлориду 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Pseudomonas aeruginosa* був більше 2,0 і становив 3,03; 2,70 і 2,74 відповідно.

На 7-у добу життєздатні клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* у зразках гелів із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2) і напагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) не виділялися, у зразках гелю з консервантом калію сорбат 0,2% (№ 4) логарифм зменшення клітин дорівнював 3,20 (за вимогами ДФУ логарифм зменшення має бути не менше 3,0). Водночас логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* у зразках гелів із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) дорівнював 4,44, 4,05, 4,39 і 3,03 відповідно (за вимогами ДФУ має бути не менше 3,0), таким чином одержані результати відповідають вимогам ДФУ.

На 14-у та 28-у добу інкубації в зразках із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) життєздатні мікроорганізми бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* не були виявлені.

Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках за вимогами ДФУ має бути не менше 2,0. Одержані результати показали, що у зразках гелів із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1) і бензалконію хлорид 0,015% (№ 2) життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не були виявлені. У зразках гелів із консервантами ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) Lg зменшення числа життєздатних клітин *Candida albicans* становив 3,15 і 3,70 відповідно. Водночас стосовно культури *Aspergillus brasiliensis* у цих зразках гелів із ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин 3,55 і 2,22 (за вимогами ДФУ не менше 2,0).

На 28-у добу зберігання інокульованих зразків гелів життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не виділялися в жодному зі зразків з усіма консервантами: феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) і калію сорбат 0,2% (№ 4).

Таким чином, зроблені експерименти з використанням консервантів феноксіетанолу 0,75% (№ 1), бензалконію хлориду 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) і калію сорбату 0,2% (№ 4) у складі зразків розроблюваного гелю показали, що одержані результати для зразків із консервантами феноксіетанолу 0,75% і бензалконію хлориду 0,015% і ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування. Результати дослідження зразків із консервантом калію сорбат 0,2% показало, що вони не повністю відповідають вимогам ДФУ за

показником «антимікробна ефективність консервантів» (логарифм зменшення кількості життєздатних клітин бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* через 2 доби зберігання інокульованих зразків менше 2,0 і не відповідає вимогам ДФУ) до лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Серед зразків, що відповідають вимогам ДФУ, а саме зразки гелів з консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) найбільшу антимікробну ефективність виявив зразок із консервантом феноксіетанол 0,75% (№ 1). Тому для подальшого розроблення складу та технології гелю було виготовлено зразки гелів із концентраціями феноксіетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% і виконано дослідження антимікробної ефективності консервантів у цих зразках. Результати наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати дослідження антимікробної ефективності консерванта феноксіетанолу у досліджуваних зразках ($n = 5, P = 95\%$)

Тест-культури мікроорганізмів	Концентрація консерванта, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,5	5,66	2/2,32	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,47	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,66	2/3,70	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,5	5,47	2/2,00	3/3,03	НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,74	2/2,85	3/4,40	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	2/2,79	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	0,5	5,69	0,98	1,27	2/2,10	НЗ/НВ
	0,75	5,39	2,50	3,42	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,39	2,49	3,39	2/НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,5	5,74	1,22	1,49	2/НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,66	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	1,52	3,03	2/НВ	НЗ/НВ

П р и м і т к и: $n = 5, P < 0,05$; НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

Результати, наведені у табл. 3, свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків гелів із різними концентраціями консерванта феноксіетанолу логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій був більше 2,0 для культури *Staphylococcus aureus* і становив 2,32 (концентрація феноксіетанолу 0,5%), 3,74 (концентрація феноксіетанолу 0,75%) і 3,70 (феноксіетанолу 1,0%), для культури *Pseudomonas aeruginosa* логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів із консервантом феноксіетанол 0,5% був 2,0, для зразків гелю з концентрацією феноксіетанолу 0,75% цей показник – більше 2,0 – 2,85 і 2,79 (феноксіетанол 1,0%).

На 7-у добу життєздатні клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* у зразках гелів із концентрацією феноксіетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% не виділялися (за вимогами ДФУ логарифм зменшення має бути не менше 3,0). Водночас логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* у зразках був не менше 3,0 (за вимогами ДФУ), а саме з феноксіетанолом 0,5% дорівнював 3,03, у зразках з феноксіетанолом 0,75% і 1,0% – 4,40 і 4,44 відповідно, що відповідає вимогам ДФУ.

На 14-у та 28-у добу інкубації в інокульованих зразках із концентраціями феноксіетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% життєздатні мікроорганізми бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* не були виявлені.

Для клітин грибів *Candida albicans* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках із феноксіетанолом 0,5% становив 2,10 (за вимогами ДФУ не менше 2,0). Водночас у зразках гелю з феноксіетанолом 0,75% і у зразках із феноксіетанолом 1,0% життєздатні клітини грибів *Candida albicans* не виявлялися. Для культури *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу у зразках із феноксіетанолом 0,5%, у зразках із феноксіетанолом як 0,75%, так і 1,0% життєздатні клітини не були виявлені. На 28-у добу зберігання інокульованих зразків гелів життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не виділялися в жодному зі зразків із консервантом феноксіетанолом у концентраціях 0,5%, 0,75% і 1,0%.

Таким чином, експерименти з використанням консерванта феноксіетанолу з концентраціями 0,5%, 0,75% і 1,0% у складі розроблюваного препарату гелю показали, що одержані результати для зразків із концентраціями феноксіетанолу 0,75% і 1,0% відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Результати дослідження зразка з концентрацією феноксіетанолу 0,5% показали, що вони також відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів», але логарифм зменшення кількості життєздатних клітин бактерій *Pseudomonas aeruginosa* через 2 доби зберігання становив 2,00, що є граничним значенням за вимогами ДФУ до лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Встановлено, що зразки з феноксіетанолом 0,75% і 1,0% є перспективними для подальших робіт зі створення м'яких лікарських форм гелю. Слід зазначити, що найбільш прийнятним консервантом у результаті проведених досліджень представляється феноксіетанол у концентрації 0,75%, що зумовлено його більш високою антимікробною активністю у цій розробці.

Висновки

1. Виконано мікробіологічні дослідження із вивчення антимікробної ефективності консервантів феноксіетанолу, бензалконію хлориду, метилпарагідроксibenзоату (ніпагін, E218), пропілпарагідроксibenзоату (ніпазол, E216) та калію сорбату (E202) у разі розроблення складу гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу.

2. Експериментально обґрунтовано доцільність використання як консерванта феноксіетанолу у концентрації 0,75%.

Список використаної літератури

1. Вишневецька Л. І., Стрілець О. П., Постой В. В. Дослідження з розробки складу комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів // Science Rise: Pharmaceutical Science. – 2018. – № 6 (16). – С. 4–8. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.151447>

2. Дроздова А. О., Бірюкова С. В., Колоколова О. Б. Антимікробна активність як показник оптимального технологічного способу введення діючих речовин до основи // Фармац. журн. – 2012. – № 5. – С. 44–47.

3. Луць В. В., Колычева Н. Л., Гладышев В. В. Сравнительное изучение антимикробной активности композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – № 3 (28). – С. 306–311. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145243>

4. Войтенко Г. М., Арам Дуллах, Власенко І. О., Давтян Л. Л. Обґрунтування концентрації бетаметазону дипропіонату у складі крему // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 43–46. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3451>

5. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua/>

6. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>

7. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / Eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. – London: American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. – 1216 p.

8. Lilienblum W., Bernauer U., Bodin L. et al. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products // Regulatory Toxicol. Pharmacol. – 2016. – V. 82. – P. 156. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.007>

9. Ivaniuk O. I., Strilets O. P., Yarnykh T. G. Choice of the preservative in the composition of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid for treatment of urogenital symptoms in the climax period // Annals of Mechnikov Institute. – 2019. – № 3. – С. 70–74. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3469454>

10. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

References

1. Vyshnevskaya L. I., Strilecz O. P., Postoj V. V. Doslidzhennya z rozrobky skladu kombinovanogo gelyu dlya likuvannya zapalnykh zavvoryuvan suglobiv // Science Rise: Pharmaceutical Science. – 2018. – N 6 (16). – S. 4–8. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.151447>

2. Drozdova A. O., Biryukova S. V., Kolokolova O. B. Antymikrobnaya aktyvnost yak pokaznyk optymalnogo tehnologichnogo sposobu vvedeniya diyuchykh rehovyn do osnovy // Farmac. zhurn. – 2012. – N 5. – S. 44–47.

3. Luts V. V., Kolyicheva N. L., Gladyshev V. V. Sravnitelnoye izuchenie antimikrobnoy aktivnosti kompozitsionnykh myagkikh lekarstvennykh form dlya differentsirovannoy terapii mikozov stop // Aktualni pytannya farmaceutychnoy i medychnoyi naukyta praktyky. – 2018. – N 3 (28). – S. 306–311. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145243>

4. Voitenko H. M., Aram Dullakh, Vlasenko I. O., Davtian L. L. Obruntuvannya kontsentratsii betametazonu dypropionatu u skladi kremu // Farmats. chasopys. – 2014. – N 4. – S. 43–46. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3451>

5. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.kiev.ua/>

6. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>

7. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / Eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. – London: American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. – 1216 p.

8. Lilienblum W., Bernauer U., Bodin L. et al. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2016. – V. 82. – P. 156. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.007>

9. Ivaniuk O. I., Strilets O. P., Yarnykh T. G. Choice of the preservative in the composition of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid for treatment of urogenital symptoms in the climax period // Annals of Mechnikov Institute. – 2019. – N 3. – S. 70–74. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3469454>

10. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny: v 3 t. / DP «Ukrayinskyj naukovyj farmakopejnyj centr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrayinskyj naukovyj farmakopejnyj centr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

Надійшла до редакції 13 червня 2020 р.

Прийнято до друку 13 липня 2020 р.

Т. В. Попова (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),

О. П. Стрілець (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),

Г. П. Кухтенко (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КОНСЕРВАНТА ТА ЙОГО КОНЦЕНТРАЦІЇ У СКЛАДІ ГЕЛЮ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ

Ключові слова: консерванти, феноксіетанол, калію сорбат (E202), бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол, E216), гель, диметиндену малеат, декспантенол, протиалергічна дія

АН О Т А Ц І Я

Мікробіологічна стабільність лікарських засобів – обов'язкова складова їхньої якості, тому на етапі фармацевтичного розроблення мають бути розглянуті питання забезпечення мікробіологічної чистоти. Із цією метою до складу м'яких лікарських засобів додають різні хімічні речовини, які активно інгібують ріст мікроорганізмів, що потрапляють до фармацевтичної системи у процесі виробництва та багаторазового використання. Недостатня кількість консерванта може призвести до адаптації мікроорганізмів, а висока – до збільшення токсичності препарату. Під час розроблення складу гелю зі вмістом диметиндену малеату та декспантенолу протиалергічної дії з метою вибору консерванта та його концентрації було вибрано такі антимікробні речовини: феноксіетанол, бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол, E216) та калію сорбат (E202).

Метою цієї роботи є оцінка ефективності зазначених антимікробних консервантів у складі розроблюваного гелю.

Для проведення мікробіологічних досліджень були напрацьовані 5 зразків: № 1 – гель + феноксіетанол 0,75%; № 2 – гель + бензалконію хлорид 0,015%; № 3 – гель + ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05%; № 4 – гель + калію сорбат 0,2%; № 5 – гель без додавання консерванта. Для виконання досліджень використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0 (п. 5.1.3).

У результаті експерименту визначили, що зразок гелю без консерванта не відповідає вимогам ДФУ та довели необхідність додавання до складу розробленого гелю антимікробних консервантів. Результати дослідження для зразків із консервантами феноксиетанол 0,75%, бензалконію хлорид 0,015%, ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування. Експериментальне дослідження зразка з консервантом калію сорбатом 0,2% показало, що він не повністю відповідає вимогам вищенаведеної статті ДФУ. Серед зразків, що відповідають вимогам ДФУ, найбільшу антимікробну ефективність стосовно штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 виявив зразок із консервантом феноксиетанолом 0,75% (№ 1). Тому для подальших мікробіологічних досліджень було виготовлено зразки гелів із концентраціями феноксиетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% та здійснено вивчення антимікробної ефективності консерванта цих зразків. На підставі експериментальних досліджень встановлено, що оптимальною концентрацією феноксиетанолу у складі гелю зі вмістом диметиндену малеату та декспантенолу є 0,75%.

Таким чином, здійснено комплекс досліджень із доведення антимікробної ефективності консерванта феноксиетанолу та його концентрації.

Т. В. Попова (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),

О. П. Стрилец (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),

Г. П. Кухтенко (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

ОСНОВАНІЕ ВЫБОРА КОНСЕРВАНТА И ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ В СОСТАВЕ ГЕЛЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Ключевые слова: консерванты, феноксиэтанол, калия сорбат (E202), бензалкония хлорид, метилпарагидроксибензоат (нипагин, E218), пропилпарагидроксибензоат (нипазол, E216), гель, диметиндена малеат, декспантенол, противоаллергическое действие

АННОТАЦИЯ

Микробиологическая стабильность лекарственных средств – обязательная составляющая их качества, поэтому на этапе фармацевтической разработки должны быть рассмотрены вопросы обеспечения микробиологической чистоты. С этой целью в состав мягких лекарственных средств добавляют различные химические вещества, которые активно ингибируют рост микроорганизмов, попадающих в фармацевтическую систему в процессе производства и многократного использования. Недостаточное количество консерванта может привести к адаптации микроорганизмов, а высокое – к увеличению токсичности препарата. При разработке состава геля с содержанием диметиндена малеата и декспантенола противоаллергического действия с целью выбора консерванта и его концентрации были отобраны такие антимикробные вещества: феноксиэтанол, бензалкония хлорид, метилпарагидроксибензоат (нипагин, E218), пропилпарагидроксибензоат (нипазол, E216) и калия сорбат (E202).

Целью этой работы является оценка эффективности указанных антимикробных консервантов в составе разрабатываемого геля.

Для проведения микробиологических исследований были наработаны 5 образцов: № 1 – гель + феноксиэтанол 0,75%; № 2 – гель + бензалкония хлорид 0,015%; № 3 – гель + нипагин 0,15% + ніпазол 0,05%; № 4 – гель + калия сорбат 0,2%; № 5 – гель без добавления консерванта. Для проведения исследований использовали методику оценки эффективности антимикробных консервантов, приведенную в ГФУ 2.0 (п. 5.1.3).

В результате эксперимента определили, что образец геля без консерванта не соответствует требованиям ГФУ и доказали необходимость добавления в состав разработанного геля антимикробных веществ. Результаты исследования для образцов с консервантами феноксиэтанол 0,75%, бензалкония хлорид 0,015%, нипагин 0,15% + ніпазол 0,05% полностью соответствуют требованиям ГФУ по показателю «антимікробна ефективність консервантов» к лекарственным препаратам для наружного применения. Экспериментальное исследование образца с консервантом калия сорбатом 0,2% показало, что он не полностью соответствует требованиям вышеприведенной статьи ГФУ. Среди образцов, соответствующих требованиям ГФУ, наибольшую антимікробную ефективність по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 показал образец с консервантом феноксиэтанолом 0,75% (№ 1). Поэтому для дальнейших микробиологических исследований были изготовлены образцы гелей с концентрациями феноксиэтанолу 0,5%, 0,75% и 1,0% и проведено изучение антимікробной эффективности консерванта этих образцов. На основании экспериментальных исследований установлено, что оптимальной концентрацией феноксиэтанолу в составе геля с содержанием диметиндена малеата и декспантенола является 0,75%.

Таким образом, осуществлен комплекс исследований, доказавших антимікробную эффективность консерванта феноксиэтанолу и установивших его эффективную концентрацию.

T. V. Popova (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),
O. P. Strilets (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),
H. P. Kukhtenko (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)
National University of Pharmacy, Kharkiv

JUSTIFICATION OF PRESERVATIVE CHOICE AND ITS CONCENTRATION IN THE COMPOSITION OF ANTI-ALLERGIC ACTION GEL

Key words: preservatives, phenoxyethanol, potassium sorbate (E202), benzalkonium chloride, methyl parahydroxybenzoate (nipagin, E218), propyl parahydroxybenzoate (nipazol, E216), gel, dimethyldene maleate, dexpanthenol, anti-allergic action.

ABSTRACT

Microbiological stability of medicines is an integral part of their quality, therefore, at the stage of pharmaceutical development, the issues of ensuring microbiological purity should be considered. To this end, various chemicals are added to the composition of semisolid medicines that actively inhibit the growth of microorganisms that enter the pharmaceutical system during production and reuse. Insufficient amount of a preservative can lead to the adaptation of microorganisms, and excess- to increase the toxicity of the drug. In the development of the composition of the anti-allergic action gel containing dimethidene maleate and dexpanthenol in order to select a preservative and its concentration, the following antimicrobial substances have been chosen: phenoxyethanol, benzalkonium chloride, methylparahydroxybenzoate (nipagin, E218), propylparahydroxybenzoate (nipazol, E216) and potassium sorbate (E202).

The purpose of this work is to evaluate the effectiveness of these antimicrobial preservatives in the composition of the gel under study.

For microbiological studies 5 samples have been developed: N 1 – gel + phenoxyethanol 0.75%; N 2 – gel + benzalkonium chloride 0.015%; N 3 – gel + nipagin 0.15% + nipazol 0.05%; N 4 – gel + potassium sorbate 0.2%; N 5 – gel without preservatives added. The research used the method for evaluating the effectiveness of antimicrobial preservatives given in SPU 2.0 (Section 5.1.3).

As a result of the experiment, it has been determined that the sample of gel without preservative does not meet the requirements of SPU and proved the need to add antimicrobial preservatives to the composition of the developed gel. The results of the study for samples with preservatives phenoxyethanol 0.75%, benzalkonium chloride 0.015%, nipagin 0.15% + nipazol 0.05% completely meet the requirements of SPU on the indicator «antimicrobial effectiveness of preservatives» for medicinal products for external use. An experimental study of the sample with a potassium sorbate 0.2% preservative showed that it did not fully meet the requirements of the above article of SPU. Among the samples that meet the requirements of SPU, the highest antimicrobial efficacy against strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATSC 16404 has shown a sample of 0.75% phenoxyethanol preservative (N 1). Therefore, for further microbiological studies, samples of gels with phenoxyethanol concentrations of 0.5%, 0.75% and 1.0% were prepared and the antimicrobial efficacy of these samples has been studied. Based on experimental studies, it has been found that 0.75% is the optimal concentration of phenoxyethanol in the composition of gel containing dimethidene maleate and dexpanthenol.

Thus, a complex of studies has been conducted to prove the antimicrobial effectiveness of the phenoxyethanol preservative and its concentration.

Електронна адреса для листування з авторами: galinakukh@gmail.com

(Кухтенко Г. П.)