

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**УКРАЇНСЬКИЙ
БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ**

**УКРАИНСКИЙ
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**UKRAINIAN
BIOPHARMACEUTICAL
JOURNAL**

Науковий журнал

№ 1-2 (18-19) 2012

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

УДК 615.015:615.3:615.31

Реєстрація у ВАК України
(протокол №1-05/01 від 10.02.2010)

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИКИ:
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ПП «ФАРМІТЕК»

ВИДАВЕЦЬ:
ПП «ФАРМІТЕК»

Схвалено вченою радою НФаУ
(протокол від 15.02.2012 р, №7)

Головний редактор
Малоштан Л.М., д.б.н., професор

Редакційна колегія:
Бондар В.С., Березнякова А.І., Безуглий П.О., Вороніна Л.М., Галузінська Л.В. (відповідальний секретар), Гладченко О.М., Ковальов В.М., Гризодуб О.І., Гриценко І.С. (науковий консультант), Дєдх Н.В., Деримедвідь Л.В., Дрогвоз С.М., Загайко А.Л. (заступник головного редактора), Залюбовська О.І., Зупанець І.А., Кисличенко В.С., Кравченко В.М., Маслова Н.Ф., Риженко І.М., Таран Т.Г., Самура Б.А., Сахарова Т.С., Стрельников Л.С., Філімонова Н.І., Черних В.П. (головний науковий консультант), Хворост О.П., Тихонов О.І., Тихонова С.О., Ярних Т.Г., Рубан О.А., Гладух Є.В., Яковлева Л.В.

Редакційна рада:
Гризодуб О.І., Гольцев А.М., Головенко М.Я. (Одеса), Германюк Т.А. (Вінниця), Дев'яткіна Т.О. (Полтава), Краснопольський Ю.М., Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ), Мікулінський Ю.Ю., Петренко О.Ю., Сеннікова І.Г., Субота Н.П., Чайковський Ю.Б. (Київ), Чекман І.С. (Київ), Корольченко Л.В. (Москва), Сернов Л.М. (Москва)

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №13904-2877Р від 14.04.2008 р.
Тираж 1500 пр. Зам. № 57

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ:
61166, м. Харків, пр. Леніна, 58, к. 106
Тел./факс. (057) 763-03-80

Віддруковано ТОВ «НТМТ»
АДРЕСА:
61072, м. Харків, пр. Леніна, 58
Свідоцтво суб'єкта друкарської справи
ДК №1748 від 15.04.04р.

© НФаУ, ТОВ «НТМТ», 2012
© «Український біофармацевтичний журнал», 2012
© «НТМТ», 2012

Біофармацевтичні дослідження

Рецензенти рубрики:

Рубан О.А.

д. фарм. н., проф.

Дмитрієвський Д.І.

д. фарм. н., проф.

Чуєшов В.І.

д. фарм. н., проф.

Рубан О.А.

д. фарм. н., проф.

Вишневська Л.І.

д. фарм. н., проф.



УДК 615.454.2:616.65-002:001.891.53

К.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко

Національний фармацевтичний університет

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТІВ

Проведені біофармацевтичні дослідження ректальних супозиторіїв для комплексного лікування простатитів. На підставі отриманих результатів обґрунтовано вибір супозиторної основи. Найбільш раціональною обрано супозиторна основа з твердого жиру типу А та лецитину, оскільки вона підходить для виготовлення супозиторіїв методом виливання як в аптечних, так і в промислових умовах. Результати досліджень використані при розробці технології супозиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост».

Ключові слова: супозиторні основи, супозиторії, біофармація, простатит.

ВСТУП

Існуючий асортимент простатопротекторів на українському фармацевтичному ринку наразі не задовольняє в повному обсязі потреби пацієнтів у препаратах комплексної дії. Також, більшість препаратів має синтетичне походження та показані для лікування гострого простатиту та/або доброякісної гіперплазії передміхурової залози, тоді як найрозповсюдженішою формою простатиту є хронічний абактеріальний простатит (зустрічається у більш ніж 80 % випадків захворювання на простатит) [2, 5, 7, 8, 9].

Нами була розроблена фармацевтична композиція з комплексною простатопротекторною активністю, діючими речовинами якої є екстракт кори осики сухий (ЕКОС), цинку сульфат та вітамін Е. Результати раніше проведених досліджень показали, що для лікування простатитів найбільш раціональною є лікарська форма супозиторії [4].

Для отримання належного терапевтичного ефекту супозиторіїв важливим є правильний вибір супозиторної основи, її реологічні та фізико-хімічні показники, вибір допоміжних речовин, технологічний процес тощо [1, 6].

Біофармація, як особлива галузь у комплексі фармацевтичних наук, дозволяє підібрати оптимальний склад носія супозиторіїв для гарантування їх стабільності та належного рівня фармакологічної активності.

Метою даної роботи було вивчення ступеня вивільнення ЕКОС з різних супозиторних основ та обґрунтування вибору оптимального носія супозиторіїв на основі отриманих результатів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами досліджень були супозиторії під умовною назвою «Трецивіт-прост», які відповідали вимогам ДФУ [1].

Співвідношення діючих речовин досліджуваних супозиторіїв на 1 супозиторій масою 3,0 г становить (мас. %):

| | |
|---------------------------|--------------|
| Екстракт кори осики сухий | 10,0 – 13,33 |
| Цинку сульфат гептагідрат | 3,33 – 5,0 |
| Вітамін Е | 3,33 – 5,0 |

Досліджувані зразки супозиторії готували на декількох супозиторних основах (табл. 1).

Для вивчення здатності супозиторної основи вивільняти ЕКОС були проведені дослідження *in vitro* методом дифузії в агаровий гель, заснований на утворенні забарвленої зони, яка з'являється в результаті взаємодії діючої речовини (фенольних сполук) з реактивом – 1% розчином заліза (III) хлориду.

Ступінь дифузії ЕКОС із досліджуваних зразків визначали по діаметру забарвленої зони, який вимірювали щогодини протягом 6 год та через 24 год. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за методом Монцевічуте-Ерінгене [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Діаметри забарвлених зон зразків супозиторіїв як на гідрофобних, так і на гідрофільних основах поступово зростають, що свідчить про поступове та пролонговане вивільнення діючої речовини з супозиторних основ.

Вивільнення фенольних сполук з супозиторіїв на гідрофільній основі № 1 значно перевищує вивільнення їх з супозиторіїв на гідрофобних основах. Але поліетиленоксидна основа виявляє

© К.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко, 2012

високу осмотичну активність та дегідратуючі властивості, тому її використання для приготування ректальних супозиторіїв для лікування простатитів є нераціональним.

Таблиця 1

СКЛАДИ МОДЕЛЬНИХ СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ

| № п/п | Склад супозиторної основи | Кількість, мас. % |
|-------|--|---------------------|
| 1 | ПЕО 1500 ПЕО 400 | 90,0 10,0 |
| 2 | Вітепсол НЗ2 Масло кокосове Емульгатор Т-2 | 88,7 10,0 1,3 |
| 3 | Твердий жир типу А Лецитин | 90,0 10,0 |
| 4 | Масло какао* | 100,0 |

Примітка: *супозиторії готували методом викачування.

Серед гідрофобних основ найменше вивільнення проходить з основи № 2. Дослідження стійкості до руйнування показали, що супозиторії, приготовані на даній основі, не відповідають вимогам ДФУ (рівень стійкості до руйнування менше 1,6 кг), що свідчить про недоцільність використання даної основи у технології супозиторіїв «Трецивіт-прост».

На підставі отриманих результатів раціональними для приготування ректальних супозиторіїв біли визначені основи № 3 та № 4.

Основа № 4 має природне походження та добре переноситься пацієнтами при тривалому застосуванні. Але при приготуванні супозиторіїв за даним методом мають місце складнощі при дозуванні супозиторної маси.

Обидва зразки супозиторіїв відповідають вимогам ДФУ та забезпечують належний рівень вивільнення фенольних сполук з супозиторіїв, але з технологічної точки зору основа № 3 є більш раціональною, оскільки не потребує застосування додаткових технологічних прийомів та підходить для виготовлення супозиторіїв методом виливання, в тому числі у промислових умовах.

ВИСНОВКИ

На основі результатів біофармацевтичних досліджень доведено, що супозиторні основи № 3 та № 4 є найбільш раціональними для приготування ректальних супозиторіїв для лікування простатитів.

Оптимальним носієм розроблених супозиторіїв обрана супозиторна основа № 3, оскільки вона підходить для виготовлення супозиторіїв методом виливання як у аптечних умовах, так і в умовах промислового виробництва.

Отримані результати використані при розробці технології супозиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост».

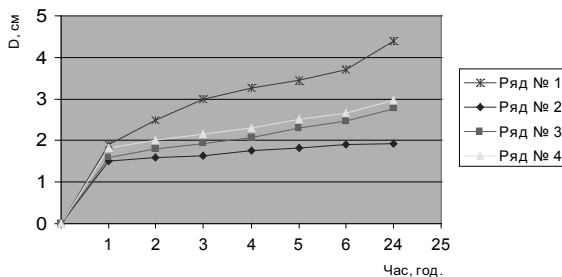


Рис. 1. Залежність діаметра забарвленої зони від часу.

Ряд 1 – супозиторії «Трецивіт-прост» на основі № 1.
Ряд 2 – супозиторії «Трецивіт-прост» на основі № 2.
Ряд 3 – супозиторії «Трецивіт-прост» на основі № 3.
Ряд 4 – супозиторії «Трецивіт-прост» на основі № 4.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України / Держ. підпр. «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Лоран О.Б. Наше понимание проблемы хронического простатита / О.Б. Лоран, Д.Ю. Пушкар, А.С. Сегал, С.О. Юдовский // Фарматека. – 2002. - № 10. – С. 69-75.
3. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богущкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые станицы, 2003. – 96 с.
4. Толочко К.В. Анализ простатопротекторів за лікарськими формами, у яких вони надходять на фармацевтичний ринок / К.В. Толочко // Матеріали 4-ї Міжнар. наук.-практ. конф. “Aktualne problemy nowoczesnych nauk. Tум 3. Ekonomiczne nauki.: Przemysl. Nauka I studia, 2008. – S. 57-60.
5. Яковлева Л.В. Хронічний простатит / Л.В. Яковлева, Т.С. Сахарова, Н.Я. Музыка // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – №4 (13). – С. 55-57.
6. Ярных Т.Г. Изучение ассортимента супозиторных основ (обзор) / Т.Г. Ярных, Е.В. Толочко, В.Н. Чушенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. - № 10 (44). – С. 21-26.
7. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / O.Moormann, B. Planz, H.P. Caspers [et. al.] // Schmerz. – 2004. – Vol. 18, N.2. – P. 125-129.
8. Donnell R.F. Chronic prostatitis cohort study // Curr. Urol. Rep. – 2003. – Vol. 4, №1. – P. 12-15.
9. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management / J.C. Nickel, A.P. Baranowski, M. Pontari [et. al.] // Rev. Urol. – 2007. – Vol. 9, N.2. – P. 63-72.

УДК 615.454.2:616.65-002:001.891.53

Е.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.Н. Чушенко

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТАТИТОВ

Проведены биофармацевтические исследования ректальных суппозиторий для комплексного лечения простатитов. На основании полученных результатов обоснован выбор суппозиторной основы. Наиболее рациональной определена суппозиторная основа из твердого жира типа А и лецитина, поскольку она подходит для приготовления суппозиторий методом выливания как в аптечных, так и в промышленных условиях. Результаты исследований использованы при разработке технологии суппозиторий под условным названием «Трецивит-прост».

Ключевые слова: суппозиторные основы, суппозитории, биофармация, простатит.

UDC 615.454.2:616.65-002:001.891.53

K.V. Tolochko, T.G. Yarnych, V.M. Chushenko

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH OF RECTAL SUPPOSITORIES FOR TREATMENT OF PROSTATITIS

Biopharmaceutical research of rectal suppositories for treatment of prostatitis was conducted. Choice of the suppository base is grounded on the basis of the findings. Suppository base from hard fat of type A and lecithin is chosen as the most rational, as it suits for preparation of suppositories by the casting method both in the conditions of the chemist's shop and in the production conditions. The results of the research are used both in development of the technology of suppositories under the conditional name «Trezivit-prost».

Key words: suppository bases, suppositories, biopharmaceutics, prostatitis.

Адреса для листування:
м. Харків, вул. Блюхера 4,
НФАУ, каф. технології ліків
Тел. роб. (0572)67-91-84.
E-mail:tolochko-ev@rambler.ru

Надійшла до редакції:
23.12.2011

УДК 615.28:615.454.1

Н.П. Половко, В.І. Гусаров, С.М. Губарь, С.М. Коваленко, Т.М. Ковальова
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ КЛОТРИМАЗОЛУ

Наведені результати дослідження вивільнення клотримазолу із гелевої та емульсійної основи. Визначено, що більш повне вивільнення лікарської речовини відбувається з гелевої основи. Встановлено доцільність використання гелевої основи, що містить карбомер та гідрофільні неводні розчинники: пропіленгліколь, ПЕО-400, гліцерин та етанол для розробки складу антимікотичного гелю з клотримазолом.

Ключові слова: біофармація, антимікотичні препарати, клотримазол.

ВСТУП

Суттєве зростання рівня грибкових патологій пов'язане зі зниженням імунітету населення, зростанням числа онкологічних та ендокринних захворювань, наркоманії, захворювань крові. Поширенню мікозів також сприяє прийом антибіотиків, цитостатиків, кортикостероїдних препаратів, пероральних контрацептивів, розвиток трансплантатної хірургії [4].

Широке розповсюдження мікозів, тривалий та часто хронічний перебіг захворювання, певна стійкість навіть до найсучасніших методів лікування обумовлюють актуальність пошуку нових антимікотичних субстанцій, розробки та удосконалення технології антимікотичних препаратів.

Найбільш ефективними протигрибковими засобами для зовнішнього застосування є препарати групи азолів (клотримазол, кетоконазол, біфоназол та ін.). Для них характерна висока активність по відношенню до дерматофітів, пліснявих та дріжджоподібних грибів, достатньо високий рівень проникнення у роговий шар епідермісу, відносно низька токсичність, відсутність резистентності [2, 4].

Для місцевого лікування мікозів переважно використовуються лікарські засоби у формі кремів, мазей та розчинів [2]. Менш розповсюдженою є перспективна м'яка лікарська форма (МЛФ) – гелі, що пов'язано, насамперед, з гідрофобними властивостями більшості антимікотичних субстанцій. Як відомо, гелеві основи мають цілий ряд переваг у порівнянні з іншими МЛФ. Вони не проявляють токсичної дії, більш повно і

рівномірно вивільняють лікарські речовини, завдяки утворенню плівки сприяють досягненню пролонгованої дії, гігієнічні, легко наносяться, розподіляються на поверхні слизових і шкіри, їх застосування сприяє нормалізації стану шкіри за рахунок зволожуючого, ліфтингового та охолоджуючого ефектів. Однак використання гідрогелевих основ обмежує можливість створення препаратів у формі гелів з лікарськими речовинами гідрофобного характеру.

У зв'язку з вищезазначеним актуальним є створення лікарських засобів протигрибкової дії з похідними імідазолу у формі гелів на основі похідних поліакрилової кислоти та гідрофільних неводних розчинників для лікування грибкових уражень шкіри та нігтів.

Метою нашої роботи було визначення динаміки вивільнення клотримазолу з гелевої та емульсійної основи препарату порівняння – крему «Кандід».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Динаміку вивільнення лікарських субстанцій із розробленої гелевої основи, що містить карбомер 980 та гідрофільні неводні розчинники – етанол, гліцерин, пропіленгліколь, ПЕО-400, у порівнянні з референтним препаратом визначали методом діалізу через напівпроникну мембрану у фосфатний буферний розчин з рН 5,5 [1, 3]. Як референтний препарат використовували крем «Кандід» («Glenmark Фармасьютикалз ЛТД», Індія), виготовлений на емульсійній основі. Дослідження проводили при температурі $34 \pm 1^\circ\text{C}$, для чого зразки витримували в термостаті ТС-80М-2. Маса наважки становила 2,0 г, об'єм діалізної рідини – 50,0 мл. Відбір проб проводи-

ли через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 22 та 24 години в об'ємі 1 мл діалізату.

Для кількісного визначення клотримазолу у лікарських формах широко використовуються сучасні фізико-хімічні методи, зокрема спектрофотометрія, спектрофлуориметрія, тонкошарова хроматографія та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [5, 6]. Як найбільш універсальний для визначення клотримазолу у діалізатах нами було використано метод ВЕРХ.

Кількісне визначення клотримазолу в діалізаті проводили на хроматографі Varian ProStar. Для аналізу використовували хроматографічну колонку з нержавіючої сталі Luna 3u C18 (2) 100A довжиною 150 мм та з внутрішнім діаметром 4,6 мм. Колонку термостатували при температурі +30°C. Детектування проводили за довжини хвилі 220 нм. Рухома фаза: ацетонітрил – метанол – вода – 0,35 М дигідрофосфат калію (50:26:21:3). Швидкість подання рухомої фази – 1 мл/хв. Час утримання клотримазолу становив близько 5,5 хв.

Перевірку лінійної залежності площ піків від концентрації клотримазолу у розчині проводили методом найменших квадратів. Лінійність перевіряли у діапазоні концентрацій 2-50 мкг/мл. Графік залежності площ піків від концентрації клотримазолу наведено на рис. 1.

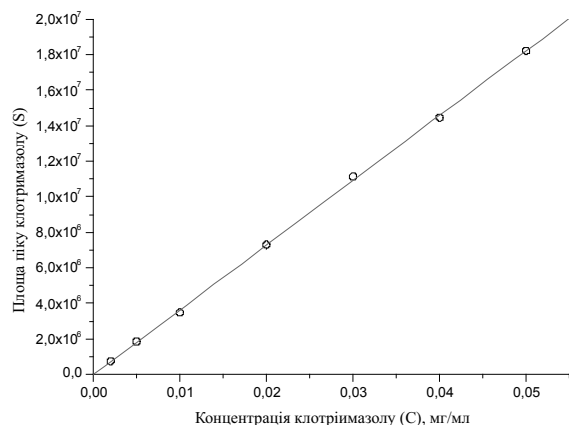


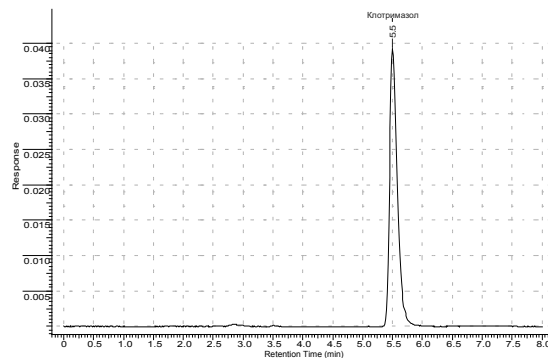
Рис.1. Залежність площ піків від концентрації клотримазолу у розчині.

Коефіцієнт кореляції: $r=0,9998$. Отриману залежність площі піку від концентрації використовували для визначення концентрації клотримазолу у діалізатах.

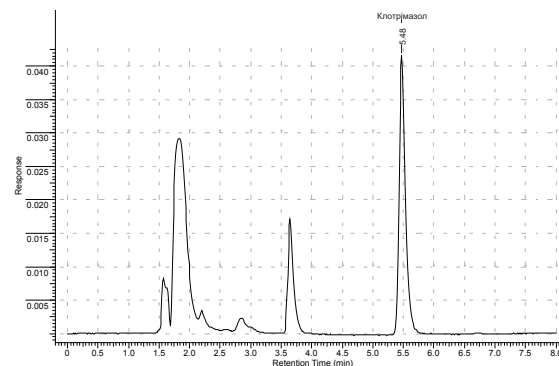
Типові хроматограми стандартного розчину клотримазолу та діалізату наведено на рис. 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення динаміки вивільнення клотримазолу з гелевої основи та емульсійної основи препарату порівняння «Кандид»



а



б

Рис. 2. Типова хроматограма розчину стандартного зразка (а) та діалізату клотримазолу (б).

(«Glenmark Фармасьютікалз ЛТД», Індія) представлені в таблиці та на рис. 3.

Таблиця

ДИНАМІКА ВИВІЛЬНЕННЯ КЛОТРИМАЗОЛУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЧАСУ

| Час відбору діалізату, год | Ступінь вивільнення клотримазолу з лікарської форми, % | |
|----------------------------|--|---------------------|
| | дослідний препарат | препарат порівняння |
| 1 | 6,59±0,12 | 5,19±0,22 |
| 2 | 12,31±0,16 | 11,37±0,13 |
| 4 | 20,95±0,18 | 22,21±0,14 |
| 6 | 28,16±0,16 | 25,83±0,16 |
| 8 | 32,20±0,22 | 28,79±0,16 |
| 12 | 37,71±0,15 | 32,58±0,16 |
| 22 | 44,64±0,15 | 40,56±0,17 |
| 24 | 45,34±0,14 | 41,21±0,13 |

Дані отримані при визначенні динаміки вивільнення клотримазолу з розробленої гелевої основи та препарату порівняння, показують, що більш повне вивільнення клотримазолу відбувається з гелевої основи у порівнянні з емульсійною. Найбільш динамічне вивільнення спостерігається в перші 6 годин експерименту. Кінетика

вивільнення клотримазолу з обох препаратів порівня (рис. 3).

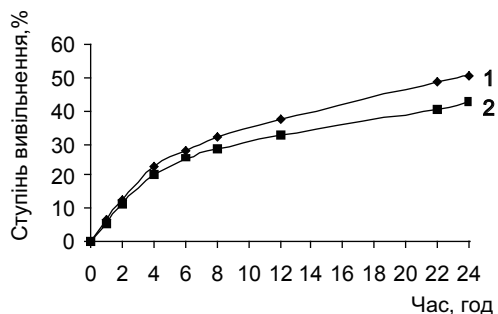


Рис. 3. Кінетика вивільнення клотримазолу із дослідного гелю (1) і препарату порівняння крему «Кандид» (2).

Проведений аналіз підтверджує доцільність обрання гелевої основи, яка містить карбомер 980, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та ПЕО-400 для розробки складу антимікотичного гелю з клотримазолом.

ВИСНОВКИ

Досліджена динаміка вивільнення клотримазолу з гелю на основі поліакрилової кислоти та гідрофільних неводних розчинників.

Встановлено, що з гелевої основи відбувається більш повне вивільнення клотримазолу у порівнянні з емульсійною основою референтного препарату.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гриценко В.І. Біофармацевтичні дослідження вибору мазевої основи мазі «Трофепарин» / В.І. Гриценко, В.О. Грудько, О.А. Рубан // Вісник фармації. – 2007. – №1 (49). – С. 24-27.
2. Компендиум 2008 – Лекарственные препараты: [справ.] / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2008. – 2120 с.
3. Пат. на корисну модель №2309738, Україна, МПК 2009 А 61 К 8/00. Гелева основа для лікарських та косметичних засобів / Н.П. Половко, О.Г. Башура, А.А. Яремчук. – Заявл.: 12.11.2009. Опубл.: 26.04.2010. Бюл. №8.
4. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: руков. для врачей / А.Н Родионов. – 2-е изд. – С.-Пб.: Питер, 2000. – 288 с.
5. Abdel-Moety E.M. Simultaneous determination of Clotrimazole and Betamethasone dipropionate by coupled TLC-Densitometry, HPLC, and Derivative UV-Spectrophotometry / E.M. Abdel-Moety, K.O. Kelani, A.M. Abou-Al Alamein // Saudi Pharmac. J. – 2002. – Vol. 10, №1. – P. 44-53.
6. Khashaba P.Y. Analysis of some antifungal drugs by spectrophotometric and spectrofluorimetric methods in different pharmaceutical dosage forms / P.Y.Khashaba, S.R. El-Shabouri, K.M. Emara et al. // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2000. – Vol. 22, №2. – P. 363-376.

УДК 615.28:615.454.1

Н.П. Половко, В.И. Гусаров, С.Н. Губарь, С.Н. Коваленко, Т.Н. Ковальова
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕЛЯ КЛОТРИМАЗОЛА

Приведены результаты исследования высвобождения клотримазола из гелевой и эмульсионной основы. Установлено, что более полное высвобождение лекарственной субстанции происходит из гелевой основы. Определена целесообразность использования гелевой основы, которая содержит карбомер и гидрофильные неводные растворители: пропиленгликоль, ПЭО-400, глицерин и этанол, при разработке состава антимикотического геля с клотримазолом.

Ключевые слова: биофармация, антимикотические препараты, клотримазол

UDC 615.28:615.454.1

N.P. Polovko, V.I. Gusarov, S.N. Gubar, S.N. Kovalenko, T.N. Kovaleva
BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF GEL OF CLOTRIMAZOL

The results of research of freeing of clotrimazol are Resulted from gel and emulsive basis. It is set that more complete freeing of medicinal substance takes place from gel basis. Expedience of the use of gel basis which consists of carbomer and hydrophilic non-aqueous solvents is certain: propilenglikol, PEO-400, glycerin and ethanol in development of composition of antimikotic gel with Clotrimazol

Key words: biofarmaciya, antimikotic preparations, clotrimazol

Адреса для листування:
м. Харків, вул. Блюхера 4,
НФАУ, кафедра косметології і аромології.
Тел. роб. (0572)67-87-75.
E-mail:cosmetology@ukrfa.ua

Надійшла до редакції:
11.12.2011

УДК: 615.454.2:618.1:001.891.53

Ю.В. ЛЕВАЧКОВА, Т.Г. ЯРНИХ, В.М. ЧУШЕНКО

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕСАРІЇВ
«КЛІМЕДЕКС»**

Розроблено склад комбінованих песаріїв під умовною назвою «Клімедекс», до складу яких входять як синтетичні субстанції: метронідазол, кліндаміцина фосфат, дексаметазон натрія фосфат, флуконазол, так і природні: олія обліпихи.

З метою запобігання виникнення неоднорідності розподілу олії обліпихи у песаріях було проведено біофармацевтичні дослідження з вибору ПАР. Результати експерименту свідчать, що введення емульгаторів в ПЕО основу песаріїв по-різному впливає на вивільнення лікарських речовин. Найбільш ефективно на вивільнення діючих речовин емульгатором впливає твін-80 у концентрації 5%.

Ключові слова: песарії, метронідазол, кліндаміцину фосфат, дексаметазон натрію фосфат, флуконазол, олія обліпихи, діаліз, ПАР.

ВСТУП

Нами розроблено раціональний склад комбінованих песаріїв під умовною назвою «Клімедекс», до складу яких входять як синтетичні субстанції: метронідазол, кліндаміцина фосфат, дексаметазон натрія фосфат, флуконазол, так і природні: олія обліпихи. Вибір діючих компонентів було обґрунтовано на підставі фізико-хімічних та фармакологічних досліджень [2, 3, 4].

При введенні олії обліпихи у поліетиленоксидну (ПЕО) основу була виявлена неоднорідність розподілу цієї субстанції у песаріях. Із метою вирішення цієї проблеми до складу песаріїв добавляли поверхнево-активні речовини (ПАР), а саме емульгатори № 1 та Т-2, твін-80 у кількостях 1, 3, 5%. Дослідження показали, що дані речовини утворювали з супозиторною масою агрегативно стійку систему із необхідними реологічними властивостями при додаванні їх у кількості 5% [5].

Оскільки введення ПАР по-різному впливає на вивільнення лікарських речовин із песаріїв, необхідно було провести біофармацевтичні дослідження вищевказаних песаріїв [6].

Метою даної роботи є вивчення впливу ПАР на вивільнення діючих речовин із песаріїв для підтвердження оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були: зразки песаріїв з діючими речовинами та зразки песаріїв з додаванням ПАР (емульгатор №1, емульгатор Т-2 і твін-80) у кількості 5 %.

Субстанції, основа та ПАР відповідали вимогам ДФУ, НТД та сертифікатам якості виробника. Субстанції (метронідазол, флуконазол, дексаметазону натрію фосфат) вводили в основу попередньо подрібнивши, у сухому вигляді, а потім розтирали з ПЕО-400 [1,10].

Вивчення швидкості вивільнення діючих речовин із приготованих зразків песаріїв проводили мембранно-дифузійним методом [1]. Діалізічним середовищем була вода. Кожної години аналізували вміст діючої речовини у діалізатах.

Для визначення кількісного вмісту вищевказаних субстанцій використовували абсорбційну спектрофотометрію в УФ-області. Оптичну густину розчинів метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу вимірювали за довжині хвилі (277±2) нм, (242±2) нм та (266±2) нм відповідно, у підкисленому розчині, у кюветі з товщиною шару 10 мм.

У зв'язку з тим, що максимума поглинання розчинів метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату, флуконазолу знаходяться достатньо близько, визначити їх кількісний вміст при сумісній присутності у діалізаті спектрофотометричним методом не вдалося [7,8,9].

Тому, зразки песаріїв на гідрофільній основі (композиція ПЕО 1500 та ПЕО 400 у співвідношенні (9:1), готували методом виливання окремо

з кожною субстанцією (метронідазолом, дексаметазоном натрію фосфатом, флуконазолом) та олією обліпихи, яка входила до кожного зразку.

Для кліндаміцину фосфату, який внаслідок відсутності хромофорних груп специфічної хвилі поглинання не має, вивільнення не проводилось [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження представлені на рис. 1, 2, 3. Дані експерименту свідчать, що введення емульгаторів в ПЕО основу песаріїв по-різному впливає на вивільнення лікарських речовин.

При вивільненні метронідазолу із песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну-80, спостерігалось збільшення діючої речовини у діалізаті. Так через 1 год після початку досліджу, вивільнилося біля 23% метронідазолу, через 2 год – біля 52%, через 4 год – 68% і утримувалося постійним протягом подальші 2 год і склало близько 72-74% (рис. 1).

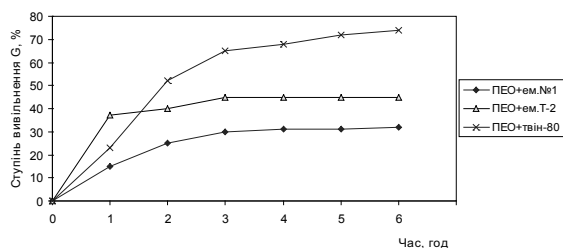


Рис. 1. Залежність ступеня вивільнення (G, %) метронідазолу із песаріїв на ПЕО основі з різними емульгаторами.

При вивільненні флуконазолу із песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну-80, спостерігалось збільшення діючої речовини в діалізаті, так через 1 год після початку досліджу вивільнялося 33% флуконазолу, через 2 год – 47%, а через 3-4 год близько 56% (рис. 2).

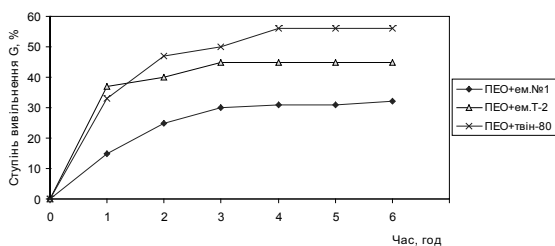


Рис. 2. Залежність ступеня вивільнення (G, %) флуконазолу з песаріїв на ПЕО основі з різними емульгаторами.

Як видно з рис. 3, кількість дексаметазону натрію фосфату, що вивільняється із песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну-80, через

2 год після початку досліджу досягає максимального вивільнення і складає біля 69%, через 3 год – 75-76% і утримується протягом подальших 3 год (рис. 3).

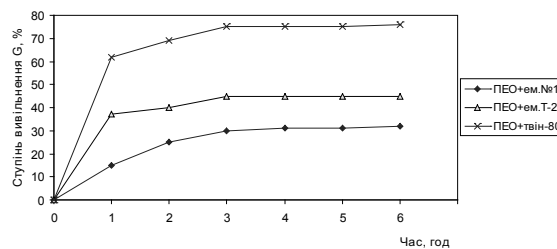


Рис. 3. Залежність ступеня вивільнення (G, %) дексаметазону натрію фосфату з песаріїв на ПЕО основі з різними емульгаторами.

Як видно з рис. 1-3, введення емульгатора №1 на тому же рівні у кількості 5% до супозиторної маси не збільшувало вивільнення діючих речовин, а практично знаходилося на рівні вивільнення їх із основи без додавання ПАР.

Зразки песаріїв, виготовлених із додаванням 5% емульгатора Т-2, при вивільненні показали значне збільшення діючих речовин у гідролізаті, ніж у зразках, виготовлених із додаванням 5% емульгатора №1, але в діалізатах спостерігається менше вивільнення, ніж у зразках песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну.

Таким чином, найбільше вивільнення у діалізатах метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу з песаріїв спостерігалось у песаріях, виготовлених із додаванням 5% твіну.

Протягом експерименту емульгатор твін-80 збільшував швидкість вивільнення лікарських речовин порівняно з основою ПЕО без додавання ПАР у 2 рази. Емульгатор № 1 зменшував швидкість вивільнення лікарських речовин приблизно у 1,5 рази, а емульгатор Т-2 – збільшував приблизно у 1,5 рази.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження показали, що найбільш ефективно на вивільнення діючих речовин: метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу впливає ПАР, а саме твін-80 у кількості 5%.

2. Результати проведеного дослідження були враховані при розробці технології песаріїв «Клімедекс».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фар-

- макопейний центр». – Доп. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
2. Левачкова Ю.В. Мікробіологічне обґрунтування складу пессаріїв «Клімедекс» / Ю.В. Левачкова // Вісник фармації. – 2010. – №4. – С. 7-9.
 3. Левачкова Ю.В. Дослідження протигрибкової активності комбінованих пессаріїв «Клімедекс» / Ю.В. Левачкова, К.О. Степанова // Аналі Мечніковського інституту. – №4. – 2010. – С. 66-68.
 4. Левачкова Ю.В., Розробка складу та дослідження пессаріїв «Клімедекс» / Ю.В. Левачкова, Т.Г. Ярних, В.М.Чушенко Л.М. Малоштан // Вісник фармації. – 2011 р. – № 1 (65). – С. 6-8.
 5. Левачкова Ю.В. Біофармацевтичні аспекти створення вагінальних лікарських форм / Ю.В. Левачкова // Фармацевтичний часопис. – 2009. – №3. – С. 49-52.
 6. Степанова К.О., Дослідження впливу нових пессаріїв «Клімедекс» на морфологічний стан піхви щурів при експериментальному вагініті / К.О. Степанова, О.В. Должикова, Л.М. Малоштан, Ю.Б. Лар'яновська, Ю.В. Левачкова. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011.
 7. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg:EDQM. – 2007. – pp.1900-1902,1568-1571,1663-1664, 2441-2445.
 8. Japanese Pharmacopoeia. 15th edition. – The National Institute of Health Sciences. – 2007. – P. 560-561, 889-890.
 9. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. – Eighth Chinese Pharmacopoeia Commission. – Beijing: People's Medical Publishing House. – 2005. – Vol. 2. – P. 259-264, 357-359, 533-536.
 10. United States Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville: The United States Pharmacopoeial, Inc., 200. – 2569 p. (United States Pharmacopoeia USP 34 & NF 29).

УДК: 615.454.2:618.1:001.891.53

Ю.В. Левачкова, Т.Г. Ярних, В.Н. Чушенко

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕССАРИЕВ «КЛИМЕДЕКС»

Разработан состав комбинированных пессариев под условным названием «Климедекс», в который входят как синтетические субстанции: метронидазол, клиндамицина фосфат, дексаметазон натрия фосфат, флуконазол, так и природные: масло облепихи. С целью предупреждения возникновения неоднородности распределения масла облепихи в пессариях были проведены биофармацевтические исследования по выбору ПАВ. Результаты эксперимента свидетельствуют, что введение эмульгаторов в ПЭО-основу пессариев по-разному влияет на высвобождение лекарственных веществ. Наиболее эффективно на высвобождение действующих веществ влияет эмульгатор твин-80 в концентрации 5 %.

Ключевые слова: пессарии, метронидазол, дексаметазон натрия фосфат, флуконазол, масло облепихи, диализ, ПАВ.

UDC: 615.454.2:618.1:001.891.53

Yu.V. Levachkova, T.G. Yarnykh, V.M. Chushenko

BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATIONS OF PESSARIES «KLIMEDEX»

Composition of combined pessaries under conditional name «Klimesdex», which consists of synthetical substances: metronidazole, clindamycin phosphate, dexamethasone sodium phosphate and fluconazole, and natural substance: sea-buckthorn oil, has been developed. Biopharmaceutical investigations for choosing surface-active substances (SAS) to avoid appearance of inhomogeneity distribution of sea-buckthorn oil in pessaries were conducted. The results of experiment testified that introduction of emulgators in PEO-base of pessaries influence in differently at the evaluation of medicinal substances. The most effective influence at the evaluation of medicinal substances has emulgator Tween-80 in 5% concentration.

Key words: pessaries, metronidazole, clindamycin phosphate, dexamethasone sodium phosphate, fluconazole, natural substance, sea-buckthorn oil, dialysis, SAS.

Адреса для листування:
м. Харків, вул. Блюхера 4,
НФАУ, кафедра технології ліків.
Тел. роб. (0572)67-91-84.
E-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
01.02.2012

УДК 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

В.О. ШЕВЧЕНКО

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет*

ВИВЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СУБСТАНЦІЇ – ОДИН З ЕТАПІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Представлені преформуляційні дослідження фізико-хімічних властивостей діючої речовини як одного з основних етапів фармацевтичної розробки лікарських препаратів. Вивчені поліморфні форми діючої речовини пірацетаму, що дало можливість виключити фармацевтичний фактор при промислову виробництві.

Ключові слова: фармацевтична розробка (ФР), пірацетам, лікарський препарат, розчин для ін'єкцій.

ВСТУП

Якість препарату формується і підтверджується на етапі фармацевтичної розробки (ФР), забезпечується в процесі промислового виробництва, оцінюється і удосконалюється впродовж всього життєвого циклу продукту. Взятим за основу етапом забезпечення якості є ФР лікарських препаратів.

ФР містить декілька структурних елементів. Однією з перших вимог є вивчення фізико-хімічних властивостей індивідуальних активних субстанцій. Такі дослідження називаються преформуляційними. Мета цих досліджень - виявлення критичних характеристик вихідних матеріалів, що впливають на якість готового продукту. Важливість таких досліджень визначається тим фактом, що до 50% проблем з технологією і якістю готових препаратів залежить від субстанцій. Отримана в результаті фармацевтичних досліджень інформація є основою для керування ризиками. Фармацевтичні субстанції практично не застосовуються самі по собі і завжди піддаються формуляції, тобто комбінації з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами або допоміжними речовинами для створення лікарських форм [4, 6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основними компонентами преформуляційних досліджень для парентеральних лікарських засобів є вивчення фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, які можуть впливати

на функціональні характеристики лікарського препарату та можливість його виробництва [4, 7]. Тому прикладами властивостей субстанції, які необхідно вивчати при проведенні фармацевтичної розробці ін'єкційних препаратів є:

- визначення розчинності та ступеня розчинення біологічно активної речовини або її солей у воді і інших розчинниках;
- вивчення її хімічної стабільності в розчиненому і твердому стані;
- встановлення залежності розчинності та хімічної стабільності від константи дисоціації і рН;
- гігроскопічність речовин, поліморфізм кристалів.

Найбільш підходяща фармацевтична субстанція для використання в таких препаратах, повинна володіти наступними властивостями:

- висока розчинність у воді;
- хімічна стабільність;
- значна терапевтична широта дії.

Тому метою наших досліджень є аналіз якості субстанції пірацетаму, яку використовували при ФР препарату Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20% в ампулах з поліетилену виробництва ТОВ «НІКО».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» якість лікарських засобів - це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством [2]. Тому

© В.О. Шевченко, 2012

в наших дослідженнях керувалися вимогами, що висуваються до одного з етапів ФР - вивчення хіміко-технологічних властивостей субстанції пірацетаму.

Пірацетам – білий або майже білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді, розчинний у спирті [9].

Тому для отримання терапевтичної концентрації діючої речовини у вигляді 20% розчину нами проведені досліді з вивчення залежності розчинності пірацетаму від температури гравіметричним методом [8]. Залежність розчинності пірацетаму від температури (результати досліджень п'яти рівнобіжних дослідів) приведені на рис. 1.

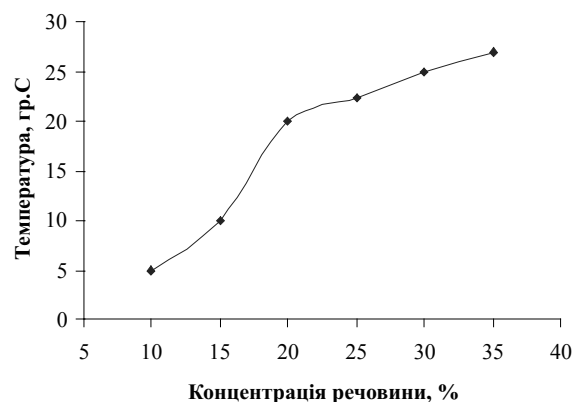


Рис. 1. Залежність розчинності пірацетаму від температури

Із даних рис. 1 видно, що при 20 °С розчинність пірацетаму складає близько 20%, тому приготування розчину можливо проводити при кімнатній температурі, що було використано при розробці технології приготування препарату.

Згідно ДФУ, субстанція пірацетаму проявляє поліморфізм, тому наступним етапом наших досліджень було вивчення поліморфних форм пірацетаму [1].

За даними Кембриджської бази кристаллоструктурних даних, пірацетам може існувати у вигляді 4 поліморфних і 1 псевдополіморфної форми, проте в основному в зразках субстанцій пірацетаму спостерігається наявність лише однієї поліморфної форми III – моноклінної, тому присутність однієї поліморфної форми дозволяє не враховувати даний фармацевтичний фактор при промисловому виробництві готового продукту з досліджуваної субстанції [3].

Одним з наступних етапів фармацевтичної розробки є вивчення стабільності діючої речовини та можливості отримання лікарського засобу з регламентованим терміном придатності.

Стабільність пірацетаму залежить від різних факторів, найважливішими з яких є рН середовища. Основна діюча речовина розчину за хі-

мічною структурою являє собою похідне 2-пірролідону і у водному розчині може піддаватися гідролізу до утворення 2-оксо-1-пірролідинил оцтової кислоти, що приводить до зміни фізико-хімічних властивостей системи, зокрема, до зміни показника рН середовища [5]. Для запобігання гідролітичного розкладання активної субстанції нами при розробці препарату у вигляді парентерального розчину у ампулах з поліетилену застосовано один з методів зберігання стабільності – використання буферних розчинів.

Для розчинів пірацетаму встановлені межі рН від 5,0 до 7,0, що в середньому становить 6,0 [9]. Для забезпечення необхідного значення рН в заданій області та з урахуванням того, що пірацетам містить залишки оцтової кислоти як оптимальний був обраний ацетатний буфер. Основою ацетатного буферного розчину є зв'язана пара оцтова кислота/ацетат натрію.

рН розчину пірацетаму у концентраті 20% без буферних речовин становить близько 5,5.

Були приготовлені зразки розчинів пірацетаму у робочих концентраціях з рН 5,5, до якого послідовно додавали натрію цитрат тригідрат (лужний компонент) по 0,02% до критичного рН розчину 7,0.

Після встановлення кількості натрію цитрату тригідрату та додавання у розчин кислоти оцтової розведеної (кислий компонент) до мінімальних значень рН 5,0 були визначені оптимальні кількості допоміжних речовин буферного розчину.

Результати досліджень з вибору концентрацій і співвідношення буферних речовин представлені нижче на рис. 2.

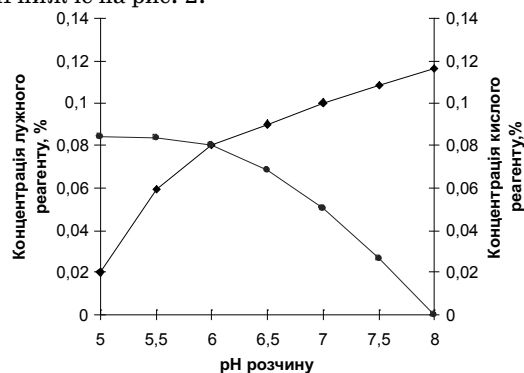


Рис. 2. Вибір кількостей буферних компонентів для створення необхідного значення рН препарату.

На рис. 2 представлена залежність рН зразків розроблюваного препарату від концентрації натрію ацетату тригідрату (лужний компонент буферної системи) та кислоти оцтової (кислий компонент буферного розчину). Зі збільшенням концентрації натрію ацетату тригідрату рН

збільшується й при його концентрації близько 0,1 % досягає верхньої межі рН 7,0. Додавання у розчин кислоти оптової зменшує рН розчину та її кількість в області оптимальних меж рН становить близько 0,08%.

Буферну ємність розраховували за наступною формулою [10]:

$$\omega = 2,3 \cdot \text{СНА} \cdot \text{СА} / \text{СНА} + \text{СА}, \text{ де}$$

ω – буферна ємність розчину,
СНА – концентрація кислоти;
СА – концентрація основи.

Розрахункові значення буферної ємності ацетатного буфера

| Буфер | рН | $C_{\text{HA}}/C_{\text{A}}'$, моль/л | Частка НА/ Частка А | Буферна ємність, моль/л |
|--|-----|--|------------------------|-------------------------|
| $\text{CH}_3\text{COONa} / \text{CH}_3\text{COOH}$ | 6,0 | $7,3 \times 10^{-3} / 13,3 \times 10^{-3}$ | 0,004/0,996 | $3,4 \times 10^{-2}$ |

Для порівняння загальна буферна ємність крові складає $2,53 \times 10^{-2}$ моль/л.

ВИСНОВКИ

1. Визначений один із основних етапів фармацевтичної розробки парентеральних лікарських засобів у вигляді розчинів – це вивчення фізико-хімічних властивостей діючої речовини.

2. Вивчення поліморфних форм діючої речовини пірацетаму дало можливість виключити цей фармацевтичний фактор при промислову виробництві.

3. Визначена розчинність та стабільність субстанції пірацетаму та її залежність від рН середовища, що покладено в основу розробки складу та технології лікарського препарату на його основі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х: РИРЕГ, 2001. – 531 с.

2. Закон України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 року № 124/96-ВР.

3. Василькин Д.А. Изучение субстанций парацетамола, пираретама, бензокаина и пропранолола гидрохлорида на наличие полиморфизма / Д.А. Василькин, Л.А. Поцелуева, И.А. Литвинов, А.Т. Губайдуллин // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5 – С. 83-85.

4. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75-82.

5. Москвичев Ю.А., Фельдблюм В.Ш. Химия в нашей жизни (продукты органического синтеза и их применение): Монография. – Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2007. – 411 с.

6. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.

7. Настанова 42-3.2:2004. Настанова з якості: Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В.П. Георгієвський, М.А. Ляпунов, О.П. Безугла та ін. – К: МОЗ України, 2004. – 38 с.

8. Сиденко Л.Н. Изучение растворимости N-этил-3-гидрокси-2-фенил-N-(пиридин-4-илметил) пропанамида с целью создания глазных капель мидриатического и циклоплегического действия / Л.Н. Сиденко, Л.Н. Андрюкова // Запорожский медицинский журн. – 2007. – № 5 (44). – С. 28 – 31.

9. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: Астра-ФармСервис, 2008. – 1696 с.

10. Янсон Э.Ю. Теоретические основы аналитической химии : учеб. для хим. фак. ун-тов / Янсон Э.Ю. – М. : Высш. шк., 1987. – 304 с.

УДК 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

В.А. Шевченко

**ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СУБСТАНЦИИ – ОДИН ИЗ ЭТАПОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ**

Представлены предформуляционные исследования физико-химических свойств действующего вещества как одного из основных этапов фармацевтической разработки лекарственных препаратов. Изучены полиморфические формы действующего вещества пираретама, что дало возможность исключить фармацевтический фактор при промышленном производстве.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка (ФР), пираретам, лекарственный препарат, раствор для инъекций.

UDC 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

V.A. Shevchenko

**STUDY OF BASIC PHYSICAL AND CHEMICAL INDEXES
OF SUBSTANCE - ONE OF PHARMACEUTICAL DESIGN TIMES**

Presented predformulyatsionnye study physico-chemical properties of the active substance as one of the main stages of pharmaceutical drug development.

Key words: pharmaceutical development (FD), Pyracetam, medicinal preparation, solution for injections. The polymorphism forms of operating matter of Pyracetam are studied, that enabled to eliminate a pharmaceutical factor at an industrial production.

Адреса для листування:
м. Харків, пл. Повстання, 17
Тел. (057)732-27-98.
E-mail: SVAVON@ukr.net

Надійшла до редакції:
25.01.2012

УДК 615.2+615.45+614.272

А.М. Кричковська, І.П. Пузанова, Б.П. Громовик, М.В. Стасевич,
Л.Р. Журахівська, І.М. Хоменко, В.П. Новіков

Національний університет «Львівська політехніка»,
Львівська обласна державна служба з лікарських засобів,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Військово-медичний клінічний центр Західного регіону

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ МОНІТОРИНГ ЗМІН ТЕРМІНІВ ПРИДАТНОСТІ ОСНОВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Проведено ретроспективний моніторинг змін термінів придатності основних лікарських засобів, включених у Державний реєстр з термінами придатності однойменних лікарських препаратів, що застосовувались раніше у медичній практиці. Здійснено порівняльний аналіз чинних нормативно-правових актів, які регламентують дану характеристику лікарських засобів в ЄС, Російській Федерації та Україні. Встановлено необхідність розробки фармакопейної статті для ДФУ щодо термінів придатності лікарських засобів.

Ключові слова: перелік основних лікарських засобів; Державний реєстр лікарських засобів; термін придатності; нормативно-правове забезпечення.

ВСТУП

Ефективність лікарських засобів (ЛЗ) може бути визначена лише при вивченні фармацевтичних (хімічний та фізичний стан діючих речовин, оптимальне використання допоміжних речовин, вид лікарської форми та технологічних операцій і процесів) та біологічних (фізіологічних, біохімічних) змінних чинників, кожен з яких зумовлює домінуючий вплив на окремих етапах життєвого циклу препарату, починаючи зі створення, випробування до серійного виробництва та закінчуючи раціональним використанням [1]. Усі вищезгадані фактори у сукупності впливають на термін придатності (ТП) конкретної лікарської форми ЛЗ.

Метою нашого дослідження було проведення ретроспективного аналізу ТП ЛЗ та визначення рівня відповідності між вимогами чинних нормативно-правових актів щодо даної характеристики в Україні, ЄС та Російській Федерації (РФ).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Методологія дослідження базувалась на порівняльному аналізі ТП ЛЗ, які включені у Державний реєстр ЛЗ станом на 10.05.2011 р. [2], з термінами придатності однойменних за міжнародною непатентованою назвою ЛЗ однієї й тієї ж лікарської форми та дози, а також однієї країни походження ЛЗ, що застосовувались раніше у медичній практиці [4]. Об'єктами дослідження слугували ЛЗ, включені Постановою КМ України за № 333 від 25.03.2009 р. у «Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення» [10]. Позаяк у колишньому Союзі ТП регламентувався ОСТом 42-2-72 [9], нами було проаналізовано практичний досвід та шляхи нормування визначення даної характеристики в ЄС і Російській Федерації.

Проведений аналіз дозволив встановити, що порівнювати ТП ЛЗ Національного переліку, який на сьогодні формують 215 найменувань, з препаратами, що застосовувались раніше у медичній практиці, можливо лише на 59,1%, так як в обох переліках зустрічається 127 одних і тих же ЛЗ. При цьому виявлено 21 або 16,5% ЛЗ, ТП яких зменшились у порівнянні з однойменними препаратами, що застосовувались раніше (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз дозволив встановити, що порівнювати ТП ЛЗ Національного переліку, який на сьогодні формують 215 найменувань, з препаратами, що застосовувались раніше у медичній практиці, можливо лише на 59,1%, так як в обох переліках зустрічається 127 одних і тих же ЛЗ. При цьому виявлено 21 або 16,5% ЛЗ, ТП яких зменшились у порівнянні з однойменними препаратами, що застосовувались раніше (табл. 1).

© А.М. Кричковська, І.П. Пузанова, Б.П. Громовик,
М.В. Стасевич, Л.Р. Журахівська, І.М. Хоменко,
В.П. Новіков, 2012

Таблиця 1

**ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ, ТЕРМІНИ ПРИДАТНОСТІ
ЯКИХ ЗМЕНШЕНО**

| Міжнародна непатентована назва діючої речовини | Код АТС класифікації | Термін придатності, в роках станом на | |
|--|----------------------|---------------------------------------|---------|
| | | 1989 р. | 2011 р. |
| Азоту закис, бал. метал. | N01AX13 | не об- меж. | 5 |
| Амікацин, р-н 2 мл в амп. | J01G B06 | 3 | 2. |
| Амітриптилін, др. 10 мг | N06A A09 | 5 | 3 |
| Атропін, р-н 0,1% в амп. | S01F A01 | 5 | 3 |
| Бензилбензоат, емул. 100 г. у фл. | P03A X01 | 3 | 2 |
| Верапаміл, р-н 0,25% – 2 мл в амп. | C08D A01 | 5 | 2 |
| Глібенкламід, табл. 5 мг | A10B B01 | 5 | 2 |
| Дигоксин 0,1 мг табл. | C01A A05 | 5 | 4 |
| Етіонамід, др. 0,25 | J04A | 5 | 3 |
| Ібупрофен 0,2 табл. | M01AE01 | 3 | 2 |
| Левамізол табл. 50 мг, 150 мг | P02C E01 | 5 | 3 |
| Леводопа та карбідopa в комбінації, табл. | N04B A02 | 5 | 3 |
| Левотироксин, табл. | H03A A01 | 5 | 2 |
| Манініл, табл. 5 мг | A10BB01 | 5 | 3 |
| Метоклопрамід, табл. 10 мг | A03F A01 | 5 | 4 |
| Метотрексат, табл. 2,5 мг | L04A X03 | 3 | 2 |
| Натрію тіосульфат, р-н 30% в амп. | V03A B06 | 5 | 2 |
| Офлоксацин 0,2 табл. | J01M A01 | 3 | 2 |
| Піридостигмін, табл. 60 мг | N07A A02 | 5 | 3 |
| Тестостерон, р-н ол. 1% – 1 мл в амп. | G03B A03 | 5 | 2 |
| Фенобарбітал, табл. 0,05, 0,1 табл. 0,005 | N03A A02 | 10 5 | 3 3 |

Причиною скорочення ТП низки ЛЗ можна пояснити, на нашу думку, з одного боку, небажанням з комерційного погляду ряду фармацевтичних виробників забезпечувати населення ліками на довгі роки вперед. З іншого боку, зменшення термінів здійснюється для забезпечення стабільності ЛЗ, тому що вони не завжди зберігаються в оптимальних умовах, що може спричиняти передчасне зниження їх фармакотерапевтичної ефективності.

Варто зазначити, що у процесі порівняльного ретроспективного аналізу було виявлено, що на теперішній час ЛЗ має значно більші ТП у по-

рівнянні з препаратами, що застосовувались у медичній практиці раніше. Загальний обсяг їх найменувань становить 19 або 14,9% від порівнюваних ЛЗ (табл. 2).

Таблиця 2

**ПЕРЕЛІК ОСНОВНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ, ТЕРМІНИ ПРИДАТНОСТІ
ЯКИХ ЗБІЛЬШЕНО**

| Міжнародна непатентована назва діючої речовини | Код АТС класифікації | Термін придатності, в роках станом на | |
|---|----------------------|---------------------------------------|---------|
| | | 1989 р. | 2011 р. |
| Ампіцилін, табл. 250 мг пор. д/ін. 0,5 г у фл. | J01C A01 | 2 2 | 3 3 |
| Атропін, оч. кр. 10 мг/мл | S01F A01 | 2 | 3 |
| Вугілля активоване, табл. 0,25 | A07B A01 | 2 | 5 |
| Галоперидол, р-н 5 мг/1 мл амп. | N05A D01 | 2 | 5 |
| Гентаміцин, р-н 40 мг/2 мл і 80 мг/2 мл мазь 0,1% | J01G B03 | 2 2 | 5 3 |
| Еритроміцин, табл. 100 мг, 200 мг, 250 мг мазь 10000 ОД/1г | J01F A01 | 2 2 | 3 3 |
| Канаміцин, пор./р-ну ін. 1 г у фл | J01G B04 | 2 | 4 |
| Карбамазепін, табл. 200 мг | N03A F01 | 2 | 3 |
| Манітол, р-н 15% | B05B C01 | 1 | 3 |
| Мебендазол 0,1 табл. | P02C A01 | 3 | 4 |
| Натрію амідотризоат, р-н 60%, р-н 76% | V08A A01 | 2 | 5 |
| Натрію тіопентал, пор./ р-ну ін. 1 г у фл. | N01A F03 | 1 | 2 |
| Преднізолон 5 мг табл. | H02A B06 | 2 | 3 |
| Сальбутамол, аер. 100 мкг/д. (200 д.) | R03A C02 | 1,5 | 3 |
| Суксаметоній, р-н 20 мг/мл амп. | M03A B01 | 1,5 | 2 |
| Сульфаметоксазол з триметопримом табл. 100 мг/20мг табл. 400мг/80мг | J01E E01 | 3 3 | 5 5 |
| Фуросемід, табл. 0,04 | C03C A01 | 2 | 4 |
| Хлорпромазин, табл. 100 мг, р-н 25 мг/мл 2мл | N05A A01 | 2 2 | 3 3 |

Далі нами встановлено, що відповідно до нормативів ЄС ТП ЛЗ повинен становити не менше 2 років, однак є виключення, наприклад; стосовно галенових препаратів, сироваток, вакцин та інших специфічних ліків, ТП яких може становити 1 рік або менше [5]. Директивою Комісії ЄС про встановлення основних принципів та правил належної виробничої практики ЛЗ для людини (2003/94/ЄС) ТП встановлюються окремо для субстанцій та готових ЛЗ серійного виробництва.

У Російській Федерації (РФ) з 2007 р. діє загальна фармакопейна стаття ОФС 42-0029-07, яка стосується термінів придатності ЛЗ і віднесена до категорії фармакопейних стандартів [9, 11], у той час як аналогічні закордонні документи щодо ТП не регламентуються фармакопеею, а входять до пакету реєстраційних вимог. Серед недоліків нормативного документа, що діє у РФ, є, зокрема, відсутність термінологічної частини, а також таких понять як стрес-випробування, прискорені методи оцінки стабільності, проміжні умови експериментального зберігання, дата закінчення терміну придатності, суттєві зміни зразків тощо. Положення згаданої статті не поширюються на препарати аптечного виготовлення, а також на досліджувані препарати, які призначені для клінічних випробувань [6, 7].

Нами було встановлено, що в Україні визначення ТП ЛЗ як часу, протягом якого ЛЗ не втрачає своєї якості за умови зберігання відповідно до вимог нормативно-технічної документації, наведено лише у Законі України «Про лікарські засоби» [3]. Виробники фармацевтичної продукції при встановленні ТП користуються Настановою 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» [8], відповідно до якої досліджується стабільність, проводиться інтерпретація одержаних результатів та визначаються ТП. У Держаній фармакопеї України та чинних додатках до неї не має статті чи монографії, яка б регламентувала дану характеристику для субстанцій та готових ЛЗ.

ВИСНОВКИ

На підставі проведеного ретроспективного моніторингу встановлено, що відбулись зміни в термінах придатності основних лікарських засобів, причиною яких, на нашу думку, з одного боку, є небажання з комерційного погляду ряду фармацевтичних виробників забезпечувати населення ЛЗ на довгі роки вперед, а з іншого боку – прагнення забезпечення стабільності ЛЗ, позаяк вони не завжди зберігаються в оптимальних умовах, що може спричинити передчасне зниження їх фармакотерапевтичної ефективності. Вважаємо за необхідне провести випробування стабільності та встановлення ТП ЛЗ, для яких унаслідок порівняльного ретроспективного аналізу встановлено зменшення даного показника. Важливим є опрацювання проекту фармакопейної статті щодо ТП ЛЗ, в котрій можна врахувати закордонний досвід визначення даної характеристики окремо для субстанцій та готових ЛЗ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Біологічна фармація [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/1915/biologichna-farmaciya>.
2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua>.
3. Закон України від 4.04.1996 р. № 123/ 96 ВР «Про лікарські засоби» (із змінами) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=123%2F96-%E2%F0>.
4. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР Под ред. М.А. Ключева. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
5. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / Редакторы-составители В.А. Усенко, А.Л. Спасокукоцкий.– К.: МОРИОН Лтд, 2006. – 384 с.
6. Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/10636>.
7. Мешковский А.П. Нормативные проблемы установления сроков годности лекарственных продуктов [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmapractice.ru/1829>.
8. Настанова 42-3.3:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. – К.: МОЗ України, 2004. – 59 с.
9. Отраслевой стандарт «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности / Минмедпром СССР, Минздрав СССР, 29.12.1972 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.consultpharma.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=463:ost42-2-72&catid=31:drugs&Itemid=36&lang=en&showall=1.
10. Постанова КМ України від 25.03.2009 р. №333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробництва медичного призначення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=333-2009-%EF>.
11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15.10.2007 г. №641 «Об утверждении фармакопейных статей» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://rudocor.net/medicine2009/bz-sw/med-rmiye.htm>.

УДК 615.2+615.45+614.272

**А.М. Кричковская, И.П. Пузанова, Б.П. Громовик, М.В. Стасевич,
Л.Р. Журахивская, И.М. Хоменко, В.П. Новиков**

**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ИЗМЕНЕНИЙ СРОКОВ
ГОДНОСТИ ОСНОВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Проведен ретроспективный мониторинг изменений сроков годности основных лекарственных средств, включенных в Государственный реестр со сроками годности одноименных лекарственных препаратов, применявшихся ранее в медицинской практике. Осуществлен сравнительный анализ действующих нормативно-правовых актов, регламентирующих данную характеристику лекарственных средств в ЕС, России и Украине. Установлена необходимость разработки фармакопейной статьи для ГФУ относительно сроков годности лекарственных средств.

Ключевые слова: перечень основных лекарственных средств; Государственный реестр лекарственных средств; срок годности; нормативно-правовое обеспечение.

UDC 615.2+615.45+614.272

**A.M. Krychkovska, I.P. Puzanova, B.P. Gromovyk, M.V. Stasevych,
I.M. Khomenko, L.R. Zhurakhivska, V.P. Novikov**

RETROSPECTIVE MONITORING OF CHANGES OF EXPIRATION DATES OF BASIC DRUGS

A retrospective monitoring of the expiration dates of drugs included in the State Register with similar drugs, used previously in medical practice was carried out. The comparative analysis of existing normative-legal guaranteeings which regulate this characteristics of drugs in EU, Russia and Ukraine has been made. It was established the necessity of the SPU pharmacopoeial monograph for expiration dates of drugs.

Key words: list of basic drugs; State Register of Drugs; expiration date; normative-legal guaranteeing.

Адреса для листування:
79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12,
Національний університет «Львівська
політехніка» кафедра ТБСФБ
Тел. 032)258-22-09.
E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

Надійшла до редакції:
06.02.2012

Фармакологія

Рецензенти рубрики:

Бездітко Н.В.
д. мед. н., проф.

Дроговоз С.М.
д. мед. н., проф.

Березнякова А.І.
д. мед. н., проф.

Яковлева Л.В.
д. фарм. н., проф.

Малоштан Л.М.
д. біол. н., проф.

Набока О.І.
д. біол. н., проф.

Кононенко Н.М.
д. мед. н., проф.

Залюбовська О.І.
д. мед. н., проф.



УДК 615.214.32: 615.214:615.272.3: 615.225

В.В. ШВЕДСЬКИЙ

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ НА КРОВОПОСТАЧАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

У досліджах на щурах із моделлю алоксанового цукрового діабету та церебральною 40-хвилинною ішемією (одностороння оклюзія загальної сонної артерії) з реперфузією спостерігалось значне зменшення кровообігу у внутрішній сонній артерії порівняно з показником нормоглікемічних тварин. Оригінальний протидіабетичний засіб діакамфу гідрохлорид покращував кровопостачання головного мозку в постішемичному періоді на рівні вінпоцетину.

Ключові слова: експеримент; цукровий діабет; церебральна ішемія-реперфузія; кровопостачання мозку; діакамфу гідрохлорид; кавінтон

ВСТУП

Цереброваскулярна патологія на тлі цукрового діабету (ЦД) залишається актуальною проблемою. Ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу викликають тривалу непрацездатність або інвалідизацію хворих, що набуває важливого медичного і соціально-економічного значення [1, 3]. Лікування таких пацієнтів є складним завданням. Оригінальний протидіабетичний засіб діакамф – (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота – чинить виразну церебропротекторну дію на моделях білатеральної каротидної оклюзії та черепно-мозкової травми у щурів і гравітаційної церебральної ішемії у мишей [4]. Проф. С.І. Мерзликінін отримано водорозчинну сіль – діакамфу гідрохлорид (ДГ), який відрізняється від діакамфу наявністю антигіпоксичної дії, вищою церебропротекторною активністю на моделі білатеральної каротидної оклюзії у дозі 10 мг/кг, в тому числі на тлі алоксанового ЦД [5, 6]. ДГ у щурів з моделлю ЦД значно збільшує виживаність, покращує енергетичний обмін головного мозку, зменшує ацидоз, інтенсивність пероксидного окиснення і деструкцію нейронів (за активністю нейронспецифічної енолази). Одночасно він чинить антигіперглікемічну дію [6-8]. Залишається невідомим можливий механізм церебропротекторної дії досліджуваного засобу – вплив на

кровопостачання головного мозку. Вирішення цього питання склало мету даного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на 28 білих щурах-самцях масою 160-170 г. Дотримувалися «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» (2001). ЦД моделювали після 24-годинної депривації їжі введенням алоксану моногідрату («Sigma», США) одноразово підшкірно (150 мг/кг у вигляді 5% розчину в ацетатному буфері, рН 4,5) [9]. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Через 10 діб, коли він перевищував 11 ммоль/л, визначали кровопостачання головного мозку на моделі односторонньої каротидної ішемії-реперфузії. Під наркозом (пропофол 60 мг/кг внутрішньочеревинно) на праву внутрішню сонну артерію накладали датчик ультразвукового флоуметра Т-106 («Transonik Systems Inc.», США), після стабілізації об'ємної швидкості кровообігу визначали її вихідний рівень. Залишаючи датчик на судині, на загальну сонну артерію накладали мініатюрний затискач на 40 хв. Після зняття затискача протягом 1 року вимірювали кровообіг у внутрішній сонній артерії у динаміці реперфузії. Групу порівняння склали тварини без ЦД. За 30 хв до дослідження щурам групи контрольної патології (ЦД) внутрішньочеревинно вводили ізотонічний розчин NaCl, тваринам двох інших груп – відповідно ДГ (10 мг/кг) і вінпоцетин

© В.В. Шведський, 2012

(кавінтон, «Gedeon Richter», Угорщина) у дозі 5 мг/кг.

Статистичну значущість міжгрупових відмінностей визначали за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових – за парним критерієм Віл-коксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці, на тлі ЦД вже вихідний рівень кровообігу у внутрішній сонній артерії був нижчим за такий у нормоглікемічних тварин у середньому на 23,4% ($p < 0,05$), що означає формування хронічної цереброваскулярної недостатності у тварин із ЦД. Оклюзія загальної сонної артерії з подальшою реперфузією у щурів даної групи ще більше погіршувала кровопостачання головного мозку – каротидний кровообіг знизився в середньому на 59-64% та зберігався на цьому рівні протягом усієї години спостереження. У тварин без ЦД відмічалось подібне за спрямованістю, однак менше зниження кровообігу на 40-48%. Результати щодо більш тяжкого перебігу порушень мозкового кровообігу на тлі ЦД збігаються з даними літератури [2].

Кавінтон і ДГ вже після одноразового введення значно (відповідно на 18,6% і 20,0%, $p < 0,05$ відносно групи контрольної патології) збільшували базальне кровопостачання головного мозку щурів із ЦД. Протягом 1 години реперфузії кровообіг у внутрішній сонній артерії на тлі кавінтону зменшився лише на 14,1-16,8%, на тлі ДГ – на 17,0-21,0% порівняно з вихідним, що значно краще, ніж у групі контрольної патології ($p < 0,001$). Вірогідні відмінності кровопостачан-

ня мозку між групами, що отримували кавінтон і ДГ, відсутні.

Отже, ДГ покращує кровопостачання головного мозку за ішемії-реперфузії на тлі ЦД. Ця здатність є важливою складовою та, очевидно, первинною ланкою церебропротекторної дії досліджуваного засобу. За виразністю даного ефекту ДГ не поступається одному з еталонних цереброваскулярних засобів вінпоцетину. З огляду на здатність ДГ ефективно коригувати гіперглікемію його слід вважати перспективним засобом лікування гострого порушення мозкового кровообігу при ЦД.

ВИСНОВКИ

Алоксанова модель ЦД у щурів супроводжується зменшенням базального кровопостачання головного мозку в каротидному басейні та слабким відновленням кровообігу після оборотної каротидної оклюзії порівняно з нормоглікемічними щурами.

На моделі 40-хвилинної ішемії головного мозку (однобічна каротидна оклюзія) з подальшою реперфузією діакамфу гідрохлорид (10 мг/кг) збільшує кровообіг у внутрішній сонній артерії на рівні вінпоцетину (5 мг/кг).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вінничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Вінничук, М.М. Прокопів – К.: Наукова думка, 2006. – 288 с.
2. Дзяк Л.А. Эффективность применения Кавинтона в лечении церебральных ишемий,

Таблиця

ДИНАМІКА КРОВООБІГУ У ВНУТРІШНІЙ СОННІЙ АРТЕРІЇ ЩУРІВ З ІШЕМІЄЮ-РЕПЕРФУЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ПІД ВПЛИВОМ КАВІНТОНУ ТА ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ (M±M, N=7)

| Час спостереження, хв. | Нормоглікемічні щури | | Щури з цукровим діабетом | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------|----------|--------------------------|----------|---------------------|----------|--------------------------------|----------|
| | | | Контрольна патологія | | Вінпоцетин, 5 мг/кг | | Діакамфу гідрохлорид, 10 мг/кг | |
| | мл/хв | зміни, % | мл/хв | зміни, % | мл/хв | зміни, % | мл/хв | зміни, % |
| Вихідний стан | | | | | | | | |
| – | 6,74±0,09 | – | 5,16±0,31# | – | 6,12±0,10^ | – | 6,19±0,10^ | – |
| Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією | | | | | | | | |
| 5 | 3,98±0,13* | –40,9 | 2,07±0,13*# | –59,9 | 5,10±0,10*^# | –16,7 | 5,14±0,07*^# | –17,0 |
| 10 | 3,77±0,14* | –44,1 | 2,02±0,16*# | –60,9 | 5,19±0,13*^# | –15,2 | 5,11±0,08*^# | –17,4 |
| 20 | 3,72±0,11* | –44,8 | 1,97±0,2*# | –61,8 | 5,23±0,12*^# | –14,5 | 5,04±0,06*^# | –18,6 |
| 30 | 3,65±0,13* | –45,8 | 1,88±0,15*# | –63,6 | 5,26±0,10*^# | –14,1 | 4,99±0,06*^# | –19,4 |
| 40 | 3,54±0,12* | –47,5 | 1,88±0,15*# | –63,6 | 5,09±0,11*^# | –16,8 | 4,91±0,07*^# | –20,7 |
| 60 | 3,47±0,13* | –48,5 | 1,84±0,15*# | –64,3 | 5,09±0,11*^# | –16,8 | 4,89±0,07*^# | –21,0 |

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – відносно вихідного стану в середині групи; # – відносно нормоглікемічних тварин; ^ – відносно контрольної патології.

- обусловленных патологией магистральных сосудов головы / Л.А. Дзяк, Н.П. Бехтерева, Н.В. Шемякина // *Международ. неврол. журн.* – 2006. – №2 (6). – С. 116-122.
3. Зербіно Д. Д. Гострі порушення мозкового кровообігу у чоловіків віком до 50 років: етіологія та морфогенез / Д.Д. Зербіно, Н.З. Гринчишин, І.Х. Цюк // *Укр. мед. часопис.* – 2008. – №1(63). – С. 83-87.
 4. Шатілова О.А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу : автореф. дис. ... канд. фармац. Наук. Х., 2010. – 20 с.
 5. Шведський В.В. Порівняльна оцінка антигіпоксичної активності солей діакамфу та мексидолу в експерименті / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // [Актуальні питання створення нових лікарських засобів]: матер. Всеукр. науково-практ. конф. студ. та мол. учених, присвяч. 140-річчю з дня народження докт. фармац. та хім. наук, проф. М.О. Валяшка (21 квітня 2011 р.). – Х.: НФаУ, 2011. – С.334.
 6. Шведський В.В. Ефективність діакамфу гідрохлориду при експериментальному порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Укра. мед. стоматол. Академії.* – 2011. – Т.11, вип.3 (35). – С. 84-88.
 7. Шведський В.В. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // *Клінічна фармація.* – 2011. – Т.15, №3. – С. 57-61.
 8. Шведський В.В. Вплив оригінального антигіперглікемічного засобу на церебральний оксидантно-антиоксидантний баланс та енергетичний обмін на моделі гострого порушення мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // [Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів]: мат. 4-ї науково-практ. конф. за міжнар. участю 29-30 вересня 2011 р. – Тернопіль: ТДМУ „Укрмедкнига”. – 2011. – С. 233-234.
 9. Dave K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K.R. Dave, S.S. Katyare // *J. of Endocrinol.* – 2002. – Vol. 175, №1 – P. 241-250.

УДК 615.214.32: 615.214:615.272.3: 615.225

В.В. Шведский

ВЛИЯНИЕ ДИАКАМФА ГИДРОХЛОРИДА НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА ФОНЕ АЛЛОКСАНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС

В опытах на крысах с моделью аллоксанового сахарного диабета и церебральной 40-минутной ишемией (односторонняя окклюзия общей сонной артерии) с реперфузией отмечалось значительное снижение кровотока во внутренней сонной артерии в сравнении с показателем нормогликемических животных. Оригинальное противодиабетическое средство диакамфа гидрохлорид улучшало кровоснабжение головного мозга в постischemическом периоде на уровне винпоцетина.

Ключевые слова: эксперимент; сахарный диабет; церебральная ишемия-реперфузия; кровоснабжение мозга; диакамфа гидрохлорид; винпоцетин

UDC 615.214.32: 615.214:615.272.3: 615.225

V.V. Shvedskiy

INFLUENCE OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE ON BRAIN BLOOD SUPPLY IN ISCHEMIA-REPERFUSION ON A BACKGROUND OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS IN RATS

In experiments on rats with the model of alloxan-induced diabetes mellitus and 40-minutes cerebral ischemia caused by one-side common carotid artery occlusion with reperfusion the considerable decrease of blood flow in internal carotid artery compared with normoglycemic animals was shown. Diacamph hydrochloride, the original antidiabetic medicine, improved brain blood supply in postischemic period as well as vinpocetine.

Key words: experiment; diabetes mellitus; cerebral ischemia-reperfusion; brain blood supply; diacamph hydrochloride; vinpocetine

Адреса для листування:
Харків, 61002, вул. Пушкінська, 53, НФАУ,
кафедра фармакології
Тел. моб. (098) 533-49-60.
E-mail:shvedvv@gmail.com

Надійшла до редакції:
25.11.2011

УДК 615.011.4

І.С. ЧЕКМАН, Т.В. ЗВ'ЯГІНЦЕВА, Г.О. СИРОВА, Т.Ю. НЕБЕСНА, А.Л. ЗАГАЙКО

Національний медичний університет і.м. О.О. Богомольця

Харківський національний медичний університет

Національний фармацевтичний університет

ВСТАНОВЛЕННЯ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ОСНОВ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПОНЕНТІВ НОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ

За допомогою квантово-хімічних розрахунків встановлено, що не відбувається взаємодії між карбамазепіном, 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном. У біологічних рідинах компоненти суміші транспортуються окремо: 2,4-дихлоробензойна кислота та кофеїн – у розчиненому стані, а карбамазепін – у комплексі з сироватковим альбуміном. Компоненти суміші не конкурують один з одним за зв'язування з кофеїном, отже, не знижують біодоступність один одного.

Ключові слова: квантово-хімічні основи; фармакокінетика; кофеїн; карбамазепін; 2,4-дихлоробензойна кислота

ВСТУП

Поєднання в комбінованому препараті кількох компонентів може оптимізувати його фармакотерапевтичну активність на підставі потенціювання фармакологічної дії [2, 3, 4, 7]. Але при створенні нової лікарської композиції виникає питання можливості взаємодії компонентів між собою і створення нової комплексної сполуки, яка і буде виявляти фармакологічний ефект. Сучасні методи квантової хімії дають змогу розраховувати показники, які можуть бути використані для визначення фармакокінетичних властивостей лікарського засобу [8, 9, 12, 13, 14]. У зв'язку з тим, що до складу нового вітчизняного комбінованого лікарського засобу «Мігрепін» входять: калієва сіль 2,4 – дихлоробензойної кислоти (КСДХБК), яка в організмі дисоціює до 2,4-дихлоробензойної кислоти та катіону калію; кофеїн; карбамазепін, метою нашої роботи було вивчення за допомогою Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) просторових та енергетичних характеристик молекул 2,4-дихлоробензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За допомогою QSAR вивчено просторові та енергетичні характеристики молекул 2,4-дихло-

робензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну послідовно методом молекулярної механіки та напівемпіричним методом РМЗ. Для всіх досліджень використаний алгоритм Рібера-Полака [5, 6, 10, 11, 15]. Досліджені показники: загальна енергія напруги молекули (ккал/моль); енергія зв'язування (ккал/моль); електронна енергія (ккал/моль); енергія між'ядерної взаємодії (ккал/моль); теплота утворення (ккал/моль); заряди на атомах (ат. од.); значення дипольного моменту молекули (Д); локалізація та енергія вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ); значення абсолютної жорсткості (η) (еВ) [1].

Абсолютна жорсткість (η) визначена за формулою [1]:

$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}).$$

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для детального з'ясування реакційної активності досліджуваних сполук, їх спроможності взаємодіяти одна з одною та з компонентами живих систем нами було проведено квантово-хімічні розрахунки. Проведені обчислення зарядів на кожному з атомів молекули 2,4-дихлоробензойної кислоти (рис. 1) показали, що найбільш негативно зарядженим є атом оксигену карбоксильної групи (-0,341 ат. од.; -0,292 ат. од.). Атом карбону, зв'язаний з електронегативним атомом оксигену, несе позитивний заряд (0,41 ат. од.),

© І.С. Чекман, Т.В. Зв'ягінцева, Г.О. Сирова, Т.Ю. небесна, А.Л. Загайко, 2012

інші атоми карбону мають надлишок електронної густини в межах від $-0,017$ до $-0,150$ ат. од. Атоми гідрогену заряджені позитивно. Напрямок диполю в молекулі 2,4-дихлоробензойної кислоти показаний на рис. 1. Чисельні значення енергії граничних орбіталей 2,4-дихлоробензойної кислоти наведені в табл. 1. Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно $-10,00$ та $-1,12$ еВ.

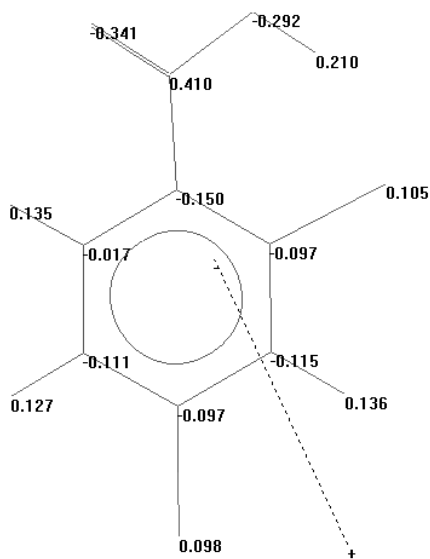


Рис. 1. 2,4-дихлоробензойна кислота – величини зарядів на атомах та напрямок диполя молекули.

Таблиця 1

ЕНЕРГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛИ 2,4 – ДИХЛОРОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

| Показники | Значення |
|--|------------|
| Загальна енергія, ккал/моль | -48700,14 |
| Енергія зв'язування, ккал/моль | -1656,25 |
| Електронна енергія, ккал/моль | -212271,34 |
| Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль | 163571,20 |
| Теплота утворення, ккал/моль | -74,51 |
| ВЗМО, еВ | -10,00 |
| НВМО, еВ | -1,12 |
| Абсолютна жорсткість (η), еВ | 4,44 |

Позитивна енергія НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні. Наведені в табл. 1. дані свідчать, що 2,4-дихлоробензойна кислота має НВМО з негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахунок абсолютної жорсткості молекули 2,4-дихлоробензойної кислоти. Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул,

можна також зробити висновок, що досліджувана сполука ($\eta = 4,4$ еВ) належить до м'яких реагентів.

Для детального з'ясування реакційної активності молекули кофеїну також проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 2). У даній молекулі найбільш негативно зарядженими є атоми оксигену ($-0,376$; $-0,379$ ат. од.) та нітрогену ($-0,132$ ат. од.). Атоми карбону, які зв'язані з електронегативними атомами оксигену, несуть позитивний заряд. Атоми гідрогену також несуть позитивні заряди.

Таким чином, молекулі кофеїну притаманні як нуклеофільні, так і електрофільні властивості. Найбільш негативно заряджені атоми молекули (атоми оксигену і нітрогену) потенційно можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул в той же час, як, атоми з дефіцитом електронної щільності (атоми гідрогену), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами. Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполя в молекулах визначається від негативного полюсу до позитивного.

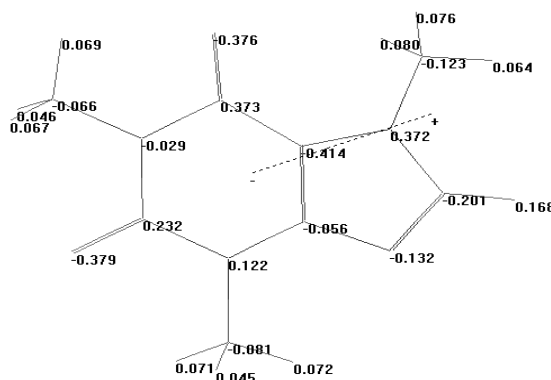


Рис. 2. Кофеїн – заряди на атомах та напрямок диполя на його молекулі.

Значення дипольного моменту (табл. 2) молекули кофеїну є досить високим – $3,9$ дебай, що пояснює добру розчинність кофеїну у воді та інших полярних розчинниках. Ця негативно заряджена електронна хмара, в залежності від її наближення до ядра, має різну щільність.

Чисельні значення енергії граничних орбіталей молекули кофеїну наведені в табл. 2. Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно $-9,006514$ та $-0,5333759$ еВ (див. табл. 2).

Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Як видно з даних табл. 2,

молекула кофеїну має НВМО з невеликим негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. Це дозволяє зробити висновок про незначну ймовірність її взаємодії з 2,4-дихлоробензойною кислотою, що також належить до електрофілів, отже, при змішуванні даних сполук утворюється саме суміш компонентів.

Таблиця 2

ЕНЕРГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛИ КОФЕЇНУ

| Показники | Значення |
|--|--------------|
| Загальна енергія, ккал/моль | -53928,01172 |
| Енергія зв'язування, ккал/моль | -2508,669678 |
| Електронна енергія, ккал/моль | -319221,0313 |
| Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль | 265293,0 |
| Теплота утворення, ккал/моль | -49,41158 |
| ВЗМО, еВ | -9,006514 |
| НВМО, еВ | -0,5333759 |
| Абсолютна жорсткість (η), еВ | -4,2365 |
| Дипольний момент по осі X, дебай | 6,6 |
| Дипольний момент по осі Y, дебай | 1,9 |
| Дипольний момент по осі Z, дебай | 7,5 |
| Дипольний момент сумарний, дебай | 3,9 |

На основі енергій ВЗМО і НВМО було проведено розрахунок абсолютної жорсткості молекули кофеїну (див. табл. 2). На основі цих розрахунків, порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що кофеїн у молекулярній формі ($\eta = -4,2365$ еВ) займає середню позицію між м'якими та жорсткими реагентами.

Молекула карбамазепіну – третьої з досліджуваних сполук є майже неполярною, субстанція цього лікарського засобу нерозчинна у воді, єдиним полярним фрагментом є карбамоїльна група. За рахунок як полярних (атоми кисню та нітрогену), так і неполярних фрагментів карбамазепіну може взаємодіяти з різноманітними біолігандами організму, наприклад, з полярними білками і неполярними ліпідами. Одним з білків біологічних систем, що може транспортувати неполярні молекули, є сироватковий альбумін (САЛ). Оскільки молекули 2,4-дихлоробензойної кислоти та кофеїну є досить полярними, ймовірно, що вони будуть знаходитися в плазмі крові у розчинному стані та не конкуруватимуть з карбамазепіном за зв'язування із САЛ.

Для детального з'ясування реакційної активності карбамазепіну проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 3).

Встановлено, що найбільш негативно зарядженим є атом кисню (-0,429 ат. од.), атоми нітрогену мають позитивний заряд (0,167; 0,143 ат. од.). Атом карбону, зв'язаний з електронегативним атомом кисню, також несе позитивний заряд (0,266 ат. од.), інші атоми карбону мають надлишок електронної густини в межах від -0,010 до -0,209 ат. од. Атоми гідрогену мають позитивний заряд. Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполя в молекулах визначається від негативного полюсу до позитивного. Напрямок диполя в молекулі карбамазепіну вказано на рис. 3.

тивним атомом кисню, також несе позитивний заряд (0,266 ат. од.), інші атоми карбону мають надлишок електронної густини в межах від -0,010 до -0,209 ат. од. Атоми гідрогену мають позитивний заряд. Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполя в молекулах визначається від негативного полюсу до позитивного. Напрямок диполя в молекулі карбамазепіну вказано на рис. 3.

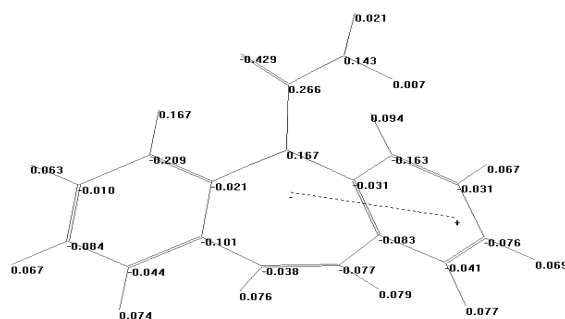


Рис. 3. Величини зарядів на атомах та напрямок диполя молекули карбамазепіну.

За характером розподілу зарядів та напрямком диполя в молекулах можна визначити особливості взаємодії препарату з САЛ. Нині є відомими два основних центри зв'язування лікарських засобів з САЛ. Центр I розташовується в субдоміні ІІА і зв'язує бензилтіоурацил, карбеніцилін, кверцетин, спіронолактон, сульфадиметоксин, індометацин, дикарбонові кислоти та гетероциклічні негативно заряджені молекули з локалізацією заряду по центру молекули. Центр II розташований в субдоміні ІІІА, його лігандами є діазепам, ібупрофен, диклофенак, кетопрофен, клофібрат та ароматичні ліпофільні сполуки з локалізацією заряду на радикалах та за гідрофобним центром. З рис. 3 видно, що негативний полюс диполя в молекулі карбамазепіну зміщено у бік карбамоїльної групи, а основна частина молекули є гідрофобною.

Отже, найбільш ймовірним є зв'язування карбамазепіну з ІІ центром САЛ. Ця інформація є важливою в тих випадках, коли карбамазепіну призначається в комбінації з іншими лікарськими засобами. Зв'язуючись з однаковими центрами в молекулі САЛ, препарати можуть витіснити один одного, і їх активна концентрація в плазмі крові та тканинах буде змінюватися.

Чисельні значення енергії граничних орбіталей карбамазепіну наведено в табл. 3. Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно - 9,108641 та -0,230069 еВ. Порівнюючи ці значення з від-

повідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Карбамазепін має НВМО з негативним значенням енергії, отже, як і описані вище сполуки належить до електрофілів. Поряд з низькою полярністю даної молекули це вказує на невелику ймовірність взаємодії карбамазепіну з 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном у складі суміші.

Таблиця 3

**ЕНЕРГЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
МОЛЕКУЛИ КАРБАМАЗЕПІНУ**

| Показники | Значення |
|--|------------|
| Загальна енергія, ккал/моль | -57496,00 |
| Енергія зв'язування, ккал/моль | -1460,17 |
| Електронна енергія, ккал/моль | -468890,34 |
| Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль | 411394,34 |
| Теплота утворення, ккал/моль | 2013,96 |
| ВЗМО, еВ | -9,108641 |
| НВМО, еВ | -0,230069 |
| Абсолютна жорсткість (η), еВ | 4,439286 |

На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахувати абсолютну жорсткість молекули карбамазепіну (див. табл. 3). Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що карбамазепін ($\eta=4,554321$ еВ) належить до м'яких реагентів.

Таким чином, проведені квантово-хімічні розрахунки свідчать про те, що у складі суміші карбамазепіну з 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном не відбувається взаємодії між її компонентами. Крім того, можна припустити, що в біологічних рідинах компоненти суміші будуть транспортуватися окремо: 2,4-дихлоробензойна кислота та кофеїн – у розчиненому стані, а карбамазепін – у комплексі з САЛ. Компоненти суміші не конкурують один з одним за зв'язування з кофеїном, отже, не знижують біодоступність один одного.

ВИСНОВКИ

1. За допомогою квантово-хімічних розрахунків встановлено, що взаємодії між карбамазепіном, 2,4-дихлоробензойною кислотою та кофеїном не відбувається.

2. У біологічних рідинах компоненти суміші транспортуються окремо: 2,4-дихлоробензойна кислота та кофеїн – у розчиненому стані, а карбамазепін – у комплексі з сироватковим альбуміном.

3. Карбамазепін та 2,4-дихлоробензойна кислота не конкурують один з одним за зв'язування з кофеїном, отже, не знижують біодоступність один одного.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Апостолова Е.С. Квантово-химическое описание реакций / Е.С. Апостолова, А.И. Михайлюк, В.Г. Цирельсон. – М. : Изд. центр МОРФ, 1999. – 45 с.
2. Киричок Л.Т. Комбіновані фітопрепарати – нове перспективне джерело фармакотерапії / Л.Т. Киричок, І.В. Трутаєв, Г.Ф. Федорін // Фармакологія 2001 – крок у майбутнє : [матеріали II Нац. з'їзду фармакол. України, Дніпропетровськ, 1–4 жовт. 2001 р.] – Дніпропетровськ, 2001. – С. 111.
3. Ларионов Л.П. Новая комбинация фармакологически активных веществ на гелевой основе для использования при инструментальных урологических вмешательствах / Л.П. Ларионов, В.Д. Бурда, В.Н. Журавлев и др. // Фармакология – практическому здравоохранению : [материалы III съезда фармакол. России.] – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1762.
4. Мамчур В.И. Фармакология церебропротекторов в виде фиксированных комбинаций / В.И. Мамчур, В.И. Жилюк, С.Н. Дронов и др. // Фармакология – практическому здравоохранению : [материалы III съезда фармакол. России.] – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 2. – С. 1847.
5. Небесна Т.Ю. Вивчення молекулярної структури та квантово-хімічних властивостей ацетилцистеїну / Т.Ю. Небесна, М.І. Загородний, А.С. Ягупова та ін. // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. – 2007. – № 1-2. – С. 19-23.
6. Небесна Т.Ю. Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів – атенололу, метопрололу, пропранололу / Т.Ю. Небесна, І.С. Чекман // Науковий вісник нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2006. – №4. – С. 79-86.
7. Подплетняя Е.А. Комбинированное применение индометацина и титотриазолина – возможность повышения хондробезопасности НПВС / Е.А. Подплетняя, И.А. Мазур, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Фармакология – практическому здравоохранению : [материалы III съезда фармакол. России]. – СПб., 2007. – Т. 7, ч. 2. – С. 1900.
8. Сирова Г.О. Квантово-фармакологічне обґрунтування потенціовальних протибольових властивостей кофеїну / Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева, І.С. Чекман, Т.Ю. Небесна // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 85-91.
9. Сирова Г.О. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей молекули карбамазепіну / Г.О. Сирова, Т.Ю. Небесна, Т.В. Звягінцева, І.С. Чекман // Фармакологія

- та лікарська токсикологія. – 2008. – №5–6. – С. 25-29.
10. Соловьев М.Е. Компьютерная химия / М.Е. Соловьев, М.М. Соловьев. – М. : Солон-пресс, 2005. – С. 175-185.
 11. Флениген М. Полуэмпирические методы расчета электронной структуры / М. Флениген, Э. Коморницки, Дж. Мак-Ивер; под ред. Дж. Сигала. – М. : Мир, 1980. – Т. 2. – С. 5-64.
 12. Чекман І.С. Квантово-хімічне дослідження кофеїну / І.С. Чекман, Т.Ю. Небесна, Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова // Актуальные вопросы теоретической и прикладной биофизики, физики и химии : [материалы VI Междунар. науч.-технич. конф.] – Севастополь, 2010. – Т. 1. – С. 174-176.
 13. Чекман І.С. Квантово-хімічні властивості карбамазепіну / І.С. Чекман, Т.В. Звягінцева, Т.Ю. Небесна, Г.О. Сирова // Актуальные вопросы биологической физики и химии : [материалы VII Междунар. науч.-технич. конф.] – Севастополь, 2011. – С. 310-312.
 14. Чекман І.С. Методологічне обґрунтування використання квантово-фармакологічних показників для визначення фармакокінетичних властивостей лікарських засобів: [метод. рекомендації] / І.С. Чекман, Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова, Т.Ю. Небесна. – К., 2011. 12 с.
 15. Sadym A.V. Internet-system for prediction of biological activity spectra of chemical substances / A.V. Sadym, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov // Chim.-Pharm. J. – 2002. – Vol. 36, № 10. – P. 21-26.

УДК 615.011.4

И.С. Чекман, Т.В. Звягинцева, А.О. Сырочая, Т.Ю. Небесная, А.Л. Загайко
УСТАНОВЛЕНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ОСНОВ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ КОМПОНЕНТОВ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ

С помощью квантово-химических расчетов установлено, что карбамазепин, кофеин и 2,4-дихлорбензойная кислота между собой не взаимодействуют. В биологических жидкостях компоненты смеси транспортируются отдельно: 2,4-дихлорбензойная кислота и кофеин – в растворенном состоянии, а карбамазепин – в комплексе с сывороточным альбумином. Компоненты смеси не конкурируют друг с другом за связывание с кофеином, не снижают биодоступность друг друга.

Ключевые слова: квантово-химические основы; фармакокинетика; кофеин; карбамазепин; 2,4-дихлорбензойная кислота.

UDC: 615.011.4

I.S. Chekman, T.V. Zviaginzeva, A.O. Syrovaya, T.U. Nebesnaya, A.L. Zagaiko
DETERMINATION OF QUANTUM-CHEMICAL FUNDAMENTALS OF PHARMACOKINETIC
PROPERTIES OF A NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Quantum-chemical calculations have shown that carbamazepine, caffeine, and 2,4-dichlorobenzoic acid do not interact, components of the mixture are transported separately in biological liquids: 2,4-dichlorobenzoic acid and caffeine are transported in the dissolved state, and carbamazepine is transported in the complex with the serum albumin. Components of the mixture are not in competition for the bonding with caffeine and do not decrease the bioavailability of each other.

Key words: quantum-chemical fundamentals, pharmacokinetics, caffeine, carbamazepine, 2,4-dichlorobenzoic acid.

Адреса для листування:
 Харків, 61022, пр. Леніна, 4, ХНМУ,
 кафедра медичної та біологічної
 біоорганічної хімії
 Тел. (057) 707-37-77.
 E-mail: annasirova@rambler.ru

Надійшла до редакції:
 28.11.2011

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-08-092

А.О. Тюпка, А.Л. Загайко, Н.М. Кононенко

Національний фармацевтичний університет

ВПЛИВ НАНОЕМУЛЬСІЇ ЛІПОСОМ З ПОЛІФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДНОГО НАСІННЯ НА СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ЇЇ ВИРАЗКОВОМУ УРАЖЕННІ

Наноемульсія ліпосом з поліфенолами виноградного насіння при виразковій хворобі шлунка сприяє процесам регенерації білків та ліпідів в клітинах слизової оболонки шлунка, що призводить до відновлення структурно-функціонального стану слизової оболонки.

Ключові слова: ліпосоми, антиоксиданти; виразкова хвороба шлунка

ВСТУП

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки — найбільш розповсюджені захворювання внутрішніх органів, які за даними світової статистики розповсюджені приблизно у 10% дорослого населення. За даними Центра медичної статистики України захворюваність на виразкову хворобу в Україні за останні 10 років збільшилася на 38,4% [8].

Висока захворюваність, часті рецидиви, тривала непрацездатність хворих, внаслідок чого виникають значні економічні втрати, все це дозволяє віднести проблему виразкової хвороби до числа найбільш актуальних у сучасній медицині [9].

Створення лікарських препаратів на основі наночастинок є одним з перспективних напрямків сучасної нанобіотехнології. Наночастинки мають ряд безперечних переваг: захищають клітини організму від токсичної дії лікарських речовин; пролонгують дію введеного в організм лікарського препарату; захищають лікарські речовини від деградації; сприяють прояву спрямованої специфічності за рахунок селективного проникнення з крові в тканини, що приводить до виборчої їх концентрації в зоні осередку ураження; змінюють фармакокінетику лікарських препаратів, підвищуючи їх фармакологічну ефективність; дозволяють створити водорозчинну форму ряду гідрофобних лікарських субстанцій, підвищуючи тим самим їх біодоступність [7].

Ліпосоми близькі до біологічних мембран за хімічним складом своєї структури, тому що головним компонентом мембран живих клітин є фосфоліпіди. Вони здатні відносно легко руйнуватися в організмі та вивільняти речовини, що знаходяться всередині. При цьому до моменту взаємодії з клітинами, ліпосоми захищають свій вміст від контакту з імунною системою, що може викликати подальше руйнування цієї речовини та/або стати причиною розвитку алергічних реакцій. Також вони допомагають довше зберегти високий рівень концентрації лікарських речовин у крові та клітинах. Таким чином, ліпосоми є одним з найбільш перспективних засобів у клініці для доставки екзогенних та ендогенних речовин до уражених клітин організму хворого [4].

Порушення фізико-хімічних і біохімічних процесів на рівні епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка (СОШ) відіграє провідну роль в ініціації виразки. Основними структурними компонентами клітин є білки та ліпіди, які виконують провідну роль у клітинному метаболізмі та відіграють першорядну роль у здійсненні рецепції, загальної регуляції внутрішньоклітинних процесів. В основі порушення структури клітин лежить складний комплекс взаємозв'язаних і взаємозумовлених процесів, що охоплюють як білкову, так і ліпідну фази. Зрозуміло, що зміна в'язкості ліпідів клітин визначає структурну лабільність білків. Тому дослідження білкового і ліпідного складу клітин СОШ є необхідним при виразковій хворобі шлунка [3].

Антиоксиданти позитивно впливають на обмін речовин та регенеративні процеси, ней-

тралізують активацію процесів перекисного окиснення ліпідів та відновлюють структурний склад мембран [1, 2]. Значне місце серед великої кількості антиоксидантів займають фенольні сполуки – природні синергісти аскорбінової кислоти, широко представлені в рослинному світі. В літературних джерелах є численні повідомлення про антиоксидантні властивості виноградно-го насіння та застосування цього біооксиданта при різних захворюваннях [6]. Нові горизонти в лікуванні багатьох захворювань, в тому числі і виразкової хвороби, відкриває один з напрямків нанобіотехнології у фармації – створення ліпосомальних форм препаратів. Ліпосомальні препарати мають більш пролонговану дію та менш токсичні. Крім того, використання ліпосомальних форм препаратів дозволяє знизити їх дозу, тому що вони менше піддаються ферментативному впливу та біодеструкції [11].

Таким чином, метою нашої роботи стало дослідження впливу антиоксиданта – наноемульсії ліпосом з поліфенолами виноградно-го насіння (НЛПВН) на загальний склад білків та ліпідів клітин СОШ при виразковій хворобі шлунка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведені на 30 нелінійних щурах-самцях масою 200 ± 10 г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі і вологості повітря. Усі маніпуляції на тваринах проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986). Щури були розподілені на три групи. Перша група тварин була інтактною. У щурів другої групи (контроль) відтворювали виразку шлунка за Окабе [12]. Тваринам третьої групи, починаючи з другої доби після моделювання виразки, починали вводити НЛПВН із розрахунку концентрації поліфенолів у дозі 90 мг/кг. Евтаназію шляхом передозування ефірного наркозу у всіх серіях експерименту проводили на 3 та 5 добу після початку дослідження. Отримання загальної фракції клітин СОШ проводили за методом [5]. Аналіз білкового складу клітин СОШ проводили за допомогою електрофорезу у 10% поліакриламідному гелі за методом Лемлі [10]. Ліпіди екстрагували хлороформ-метанольною сумішшю (2:1 за об'ємом). Для запобігання окиснення ліпідів у розчинники додавали антиоксидант іонол. Промиті та очищені від водорозчинних компонентів ліпідні екстракти зразків випарювали в атмосфері азоту, а потім розчиняли в 1 мл суміші хлороформ:метанол (1:1). Для вивчення

якісного і кількісного складу нейтральних та полярних ліпідів застосовували метод тонкошарової хроматографії. Ідентифікацію ліпідів здійснювали за допомогою стандартів і високоспецифічного для фосфоліпідів реактиву Васьковського-Костецького. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням *t*-критерію Ст'юдента. Достовірними вважували результати при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні білкового складу клітин СОШ тварин з виразками шлунка на 3 добу експерименту встановлено, що загальний склад білків змінювався порівняно з інтактними щурами. Так, спостерігалось зникнення фракцій білків з молекулярними масами 72, 89, 95 та 99 кДа. Ця ж картина зберігалась і на 5 добу дослідження.

Отримані результати свідчили про деградацію високомолекулярних білків у клітинах СОШ при виразці, що призводило до порушення регенераційної здатності слизової оболонки.

Після введення НЛПВН встановлено статистично достовірне відновлення білків з молекулярною масою 89, 95 та 99 кДа у загальній фракції клітин СОШ на 3 добу. При цьому білок з молекулярною масою 72 кДа не відновлювався. На відміну від експериментальної моделі виразки при введенні НЛПВН зникали молекулярні білки з масою 19 кДа, разом з цим виникала нова група білків з молекулярною масою 36 кДа. Подібна тенденція зберігалась і на 5 день досліджень. Утворення нової фракції білків при введенні НЛПВН, на нашу думку, пов'язано з включенням допоміжних механізмів, які прискорюють репаративну регенерацію клітин СОШ. Вірогідно, НЛПВН сприяє виникненню регуляторних стимулів, які викликають відкриття певних генів та відповідно синтез нових білків.

Основним структурним компонентом біомембран клітин є холестерол та фосфоліпіди. Холестерол контролює упакування та рухливість жирнокислотних ланцюгів у фосфоліпідах, а це визначає вибірку проникність мембран [4]. Ми провели комплексне вивчення ліпідного складу клітин СОШ: вмісту фракцій нейтральних ліпідів і фосфоліпідів у динаміці експериментальної виразки шлунка. Проведеними дослідженнями встановлено, що виразка викликає різнонаправлені зміни вмісту ліпідів, що підтверджує участь ліпідного обміну в розвитку метаболічних порушень при цій патології. Так, на 5 добу було встановлено зниження вмісту холестеролу в 1,6 рази та триацилгліцеролу в 2,8 рази (табл. 1). Введення щурам антиоксиданта – НЛПВН при-

водило до нормалізації вмісту холестеролу та підвищувало вміст триацилгліцеролу в 1,9 рази. Можна припустити, що нормалізація вмісту холестеролу під дією НЛПВН відбувається за рахунок його участі в біосинтетичних процесах цього ліпиду.

Таблиця 1

**ВМІСТ НЕЙТРАЛЬНИХ ЛІПІДІВ
(МКГ/МГ БІЛКА) У КЛІТИНАХ СОШ ЩУРІВ
ПРИ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА
НА 5 ДОБУ ЕКСПЕРИМЕНТУ (X±X; N=10)**

| Умови досліджу | Холестерол | Триацилгліцерол | Жирні кислоти |
|----------------------------------|------------|-----------------|---------------|
| Інтактні щури | 14,0±1,2 | 463±8,2 | 165±4,0 |
| Контроль (виразка без лікування) | 9,0±0,8* | 165±6,0* | 630±8,5* |
| Виразка + НЛПВН | 14,5±1,0** | 319±5,6**/** | 310±5,2**/** |

Примітки: * – p<0,05 по відношенню до інтакту; ** – p<0,05 по відношенню до контролю.

Дослідження фосфоліпідного складу клітин СОШ щурів на 5 добу експерименту показало зниження головних фракцій фосфоліпідів – фосфатиділінозиту (ФІ) і фосфатидилетаноламіну (ФЕА) в 2,5 рази, у цей же час вміст жирних кислот підвищувався в клітинах СОШ в 3,8 рази (табл. 2). Також у контролі було встановлено зростання вмісту лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) в клітинах СОШ в 1,9 рази, що обумовлено активацією процесів пероксидації ліпідів.

Таблиця 2

**ВМІСТ ФОСФОЛІПІДІВ (МКГ/МГ)
У КЛІТИНАХ СОШ ЩУРІВ ПРИ ВИРАЗЦІ
ШЛУНКА НА 5 ДОБУ
ЕКСПЕРИМЕНТУ (X±X; N=10)**

| Умови досліджу | ЛФХ | ФІ | ФЕА |
|----------------------------------|----------|-------------|-------------|
| Інтактні щури | 20±1,2 | 47±2,3 | 69±2,5 |
| Контроль (виразка без лікування) | 37±1,8* | 19±0,8* | 28±1,3* |
| Виразка + НЛПВН | 22±1,0** | 29±1,5**/** | 52±1,0**/** |

Примітки: * – p<0,05 по відношенню до інтакту; ** – p<0,05 по відношенню до контролю.

Введення антиоксиданта приводило до зниження вмісту жирних кислот у 2 рази та зростання вмісту ФІ і ФЕА в 1,5 і 1,9 рази відповідно. Під впливом НЛПВН знижувався вміст ЛФХ в 1,7 рази, що підтверджує його антиоксидантні властивості.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що НЛПВН при виразковій хворобі шлунка сприяє утворенню нової фракції білків з молекулярною масою 36 кДа та приводить до нормалізації ліпідного складу клітин СОШ. Це супроводжується відновленням структурно-функціонального стану слизової оболонки.

ВИСНОВКИ

НЛПВН при виразковій хворобі шлунка сприяє процесам регенерації білків та ліпідів у клітинах слизової оболонки шлунка, що приводить до відновлення її структурно-функціонального стану.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. <http://03ua.info/index.php?c=34>
2. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/Gastroenterology.patient/1781/>
3. Шахмаев А.А. Липосомальные наночастицы как носители лекарственных препаратов / [А.А. Шахмаев, И.В. Волчик, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец] // Фармаком. – 2011. – № 3. – С. 88-95.
4. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов — М.: 2010. – 241 с.
5. 5. Калинин А.В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению //Фарматека. – 2002. – № 9. – С. 64-66.
6. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Зборовская, М.В. Банникова // Вестник Рос. АМН – 1995. – № 6. – С. 53-60.
7. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Ч. 2 / Под ред. Ю.А. Зозули – К.: Черныбыльинтер-информ, 1997. – 220 с.
8. Харченко В.В. Природні біооксиданти та печінка / В.В. Харченко// Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №6 (38). – С. 79-85.
9. Mozafari M.R. Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology / M.R. Mozafari, C. Johnson, S. Hatziantoniou et al. // Journal of Liposome Research. – 2008. – Vol. 18, № 4, P. 309-327.
10. Okabe S. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcer in rats / S. Okabe, J.L.A. Roth, C.J. Pfeiffer// Digestive Diseases. – 1971. – Vol. 16, № 3. – P. 277-284.
11. Таиров М.М. Клеточная локализация аденилатциклаза, стимулируемых гистамином в слизистой оболочке желудка крыс и их роль в регуляции желудочной секреции / М.М. Та-

иров, Р.И. Берсимбаев, С.В. Аргутинская // Биохимия. – 1983. – Т. 48, № 6. – С. 1035-1041.
12. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacterio-

phage T 4 / U.K. Laemmli// Nature. – 1970. – Vol. 227. – P. 680-685.

УДК 616.33/.342-002.44-005.1-08-092

А.А. Тюпка, А.Л. Загайко, Н.Н. Кононенко

ВЛИЯНИЕ НАНОЭМУЛЬСИИ ЛИПОСОМ С ПОЛИФЕНОЛАМИ ВИНОГРАДНЫХ СЕМЯН НА СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЕЁ ЯЗВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ

Наноэмульсия липосом с полифенолами виноградных семян при язвенной болезни желудка способствует процессам регенерации белков и липидов в клетках слизистой оболочки желудка, что приводит к восстановлению структурно-функционального состояния слизистой оболочки.

Ключевые слова: липосомы; антиоксиданты; язвенная болезнь желудка

UDC 616.33/.342-002.44-005.1-08-092

A.A. Tyupka, A.L. Zagayko, N.M. Kononenko

INFLUENCE OF THE NANOEMULSION OF LIPOSOMES WITH POLYPHENOLS OF GRAPE SEEDS ON THE STRUCTURAL COMPONENTS OF CELLS OF A GASTRIC MUCOSA BY IT'S ULCERATION

Nanoemulsion of liposomes with polyphenols of grape seeds in gastric ulcer promotes regeneration processes of proteins and lipids in the cells of the gastric mucosa, whah leads to the restoration of structural and functional state of the mucous membrane.

Key words: liposomes; antioxidants; gastric ulcer

Адреса для листування:
Харків, 61022, вул. Мельникова, 12,
НФАУ, кафедра паталогічної фізіології
Тел. (057) 706-30-66.
E-mail:patology@ukrfa.ua

Надійшла до редакції:
22.12.2011

УДК 615.272.4:615.451.4: 638.135:616-003.9

О.В. ТКАЧОВА

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ ТА МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЇ МАЗІ «ПРОЛІДОКСИД»

Вивчена репаративна і місцевоанестезуюча активність комбінованої мазі «Пролідоксид». У ході досліджень доведено, що репаративна активність мазі «Пролідоксид» у 2 рази перевищила активність мазі «Вундехіл». Більш виражена репаративна дія препарату підтверджена вірогідним збільшенням рівня показників загального білка, ДНК і РНК. При вивченні місцевоанестезуючої активності встановлено, що за тривалістю, силою і глибиною анестезії активність мазі «Пролідоксид» вірогідно перевищила активність мазі «Левосин». Отримані результати дозволяють прогнозувати доцільність застосування мазі «Пролідоксид» у лікуванні ран з метою зменшення відчуття болю.

Ключові слова: дослідження; мазь; прополіс; ранозагоювальна дія.

ВСТУП

Загоєння ран на гнійно-некротичній фазі супроводжується запаленням, утворенням гнійного ексудату та виразною больовою чутливістю уражених тканин, що потребує поряд з хірургічними методами лікування місцевого застосування мазей, які сприяють очищенню рани від некротичних мас, проявляють антимікробну, знеболювальну, протизапальну дію та створюють оптимальні умови для перебігу репаративних процесів [2]. У період між гнійно-некротичною фазою і фазою грануляції, в одних клітинах проходять репаративні процеси, а в інших продовжується процес запалення з утворенням гнійного ексудату. На цьому етапі мазі повинні поряд з антибактеріальною дією проявляти меншу, ніж на I-й фазі осмотичну дію та виразну репаративну дію, що сприяло б очищенню рани і стимулювало її загоєння.

На теперішній час на фармацевтичному ринку України для місцевої медикаментозної терапії гнійних ран здебільшого представлені мазі (70%), які в основному містять антибактеріальні компоненти синтетичного походження. Головний недолік цих препаратів як лікарських засобів для місцевого лікування ран і опіків пов'язаний з виникненням у процесі лікування резистентності до антибіотиків і появою великої кількості госпітальних штамів бактерій.

В даному аспекті актуальним є створення нових лікарських препаратів на основі субстанцій природного походження, що чинять достатню антимікробну і протизапальну дію та мають високий показник безпечності.

Значний інтерес для практичної медицини представляють препарати на основі продуктів бджільництва, зокрема прополісу. Це пов'язано з високою терапевтичною активністю прополісу, що практично не проявляє побічної дії, має широкий спектр антимікробної активності і не викликає появи стійких штамів мікроорганізмів. Вітчизняною промисловістю випускається фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), який містить значну кількість фенольних сполук (близько 80%) і має високу антимікробну, протизапальну та репаративну активність. Широкий спектр фармакологічної дії ФГПП та недостатня кількість вітчизняних комбінованих препаратів, що проявляють різноспрямовану лікувальну дію на рановий процес, стали передумовою для розробки вченими НФаУ мазі «Пролідоксид», яка що містить два діючі компоненти: ФГПП (5%) і лідокаїн (5%). Метою даної роботи стало дослідження репаративної та місцевоанестезуючої дії мазі «Пролідоксид».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Репаративну дію мазі «Пролідоксид» вивчали на моделі лінійної різаної рани, яку відтворювали в асептичних умовах [5] на 18 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою

тіла 170-220 г. Тваринам під барбаміловим наркозом (0,8 мл 1% водного розчину барбамілу на 100 г маси тварини) на попередньо депільованій міжлопатковій ділянці ножицями робили розтин довжиною 5,0 см. На відстані 1,0 см один від одного накладали вузлуваті шви та обробляли розрізану та ушиту рану 5% розчином йоду. Тварин розділили на три групи по 6 тварин: 1-ша – позитивний контроль (ПК), тобто неліковані тварини з відтвореною патологією; 2-га група – тварини, у яких на тлі патології застосовували мазь «Пролідоксид». Тварин 3-ї групи лікували маззю «Вундехіл», що є аналогом за лікарською формою, фармакологічною дією і показаннями до застосування. Лікування розпочинали через 24 години після моделювання рани і впродовж наступних 5 днів. Мазі наносили на поверхню різаної рани в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см², яка повністю всмоктується в шкіру та достатньо її зволожує. На ранотензіометрі проводили випробування міцності рубця. Для цього один край шва закріплювали в стаціонарному затискувачі, а другий – у затискувачі з вантажем. Рівномірно підвищуючи навантаження, відзначали масу, при якій шов розходився. Міцність рубця в дослідній та контрольній групах відповідала масі, необхідній для розриву рубця. Репаративну активність розраховували за формулою (1):

$$PA = \frac{(DM_d - DM_k) \times 100\%}{DM_k} \quad (1)$$

де: PA – репаративна активність;

M_d – навантаження, при якому розходився шов у щурів дослідної групи, г;

M_k – навантаження, при якому розходився шов у щурів групи ПК, г.

Через те, що одним із визначальних факторів швидкості репаративної регенерації є білковий обмін, було проведено визначення вмісту загального білка в сироватці крові за біуретовою реакцією [3] і концентрації РНК та ДНК в гомогенаті шкіри щурів спектрофотометричним методом за реакцією з хлорною кислотою (Спирін А.С., 1958). Отримані результати порівнювали з групою інтактного контролю (n=6). Визначення нуклеїнових кислот у гомогенаті шкірних ран обумовлено тим, що препарати для місцевого лікування ран виявляють лікувальну дію перш за все на місці ушкодження за рахунок стимуляції регенеративних процесів.

Місцевоанестезуючу дію мазі «Пролідоксид» та препарату порівняння вивчали на 12 кролях за методом Реньє, який базується на визначенні чутливості рогівки ока кроля до дії механічного

подразника [6]. Як препарат порівняння використовували аналог за лікарською формою, фармакологічною дією та показаннями до застосування – мазь «Левосин». До складу комбінованої мазі «Левосин» входить місцевий анестетик тримекаїн, до того ж мазь «Левосин», як і досліджуваний препарат, має поліетиленоксидну основу, виявляє антимікробну, протизапальну, репаративну і знеболюючу дію та використовується для місцевого лікування гнійно-запальних процесів шкіри.

Перед дослідом кроликам підстригали вії і перевіряли роговичний рефлекс, потім в кон'юнктивальний мішок ока тварин за допомогою шприца (без голки) вводили по 0,1 г мазі і каліброваним волоском подразнювали роговицю ока з частотою 100 разів/хв починаючи з 8-ї хвилини. Про місцевоанестезуючу дію судили за показниками: час настання, загальна тривалість та глибина анестезії. Глибину і силу анестезії оцінювали за індексом Реньє (повної тривалості анестезії рогівки ока). Індекс Реньє розраховували шляхом підсумовування кількості подразнень на око кролика при 13 вимірах (на 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 15, 50, 55 і 60-й хвилини), проведених протягом години. Відсутність роговичного рефлексу при сотому дотику умовно приймали за повну анестезію.

Отримані результати досліджень обробляли статистично, використовуючи критерій Ньюмена-Кейлса і стандартний пакет статистичних програм Statistica 4.3. При застосуванні методів математичної статистики був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення репаративної дії мазей показали, що за показником міцності рубця всі досліджувані препарати вірогідно перевищили позитивний контроль (табл. 1).

Загоєння ран на цій моделі відбувалося досить швидко шляхом первинного натягування. Оскільки краї лінійної рани зближені один до одного, то на 6-й день дослідження рани у тварин були епітелізовані та зарубцьовані. Мазь «Вундехіл» за показником тензіометрії (668,33±24,83) вірогідно поступалася мазі «Пролідоксид» та в 2 рази поступалася за репаративною активністю.

Результати дослідження білкового обміну показали здатність препаратів активізувати репаративні процеси на внутрішньоклітинному рівні, що підтвердилося вірогідним підвищенням показників загального білка порівняно з тваринами групи ПК та вірогідним збільшенням рівня РНК порівняно з даними інтактного контролю.

Таблиця 1

**РЕПАРАТИВНА АКТИВНІСТЬ МАЗЕЙ
В ДОЗАХ 20 МГ/СМ² НА МОДЕЛІ ЛІНІЙНОЇ РІЗАНОЇ РАНИ У ЩУРИВ, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), N=6**

| Групи тварин | Показник тензіометрії, г | РА, % | Загальний білок у сироватці крові, г/л | ДНК у гомогенаті шкірної рани, мкг/мл | РНК у гомогенаті шкірної рани, мкг/мл |
|---------------------|--------------------------|-------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Інтактний контроль | – | – | 70,85±2,25 | 21,69±1,55 | 28,77±2,80 |
| Позитивний контроль | 471,67±38,69 | – | 60,44±3,14* | 17,27±3,01* | 34,31±1,29* |
| Мазь «Пролідоксид» | 873,33±28,05 **/** | 85 | 73,97±3,92** | 26,68±5,23*/**/** | 42,50±3,51 */**/** |
| Мазь «Вундехіл» | 668,33±24,83** | 42 | 70,35±5,32** | 19,85±1,82 | 36,71±1,34* |

Примітки: 1. * – відмінності вірогідні щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності вірогідні щодо позитивного контролю, $p < 0,05$;
3. *** – відмінності вірогідні щодо мазі «Вундехіл», $p < 0,05$.

Мазь «Пролідоксид» порівняно з маззю «Вундехіл» виявила більш активний вплив на репаративні процеси, про що свідчило вірогідне збільшення рівнів РНК і ДНК по відношенню до інтактного і позитивного контролів та до показників препарату порівняння. Репаративну активність мазі «Пролідоксид», насамперед, забезпечили фенольні сполуки (флавоної – апігенін, лютеолін і флаванолі – кверцетин, кемферол), які беруть участь у різноманітних метаболічних процесах, стимулюють синтез білка, покращують місцеве кровопостачання. Поліфенолі – виражені антиоксиданти [8, 10], здатні перехоплювати вільні радикали [9, 12, 14], утворювати хелато-комплекси з реакційно здатними іонами, гальмувати активність радикалгенеруючих ферментів і, таким чином, захищати ліпіди, нуклеїнові кислоти та інші складові клітин від окиснення і руйнування [7]. Фенольні сполуки стимулюють репаративні процеси, впливаючи в основному на макрофагальну ланку запально-репаративної реакції [1]. При цьому посилюється хемотаксис у рану макрофагів, проліферація і диференціювання фібробластів, відновлюються порушені міжклітинні утворення, що впливає на прискорення епітелізації тканин.

Результати дослідження місцевоанестезуючої дії мазі «Пролідоксид» на слизову оболонку ока кролів представлені в табл. 2. Згідно з отриманими результатами місцевоанестезуюча дія під впливом обох препаратів наступала майже одночасно між 9 та 10 хвилинами. Але втрата чутливості при введенні мазі «Пролідоксид» була в 2,5 рази вище, ніж при введенні мазі «Левосин». Високі значення індексу Реньє, тривалість повної і загальної анестезії для досліджуваної мазі свідчать не тільки про синергізм дії анестетика лідокаїну і ФГПП в мазі «Пролідоксид», а й про пролонгування анестезуючого

ефекту. Більш тривалий ефект досліджуваної мазі в порівнянні з маззю «Левосин», ймовірно, обумовлений більшим вмістом у ній анестетика лідокаїну (5% у мазі «Пролідоксид» проти 3% тримекаїну в мазі «Левосин»), а також знеболюючим впливом ФГПП, що за даними різних дослідників проявляє анальгезуючу дію на слизові оболонки і шкіру, знижує біль у вражених тканинах [4, 11, 13].

Таблиця 2

**ВПЛИВ МАЗЕЙ «ПРОЛІДОКСИД»
І «ЛЕВОСИН» У ДОЗАХ 20 МГ/
СМ² НА МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧУ
ДІЮ У КРОЛІВ, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$), N=6**

| Препарати | Час настання анестезії, хв | Тривалість анестезії, хв | Глибина анестезії (індекс Реньє) |
|--------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Мазь «Пролідоксид» | 9,68±0,24 | 40,3±1,9* | 721,67±27,87* |
| Мазь «Левосин» | 9,94±0,49 | 16,0±1,9 | 461,67±24,83 |

Примітка: * – відмінності вірогідні щодо препарату порівняння мазі «Левосин», $p < 0,05$.

ВИСНОВКИ

На моделі лінійної різаної рани репаративна активність мазі «Пролідоксид» у 2 рази перевищила активність препарату порівняння мазі «Вундехіл». Більший стимулювальний вплив мазі «Пролідоксид» підтвердився вірогідним щодо групи позитивного контролю збільшенням рівнів загального білка, ДНК і РНК, а також збільшенням рівня РНК і ДНК по відношенню до показників мазі «Вундехіл».

Місцевоанестезуюча дія мазі «Пролідоксид» за тривалістю, силою та глибиною вірогідно перевищила дію препарату порівняння – мазі «Левосин».

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Берченко Г.Н. Роль макрофагов в процесі заживлення ран // В кн.: Теоретические вопросы травматологии и ортопедии. – М., 1990. – С. 19-32.
2. Бутко Я.О. Вивчення місцевоанестезуючої та місцевоподразнюючої дії нової комбінованої мазі з амікацином для лікування ран / Я.О.Бутко // Укр. біофармац. журн. – 2009. – Т. 1, №2. – С. 15-17.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – МН: Беларусь, 1982. – 366 с.
4. Котелевець Н.В. Експериментальне обґрунтування клінічного застосування нового препарату – «Феполен» на основі продуктів бджільництва, призначеного для лікування простатитів: автореф. дис. канд. біол. наук, 14.03.05 – Х., 2006. – 18 с.
5. Турицев С.Н. Методические подходы к изучению фармакологической регуляции процессов регенерации в эксперименте / С.Н.Турицев // Фармаком. – 1996. – № 4-5. – С. 25-36.
6. Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств: [метод. рекоменд.] / Под ред. В.И.Мамчура. – К., 2003. – 48 с.
7. Aitken R.J. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome / R.J. Aitken, Cs. Krausz // Reproduction. – 2001. – Vol.122, №4. – P. 497–506.
8. Cano A. Superoxide scavenging by polyphenols: effect of conjugation and dimerization / A. Cano, M.B. Arnao, G. Williamson, M.T. Garcia-Conesa // Redox Rep. – 2002. – №7. – P. 379-383.
9. Choi Y.M. Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea / Y.M. Choi, D.O. Noh, S.Y. Cho, H.J. Suh, // LWT - Food Sci. and Technol. – 2006. – Vol. 39, Issue 7. – P. 756-761.
10. Gabrielska J. Antioxidative effect of kaempferol and its equimolar mixture with phenyltin compounds on UV-irradiated liposome membranes / J. Gabrielska, M. Soczyńska-Kordala, S. Przystalski // J. Agric. Food Chem. – 2005. – Vol. 53, №1. – P. 76–83.
11. Havsteen B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids / B.H.Havsteen // Pharmacol. and Therapeutics. – 2002. – Vol. 96. – №2-3. – P. 67-202.
12. Isla M.I. Antioxidant activity of Argentine propolis extracts / M.I. Isla, M.I. Nieva Moreno, A.R. Sampietro et al.] // J. of Ethnopharmacol. – 2001. – Vol. 76, Issue 2. – P. 165-170.
13. Bulgarian propolis induces analgesic and anti-inflammatory effects in mice and inhibits in vitro contraction of airway smooth muscle / [N.Paulino, A.P.Dantas, V.Bankova, D.T.Longhi et al.] // J.Pharmacol.Sci. – 2003. – Vol.93, № 3. – P.307-313.
14. Teixeira S. Structure-property studies on the antioxidant activity of flavonoids present in diet / [S.Teixeira, C.Siquet, C. Alves, I. Boal [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2005. – Vol. 39, №8. – P.1099-1108.

УДК 615.272.4:615.451.4: 638.135:616-003.9

О.В.Ткачева

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕПАРАТИВНОГО И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО
ДЕЙСТВИЯ МАЗИ «ПРОЛИДОКСИД»**

Изучена репаративная и местноанестезирующая активность комбинированной мази «Пролидоксид». В ходе исследований доказано, что репаративная активность мази «Пролидоксид» в 2 раза превысила активность мази «Вундехил». Более выраженное репаративное действие препарата подтверждено достоверным увеличением уровня показателей общего белка, ДНК и РНК.

При изучении местноанестезирующей активности установлено, что по продолжительности, силе и глубине анестезии активность мази «Пролидоксид» достоверно превысила активность мази «Левосин». Полученные результаты позволяют прогнозировать целесообразность применения мази «Пролидоксид» в лечении ран с целью уменьшения ощущения боли.

Ключевые слова: исследование; мазь; прополис; репаративное действие

UDC 615.272.4:615.451.4: 638.135:616-003.9

O.V. Tkachova

**RESEARCH OF REPARATIVE AND OF TOPICAL ANESTHESIA
EFFECT OF OINTMENT «PROLIDOXYD»**

Reparative and topical anesthesia activity of combined-ointment "Prolidoxyd". Research proved that the reparative activity of ointments "Prolidoxyd" to 2 times higher than the activity of the ointment "Wundahyl" has been studied. A more stronger reparative effect of the drug is confirmed by significant increase of the level of total protein, ribonucleic acid and deoxyribonucleic acid.

During research of local anesthetic activity it has been that the duration, strength and depth of anesthesia activity of the ointment "Prolidoxyd" significantly exceeded the activity of the ointment "Levosin." The results obtained allow to predict the feasibility of use of the ointment "Prolidoxyd" in the treatment of wounds with the aim of reduction sensation of pain.

Key words: study's; ointment; propolis; reparative actions.

Адреса для листування:
Харків, 61022, вул. Мельникова, 12,
НФАУ, кафедра фармакоекономіки
Тел. (057) 752-03-47.
E-mail:tkachova@gmail.com

Надійшла до редакції:
19.12.2011

УДК: 615.322:582.579.2

Н.А. Хохлова, Н.В. Деркач, О.А. Затыльников, В.Н. Ковалев, В.А. Волковой
Національний фармацевтичний університет

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ IRIS PSEUDOCARUS

Приведены результаты экспериментального изучения диуретической активности и острой токсичности сухого гидрофильного экстракта Iris Pseudocarus. Анализ экспериментальных данных показал, что исследуемый сухой гидрофильный экстракт листьев ириса болотного проявляет выраженную диуретическую активность, которая превышает активность растительного препарата сравнения ортосифона, но уступает по активности синтетическому препарату сравнения фуросемиду. Проведенные токсикологические исследования сухого гидрофильного экстракта листьев ириса болотного на двух видах животных позволили установить отсутствие токсикологического влияния на организм животных и отнести их к классу практически нетоксичных веществ. Субстанция сухого гидрофильного экстракта Iris Pseudocarus является перспективной для дальнейшего изучения с целью создания на его основе новых лекарственных средств.

Ключові слова: сухой гидрофильный экстракт листьев ириса, диуретическая активность, острая токсичность.

ВСТУПЛЕНИЕ

Анализ литературы позволил установить, что лекарственные препараты растительного происхождения оказывают разностороннее действие [3, 7, 10]. Расширение ассортимента и поиск наиболее эффективных лекарственных препаратов из растительного сырья – одно из основных направлений развития современной фармации [3, 5, 8]. В народной медицине широко используются различные виды касатика (*Iris*). В Индии корневище употребляют как вяжущее, слабительное и мочегонное средство. В европейских странах – как потогонное, отхаркивающее и слабительное. В России отвар из корневищ принимают при лечении бронхита. Размолотое сухое корневище используют при изготовлении различных лекарств [3, 7, 12]. Петербургскими фармакологами создан и апробирован уникальный препарат лечебно-профилактического действия «Витонк», основу которого составляет экстракт надземной части касатика молочно-белого (*Iris lactea Pall*). Это растение содержит соединения, которые активизируют кроветворение, обладают противовоспалительными, антигипоксическими и иммуностимулирующими свойствами, повышают

устойчивость организма к инфекциям [10]. В Украине ирис не используется в официальной медицинской практике. Отдельные виды этого растения используются в сборе по прописи Здренко. Результаты исследований проведенных нами ранее свидетельствуют о наличии фармакологической активности экстрактов *Iris Pseudocarus*, в частности установлен анаболический и адаптационный эффекты [15].

Поэтому целью работы стало дальнейшее изучение фармакологической активности экстрактов *Iris Pseudocarus*, а именно: определение диуретической активности и острой токсичности экстрактов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач в качестве объекта исследования были взяты сухие гидрофильные экстракты *Iris Pseudocarus*.

Уникальный фитохимический состав сухих гидрофильных экстрактов *Iris Pseudocarus* включает в себя 19 соединений полифенольной природы, что обеспечивает разнообразие терапевтических эффектов [3, 5,].

Диуретическая активность сухого гидрофильного экстракта листьев ириса болотного была изучена на крысах обоего пола массой 180-250 г по методу Берхина Е.Б [1, 2]. Для изучения исследуемых экстрактов на функцию почек в каждой серии было использовано по 6 крыс.

© Н.А. Хохлова, Н.В. Деркач, О.А. Затыльников, В.Н. Ковалев, В.А. Волковой, 2012

Животных содержали на пищевом рационе виария [4]. Экстракты вводили внутривентрикулярно в виде водных растворов в дозах 25, 40, 150 мг/кг массы животного. Препаратами сравнения были взяты синтетический диуретик фуросемид в дозе 10 мг/кг и препарат растительного происхождения ортосифон в дозе 40 мг/кг. Водная нагрузка составила 3% от массы животного. После введения веществ животных помещали в «обменные клетки» и через 4 часа регистрировали диурез. Действие исследуемых соединений на диурез оценивали в сравнении с показателями животных контрольной группы. Активность диуреза рассчитывали по формуле:

$$A = 100 - \frac{D_{\text{опыт}}}{D_{\text{контр}}} \times 100, \text{ где}$$

A – активность диуреза в опыте с исследуемым веществом, %;

D_o – диурез в опыте с исследуемым веществом, мл;

D_k – диурез в контрольном опыте, мл.

Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ СУХИХ ГИДРОФИЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ИРИСА БОЛОТНОГО НА ВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК (M±M, N=36)

| Условия опыта | Доза, мг/кг | Количество мочи | Диуретическая активность, % |
|---|-------------|-----------------|-----------------------------|
| Контроль | | 2,6±0,2 | 100 |
| Сухой гидрофильный экстракт листьев ириса | 25 | 4,2±0,3*/** | 161,5 |
| | 40 | 4,3±0,2*/** | 165 |
| | 150 | 4,15±0,2* | 159,6 |
| Фуросемид | 10 | 5,13±0,5*/** | 197,3 |
| Ортосифон | 40 | 3,9±0,3* | 150 |

Примечание: * – P < 0,05 по отношению к контролю; ** – P < 0,05 по отношению к ортосифону

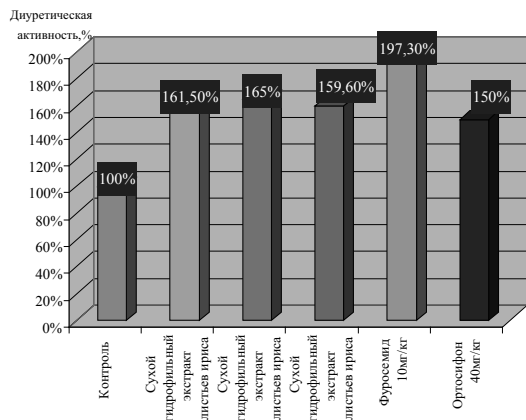


Рис. Результаты проведенного эксперимента

Одним из важнейших этапов доклинического изучения лекарственных средств – это исследование токсикологических свойств. Перспективные фармацевтические препараты должны иметь не только выраженный фармакологический эффект, но и быть безопасным для здоровья человека [14].

Количественным показателем острой токсичности исследуемой субстанции является определение ЛД50 предназначенного для перорального введения [11, 14].

Острую токсичность сухих гидрофильных экстрактов ириса болотного изучали по методу Т.В.Пастушенко [11] при внутривентрикулярном введении на двух видах животных: половозрелых крысах массой 180-230 г и мышах обоего пола массой 19,0-21,0 г. в течение 14 дней. Использование животных разных видов дает возможность определить видовую чувствительность к исследуемой субстанции и экстраполировать полученные данные на человека. Выбор доз проводили согласно Методических рекомендаций ФК при внутривентрикулярном введении в диапазоне 500-2500 мг/кг мышам и 5000-1000 мг/кг крысам [14].

Результаты экспериментов представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУХОГО ГИДРОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ИРИСА БОЛОТНОГО НА МЫШАХ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

| Доза, мг/кг | Смертность животных/количество животных |
|-------------|---|
| 500 | 0/4 |
| 1000 | 0/4 |
| 1500 | 0/4 |
| 2000 | 0/4 |
| 2500 | 0/4 |

Таблица 3

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУХОГО ГИДРОФИЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ИРИСА БОЛОТНОГО НА КРЫСАХ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

| Доза, мг/кг | Смертность животных/количество животных |
|-------------|---|
| 5000 | 0/4 |
| 6000 | 0/4 |
| 9500 | 0/4 |
| 10500 | 0/4 |
| 15000 | 0/4 |

Анализируя полученные данные табл. 1 видно, что исследуемый сухой гидрофильный экстракт листьев ириса болотного в дозах 25 мг/кг,

40 мг/кг, 150 мг/кг проявляет выраженную диуретическую активность – 61,5, 59,6, 59,6%, соответственно. Активность экстракта ириса превышает активность растительного препарата сравнения ортосифона на 10-15,5%, но уступает по активности синтетическому препарату сравнения фуросемиду.

Таким образом, мочегонное действие сухого гидрофильного экстракта листьев ириса болотного, возможно, обусловлено наличием в нем флавоноидов разных групп (в данном случае, большое количество гидроксикоричных кислот). По степени этого действия флавоноиды уступают синтетическим салуретикам, но оно выражено, не дает свойственных последним осложнений, не изменяет кислотно-основной баланс, не приводит к дефициту калия и сопровождается увеличенным выведением не только воды, но и азотистых шлаков [6, 9, 13,].

Токсичность: Китайские ученые Han YL, Huang SZ, Gu JG, Qiu S и Chen JM занимались изучением токсичности Ириса L. и содержания в нем свинца (Pb). Было выяснено, что в стенках клеток, расположенных в верхней части корня ириса содержится 10 mmol l(-1) Pb (свинца). При изучении фармакокинетических особенностей этих соединений было установлено, что они практически нетоксичны.

Как видно из таблицы 2 ни одна из исследуемых доз не вызвала гибели животных на протяжении всего эксперимента. Для подтверждения этих результатов были проведены исследования на нелинейных крысах при внутрижелудочном однократном введении.

Как видно из таблицы 3 полученные данные свидетельствуют о том, что однократное введение исследуемых экстрактов внутрижелудочно крысам не вызывало гибели животных.

Результаты исследований свидетельствуют об отсутствии токсического влияния сухих гидрофильных экстрактов ириса болотного на состояние животных. Все животные – мыши и крысы на протяжении двух недель были активными, вегетативные показатели организма были в норме, гибели животных ни в одной группе не наблюдалось.

Таким образом, проведенные токсикологические исследования сухих гидрофильных экстрактов ириса болотного на двух видах животных позволили установить отсутствие токсикологического влияния на организм животных. Согласно классификации К.К.Сидорова исследуемые экстракты ириса относятся к классу практически нетоксичных веществ.

Экстракт ириса могут быть рекомендованы для создания лекарственных препаратов и БАД,

обладающих разнонаправленной фармакологической активностью, в данном случае – диуретической. Расширенное фармакологическое изучение экстрактов ириса является перспективным направлением, позволяющим разрабатывать новые препараты на их основе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Берхин Е.Б. Методы изучения новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим. фарм. журнал. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3-11.
2. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов // – Барнаул, 1972. –С. 83-87
3. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградов В.Н., Мартынов В.К. Практическая фитотерапия / Под ред. Т.А. Виноградова// – М.: Изд-во «ЭКСМО-Пресс»; С.-Пб.: «Валери СПД», 2001. – 640 с.
4. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк]. – К.: Вища освіта, 1983. – 383 с.
5. Лікарські рослини: [енциклопед. довід.] / За ред. А.М. Гродзинського. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.
6. Ланина Н.Е., Минина А., Пряхина Н.И., Мельникова Т.И. Оптимизация технологии настойки касатика молочного-белого и изучение специфической активности препарата. VI Междунар. съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». –С.-Пб., 2002. –С. 90-94.
7. Ланина Н.Е., К определению подлинности лекарственного растительного сырья травы касатика молочного-белого / Н.Е. Ланина, Н.И. Пряхина, Е.Е. Лесиовская, А. Минина // VI Междунар. съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». С.-Пб., 2002. – С. 66.
8. Литвинович Ж.В. Разработка технологии и анализ детских лекарственных форм на основе сухого экстракта касатика молочного-белого. / Ж.В. Литвинович // Сб. научных работ СПХФА «Молодая фармация». – 1998. – №1. – С. 82-85.
9. Михайлов И.В. Современные препараты из лекарственных растений: [справочник] / И.В.Михайлов. – М.: ООО «Изд. Астрель»; ООО «Издательство АСТ», 2003. – 319 с.

10. Мельникова, Т. И. Фармакологическое изучение суммарного экстракта касатика молочно-белого: автореф. дис... канд. биол. наук / Т.И. Мельникова. – С.-Пб, 1994. – 20 с.
11. Пастушенко Г.В. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Г.В. Пастушенко, Л.Б. Марушный, А.А. Жуков, Ю.А. Пилипенко // Гигиена и санитария. – 1995. – №6. – С. 46-48.
12. Пастушенков Л.В. Фармакологическое изучение экстракта касатика Состояние и перспективы развития фармации в Сибири и на Дальнем Востоке / Л.В. Пастушенков, Н.Ю. Фролова, Т.Н. Мельникова, и др. // – Томск, 1991. – С. 82-83..
13. Сивак К.В. Фармакологическое изучение ряда растительных нефропротекторов :экспериментальное исследование: автореф. дис... канд. биол. наук /В. К. Сивак. – С.-Пб., 2007. – 20 с.
14. Стефанов, О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації. – К.: Авіценна, 2001. – С. 8.
15. Хохлова Н.А. Влияние сухих гидрофильных экстрактов ириса на показатели белкового обмена / Н.А.Хохлова, Н.В. Деркач, О.А. Затильникова // Укр. біофарм. журн. – 2010 – № 3(8) — С. 45-47

УДК: 615.322:582.579.2

**Н.О. Хохлова, Н.В. Деркач, О.О. Затильникова, В.Н. Ковальов, В.А. Волковой
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ IRIS PSEUDOCARUS**

У роботі наведені результати експериментального вивчення діуретичної активності та гострої токсичності сухого гідрофільного екстракту IRIS PSEUDOCARUS. Аналіз експериментальних даних показав, що досліджуваний сухий гідрофільний екстракт листя ірису болотного проявляє виражену діуретичну активність, яка перевищує активність рослинного препарату порівняння ортосифона, але поступається за активністю синтетичному препарату порівняння фуросеміду. Проведені токсикологічні дослідження сухого гідрофільного екстракту листя ірису болотного на двох видах тварин дозволили встановити відсутність токсикологічного впливу на організм тварин і віднести їх до класу практично нетоксичних речовин. Субстанція сухого гідрофільного екстракту Iris Pseudocarus є перспективною для подальшого вивчення з метою створення на його основі нових лікарських засобів.

Ключові слова: сухий гідрофільний екстракт листя ірису; діуретична активність; гостра токсичність

UDC: 615.322:582.579.2

**N.A. Khokhlova, N.V. Derkach, O.A. Zatylnikova, V.N. Kovalev, V.A. Volkovoy
PHARMACOLOGICAL STUDY OF IRIS PSEUDOCARUS**

The results of experimental study of diuretic activity and acute toxicity of dry hydrophilic extract Iris Pseudocarus in work presents. Analysis of experimental data showed that the investigated dry hydrophilic leaf extract iris marsh showed pronounced diuretic activity that exceeds the activity of the herbal drug comparison ortosifon, but inferior to the activity of a synthetic drug comparison furosemide. Toxicological studies of dry hydrophilic leaf extract iris marsh on two species of animals have established the lack of toxicological effects on the body of animals and take them to the class of virtually non-toxic substances. Essence of dry hydrophilic extract IRIS PSEUDOCARUS is promising for further study in order to create on its basis of new drugs.

Key words: dry hydrophilic leaf extract of iris; diuretic activity; acute toxicity

Адреса для листування:
Харків, 61022, вул. Мельникова, 12,
НФАУ, кафедра біології,
фізіології та анатомії людини
Тел. (057) 733-17-58.

Надійшла до редакції:
21.11.2011

УДК 577.126:57.042

А.Л. ЗАГАЙКО, С.В. ЗАЙКА, О.А. КРАСИЛЬНИКОВА, І.В. СЕНЮК

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ ЛІПОТРОПНОЇ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ З НАСІННЯ ВИНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

Згідно з сучасними уявленнями, найбільш значущим метаболічним захворюванням печінки є стеатогепатит, у патогенезі якого – накопичення ліпідів у гепатоцитах і посилення процесів вільнорадикального окиснення. Для корекції цієї патології широко використовують гепатопротекторні препарати рослинного походження, які містять біофлавоноїди. В роботі вивчали дію поліфенольних екстрактів з насіння винограду на моделі хронічного ураження печінки з метою з'ясування їх ліпотропних властивостей. Показано, що досліджувані поліфенольні екстракти в умовах хронічного тетрахлорметанового гепатиту чинять виражену ліпотропну дію, яка проявилася зменшенням виразності жирового гепатозу, значним зменшенням проявів гіперліпідемії. Останнє свідчить про здатність поліфенольних комплексів винограду значно поліпшувати метаболічні процеси в печінці при тривалому застосуванні.

Ключові слова: поліфеноли; тетрахлоретан; фосфоліпіди; триацилгліцерини

ВСТУП

Печінка – головний орган метаболізму в організмі людини, що виконує більше 70 функцій. Згідно з сучасними уявленнями найбільш значущими метаболічними захворюваннями печінки поряд з алкогольними ураженнями є неалкогольний стеатоз і неалкогольний стеатогепатит, у патогенезі яких провідна роль належить накопиченню ліпідів у гепатоциті і посиленню процесів вільнорадикального окиснення з накопиченням продуктів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) і розвитком некрозів печінкових клітин [8, 10]. Одночасно відзначається змінами вмісту в плазмі крові ліпідів і ліпопротеїнів. Для лікування жирового переродження печінки використовуються гепатопротектори – група лікарських засобів природного (рослинного та тваринного) і синтетичного походження з різними механізмами дії, які підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних впливів, підсилюють знешкоджуючу функцію гепатоцитів, сприяють відновленню порушених функцій печінкових клітин [7]. Тому пошук нових гепатопротекторів є надзвичайно актуальною проблемою. Широкий спектр фармакологічних ефектів демонструють рослинні поліфеноли. Багатим джерелом рос-

линних поліфенолів є насіння винограду культурного. Для поліфенолів винограду показані антиоксидантна, мембраностабілізуюча, імуномодуюча, протизапальна активність [14]. Метою цієї роботи було вивчення ліпотропної активності поліфенольних екстрактів з насіння Винограду культурного сортів «Каберне» та «Ркацителі» та їх впливу на стан метаболізму ліпідів у печінці та сироватці крові щурів в умовах хронічного токсичного ураження печінки, спричиненого двомісячним введенням тетрахлорметану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти проводили на самцях щурів масою 180-220 г, що утримувалися на стандартному раціоні виварію. Хронічне ураження печінки у щурів моделювали шляхом підшкірного введення 50% олійного розчину тетрахлорметану в дозі 4 мл/кг 2 рази на тиждень протягом 60 діб [6].

Тварини були розділені на п'ять дослідних груп: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – на тлі тетрахлорметанового ураження печінки вводили референс-препарат «Метіонін» у дозі 2 г/кг, 4 група – поряд з тетрахлорметаном вводили поліфенольний екстракт «Ркацителі» в дозі 0,5мл/кг; 5 група – поряд з тетрахлорметаном вводили поліфенольний екстракт «Каберне». Досліджувані поліфенольні екстракти та препарат порівняння

© А.Л. Загайко, С.В. Зайка, О.А. Красильнікова, І.В. Сенюк, 2012

вводили щодоби протягом усього терміну введення отрути. Після закінчення експерименту тварин декапітували, збирали кров для отримання сироватки. Печінку перфузували охолодженим фізіологічним розчином. Гомогенат готували у співвідношенні 1 частина печінки : 3 частини 0,1 М Трис-НСІ буфера. У печінці та сироватці крові визначали вміст загальних ліпідів (ЗЛ), триацилгліцеринів (ТГ), вільних жирних кислот (ВЖК), холестерину (ХС) та загальний вміст фосфоліпідів (ЗФЛ) за допомогою стандартних наборів реактивів фірми «Seltiel» (Італія). Статистичну обробку даних проводили з використанням варіаційної статистики (ANOVA). $P < 0,05$ – статистично достовірні результати.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було встановлено, що в умовах хронічного ураження печінки спостерігається порушення обміну ліпідів як у самій печінці, так і у сироватці крові. Так, у тканині печінки зростає вміст загальних ліпідів на 52% за рахунок підвищення вмісту ТГ, ХС та деякого збільшення рівня ВЖК у клітинах печінки на 115, 83 та 67%, відповідно. При цьому спостерігається достовірне зменшення вмісту ЗФЛ у тканині печінки на 41%. Оскільки головним фосфоліпідом клітин печінки є фосфатидилхолін, який входить до складу плазматичної та внутрішньоклітинних мембран клітин, зниження вмісту фосфоліпідів може свідчити про ушкодження мембран, яке може призводити до порушення цілісності клітин та розвитку некротичних процесів. Ці припущення підтверджуються тим, що у сироватці крові в умовах хронічного введення тетрахлорметану значно, у 2-3 рази, підвищується активність ферментів-маркерів цитолізу гепатоцитів: аланінамінотрансферази, лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази [5]. Причиною зменшення рівня ЗФЛ може бути гальмування їх утворення за рахунок посилення синтезу ТГ, яке спостерігалось, або посилення їх гідролізу за участю фосфоліпаз [12, 13], про що свідчить підвищення вмісту ВЖК. Останні є головним субстратом ПОЛ. Це може бути однією з причин підвищення ПОЛ за цих експериментальних умов [4].

Фармакологічна корекція цього стану спрямована, перш за все, на нормалізацію обміну ліпідів і ХС в організмі, стимуляцію мобілізації жиру з печінки і його окиснення, посилення синтезу фосфоліпідів у клітинах печінки. У якості препарату порівняння був використаний ліпотропний препарат метіонін. Фармакологічний препарат метіонін демонструє ліпотропну

активність, підвищує синтез холіну, лецитину та інших фосфоліпідів, в деякій мірі сприяє зниженню вмісту холестерину в крові і нормалізації співвідношення фосфоліпідів/холестерин, зменшенню відкладення нейтрального жиру в печінці і поліпшенню функції печінки.

Проте слід зазначити, що важливим компонентом ураження печінки та розвитку стеатозу є збільшення кількості активних форм кисню та посилення ПОЛ [10]. Окиснювальний стрес ініціює порушення, пов'язані з кровопостачанням печінки (пошкодження ендотелію судин і синусоїдів печінки зі зміною вироблення оксиду нітрогену, погіршення реологічних властивостей крові, стану мікроциркуляторного русла та ін.), що ускладнює перебіг патологічного процесу. Тому використання антиоксидантів рослинного походження може сприяти корекції патологічного процесу.

Введення досліджуваних поліфенольних комплексів тваринам в умовах розвитку хронічного тетрахлорметанового гепатиту приводило до змін у метаболізмі ліпідів у печінці та сироватці крові тварин. Було показано, що поліфенольний екстракт з насіння винограду сорту «Каберне» істотно знижує вміст ЗЛ, ТГ та ВЖК у печінці на 44,4%, 45% та 46,7%, відповідно, у порівнянні з контрольною патологією. При цьому вміст загальних ФЛ збільшується на 84%. Аналогічним чином діє поліфенольний екстракт «Ркацителі». Він також зменшував вміст ЗЛ, ТГ та ВЖК на 39,7, 36,7 та 35,4%, відповідно, у порівнянні з контрольною патологією та збільшував вміст ЗЛ на 59,5% у печінці. Значне збільшення рівня ЗФЛ, яке корелює зі зниженням рівня ВЖК, може бути наслідком антиоксидантної дії поліфенолів, оскільки відомо, що розвиток оксидативного стресу, який спостерігається у печінці за наших експериментальних умов, призводить до активації фосфоліпази А2, руйнування фосфоліпідів та збільшення рівня ВЖК [9].

Важливим наслідком розвитку стеатогепатиту є порушення утворення ліпопротеїнів та виділення ЛПДНГ з гепатоцитів [1]. Вплив поліфенольних екстрактів на метаболізм ліпідів у печінці приводив до нормалізації ліпідного обміну у сироватці крові. Зменшення вмісту ТГ, ХС та ВЖК, яке проходило паралельно зі зростанням вмісту ЗФЛ (табл. 1), може свідчити про нормалізацію утворення ліпопротеїнів у печінці щурів.

Референс-препарат метіонін чинив менш виразний вплив на ліпідний обмін у печінці та сироватці крові. При введенні метіоніну спостерігалось зниження вмісту ЗЛ, ТАГ та ВЖК

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ З НАСІННЯ ВИНОГРАДУ
НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ І СИРОВАТЦІ КРОВІ НА МОДЕЛІ
ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ (M±M, N=6)**

| Показник | Інтакт | Контрольна патологія | «Каберне» 0,5мл/кг | «Ркацителі» 0,5мл/кг | Метіонін 25мг/кг |
|-------------------|-------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| У тканині печінки | | | | | |
| ЗЛ, мг/г тканини | 171,71±7,88 | 289,76±13,39* | 162,18±2,83** | 174,36±1,86** | 209,69±4,91*/** |
| ХС, ммоль/г | 17,78±2,05 | 32,67±2,62* | 22,82±3,87*/** | 29,54±2,79*/** | 29,98±2,62*/** |
| ТАГ, мг/г | 6,17±0,17 | 13,29±1,21* | 7,45±0,55*/** | 8,02±0,46** | 8,68±0,87*/** |
| ВЖК, ммоль/г | 4,13±0,57 | 6,93±0,45* | 3,96±0,51** | 4,47±0,33** | 5,38±0,47*/** |
| ЗФЛ, ммоль/г | 42,67±2,05 | 17,78±2,62* | 32,82±3,87*/** | 29,54±2,79*/** | 25,98±2,62*/** |
| У сироватці крові | | | | | |
| ЗЛ, мг/мл канини | 1,87±0,08 | 2,77±0,24* | 1,93±0,43** | 1,99±0,3** | 2,13±0,10*/** |
| ХС, ммоль/л | 5,72±0,34 | 10,55±0,80* | 6,75±0,48*/** | 6,76±0,93*/** | 9,77±0,49* |
| ТАГ, мг/мл | 0,51±0,17 | 1,89±0,13* | 0,85±0,09** | 0,98±0,08* | 1,19±0,98* |
| ВЖК, ммоль/л | 1,30±0,14 | 2,80±0,19* | 1,78*/**±0,06 | 1,99**±0,32 | 2,05±0,49 |
| ЗФЛ, ммоль/л | 12,93±0,53 | 7,24±0,53* | 10,23±0,49*/** | 9,72±0,66*/** | 9,43±0,69*/** |

Примітки:

- * – відхилення достовірне відносно інтактного контролю;
- ** – відхилення достовірне відносно контрольної патології.

у печінці на 27,6, 34,6 та 22,3%, відповідно до контрольної патології. При цьому вміст загальних ЗФЛ збільшувався на 47%.

Отримані дані свідчать про те, що досліджувані поліфенольні екстракти чинять в умовах хронічного тетрахлорметанового гепатиту виражену ліпотропну дію, яка проявилася у зменшенні виразності процесів ліполізу, жирового гепатозу, значному зменшенні проявів гіперліпемії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що поліфенольні екстракти з насіння винограду сортів «Каберне» та «Ркацителі» демонструють виражену ліпотропну дію в умовах хронічного тетрахлорметанового гепатиту.
2. Поліфенольні екстракти з насіння винограду проявили більш виразний ліпотропний вплив, ніж препарат порівняння.
3. Поліфенольний екстракт «Каберне» чинив найбільш виразний вплив на метаболізм ліпідів у печінці за умов хронічного ураження печінки.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Богомолов П.О. Неалкогольний стеатогепатит: патофізіологія, патоморфологія, клініка і підходи к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фарматека. – 2003. – №10. – С. 31-39.
2. Гепатопротективні властивості поліфенольних комплексів з насіння винограду / [А.С. Саратин, В.С. Чучалин, М.А. Иванов и др.] // Бюл. сибірської медицини. – 2008. – №1. – С. 51-55.

3. Доркина Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е.Г. Доркина // Эксперим. и клин. фармакол. – 2004. – Т.67, №6. – С. 41 - 45.
4. Дослідження деяких фармакологічних властивостей олії з кісточок винограду / Л.М. Вороніна, А.Л. Загайко, Л.В. Галузінська, Б.М. Назен // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 50-53.
5. Порівняльний аналіз біологічної активності субстанцій, отриманих з винограду сорту «Каберне» / [А.Л. Загайко, О.В. Файзуллін, Н.В. Шишкіна та ін.] // Фармац. часопис. – 2008. – №4. – С. 94-97.
6. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
7. Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерол. – 2003. – Т. 13, №3. – С. 9-17.
8. Яковенко Э.П. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев / Рос. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №5. — С. 291-296.
9. Ježek J. Mitochondrial phospholipase A2 activated by reactive oxygen species in heart mitochondria induces mild uncoupling / J. Ježek, M. Jabůrek, J. Zelenka, P. Ježek // Physiol. Res. – 2010. – Vol. 59, №5. – P. 737-747.

10. Moseley R.H. Liver and biliary tract / R.H. Moseley // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 19. – P. 181-184.
11. Puri P.A. Lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease / [P. Puri, R.A. Baillie, M.M. Wiest et al. // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, №4. – P. 1081-1090.
12. Tijburg L.B. Regulation of the biosynthesis of triacylglycerol, phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in the liver / L.B. Tijburg, M.J. Geelen, L.M. van Golde // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 1004, №1. – P. 1-19.
13. Wilkins W.P. Group VI phospholipases A2: homeostatic phospholipases with significant potential as targets for novel therapeutics / W.P. Wilkins, S.E. Barbour // *Curr. Drug Targets.* – 2008. – Vol. 9, №8. – P. 683-697.
14. Wu C.D. Grape products and oral health. / C.D. Wu // *J. Nutr.* – 2009. – Vol. 139, №9. – P. 1818S-1823S.

УДК 577.126:57.042

А.Л. Загайко, С.В. Заика, О.А. Красильникова, И.В. Сенюк

ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ СЕМЯН ВИНОГРАДА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА

Согласно современным представлениям наиболее значимыми метаболическими заболеваниями печени является стеатогепатит, в патогенезе которого - накопление липидов в гепатоцитах и усиление процессов СРО. Для коррекции широко используют гепатопротекторные препараты растительного происхождения, содержащие биофлавоноиды. В работе изучали действие полифенольных экстрактов из семян винограда на модели хронического поражения печени с целью выяснения их липотропных свойств. Исследуемые полифенольные экстракты в условиях хронического тетрахлорметанового гепатита оказывают выраженное липотропное действие, проявившееся уменьшением выраженности жирового гепатоза, значительным уменьшением проявлений гиперлипидемии. Последнее свидетельствует о способности полифенольных комплексов винограда значительно улучшать метаболические процессы в печени при длительном применении.

Ключевые слова: гепатит; полифенолы; тетрахлорметан; фосфолипиды; триацилглицерины

UDC 577.126:57.042

A.L. Zagayko, S.V. Zaika, O.A. Krasilnikova, I.V. Senyuk

RESEARCH OF THE LIPOTROPIC ACTIVITY OF GRAPE SEEDS POLYPHENOL EXTRACTS ON THE MODEL ACUTE TETRACHLORMETAN HEPATITIS

According to modern concepts, the most important metabolic disorder of the liver is steatohepatitis. The accumulation of lipids in hepatocytes and intensification of free-radical oxidation processes are important factors in the pathogenesis of steatohepatitis. For correction of this pathology have been used of hepatoprotective herbal drugs containing bioflavonoids. In this paper we studied the effect of polyphenol extracts from grape seeds under model of chronic liver disease aimed to determine their lipotropic properties. The tested polyphenol extracts have in chronic CCl₄-induced hepatitis expressed lipotropic effect, manifested by decreasing in expression of fatty hepatosis, decreasing of hyperlipidemia manifestations. This indicates the ability of grapes polyphenol complexes improve to metabolic processes liver with prolonged use.

Key words: hepatitis; polyphenols; carbon tetrachlorometan; phospholipids; triacylglycerols

Адреса для листування:
Харків, 61022, вул. Мельникова, 12,
НФАУ, кафедра біохімії
Тел. (057) 706-30-99.

Надійшла до редакції:
20.01.2012

УДК 615.214.21

І.В. Луцак, С.Ю. Штриголь

*Національний фармацевтичний університет**Житомирський базовий фармацевтичний коледж ім. Г.С. Протасевича*

ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ

Вивчені психотропні властивості екстракту кори осики, яка виявляє адаптогенну дію при тривалому введенні мишам у дозі 1 г/кг у шлунок. У досліджуваного препарату вперше виявлено помірну антидепресивну активність і позитивну мнемотропну дію. Транквілізуювальні властивості екстракту кори осики, як і препарату порівняння екстракту родіоли рожевої не притаманні. Крім того, екстракт кори осики демонструє антагонізм з етиловим спиртом і з коразолом. На відміну від екстракту кори осики екстракт родіоли рожевої не виявляє антидепресивну дію, але має виразнішу мнемотропну активність. З етанолом і коразолом екстракт родіоли взаємодіє подібно до екстракту кори осики. Отже, екстракт кори осики є потенційним адаптогеном із низкою корисних додаткових психотропних властивостей.

Ключові слова: кора осики; екстракт; психотропні властивості

ВСТУП

Пошук нових видів адаптогенних рослин є актуальним завданням, оскільки ареалом лікарських рослин із подібними властивостями (родіола рожева, елеутерокок, лимонник китайський та ін.) переважно є Сибір, Дальній Схід, країни Південно-Східної Азії; ресурси багатьох видів виснажені [3, 7]. В Україні вони практично не зустрічаються.

Відомим адаптогеном є екстракт родіоли рідкий (ЕРР), в ефектах якого беруть участь простий фенол тирозол і фенологлікозид салідрозид [4, 7, 13, 14]. Ці речовини виділені з осики (тополі тремтячої, *Populus tremula L.*), в т. ч. з її кори [1]. Дана рослина родини вербових (*Salicaceae*) має достатню сировинну базу в Україні. Відомі потогінні, жарознижувальні, протизапальні, знеболювальні, пом'якшувальні, в'язучі, сечогінні властивості препаратів осики. Їх використовують при поліартриті, подагрі, ревматизмі, гарячці, геморої, гострому і хронічному циститі, гіперплазії простати. Відвар кори показаний при гастриті, диспепсії, проносі, для збудження апетиту і поліпшення травлення [3]. Сухий екстракт кори осики (ЕКО) має низьку токсичність ($LD_{50} > 5$ г/кг) і протизапальні властивості в дозах 15-50 мг/кг ($ED_{50} = 25$ мг/кг), в дозах 1-10 ED_{50} не впливає на ЦНС щурів [2]. В наших попередніх дослідженнях вперше були

виявлені адаптогенні властивості ЕКО в умовно ефективній дозі 1 г/кг [5]. ЕКО стимулює рухову активність та орієнтовно-дослідницьку поведінку тварин у тесті відкритого поля, не поступаючи ЕРР (але з додатковим седативним ефектом, який верифіковано за зменшенням кількості фекальних болюсів), і збільшує фізичну витривалість у тесті плавання з навантаженням. У тесті стрижня, що обертається, ЕКО не погіршує координацію рухів, у тесті зависання над водою підвищує статичну силову витривалість, у тесті повторного плавання без перерви гальмує розвиток стомлення. За проявами актопротекторної дії ЕКО не поступається ЕРР (1-5 мл/кг) або перевершує його. На відміну від ЕРР досліджуваний препарат підвищує опірність до гострого загального охолодження. Отже, доцільне подальше поглиблене вивчення фармакодинаміки ЕКО, в т.ч. спектра його можливих психотропних властивостей, адже останні часто виявляються в адаптогенів [4, 11], і взаємодії з речовинами пригнічувальної та збуджувальної дії.

Мета даної роботи – з'ясувати наявність психотропних властивостей ЕКО (впливу на тривожність, пам'ять, депресивну поведінку, взаємодію з етиловим спиртом і коразолом – судомною отрутою).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на 176 безпородних білих мишах самцях масою 20-25 г, яких утри-

©І.В. Луцак, С.Ю. Штриголь, 2012

мували на стандартному раціоні віварію при температурі 22-24°C і тривалості світлового дня 10 год. Сухий ЕКО отримано на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. В.М. Ковальова шляхом екстракції гарячою водою з подальшим упарюванням та усушкою. Доза ЕКО становила 1 г/кг, оскільки саме вона забезпечує адаптогенну дію [5]. Як препарат порівняння використано ЕРР (ВАТ «Біолік», Україна, серія 041110), позбавлений спирту шляхом випаровування, в адаптогенній дозі 1 г/кг [5, 7, 12]. Препарати розчиняли у воді та вводили протягом 14 діб у шлунок (0,1 мл/10 г), востаннє за 30-40 хв до досліду. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм води.

Тривожність мишей визначали за поведінкою в хрестоподібному піднесеному лабіринті [6]. Стан пам'яті вивчали за методом умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) з використанням скополаміну (1,5 мг/кг) в якості амнезувального чинника, збереженість пам'ятного сліду перевіряли через 24 год. Якщо миша не входила до темного відсіку протягом 3 хв, її вважали такою, що досягла критерію навченості [6, 10].

Антиамнестичну активність препаратів оцінювали за формулою Батлера:

$$AA = [(ЛПп - ЛПск) / (ЛПік - ЛПск)] \times 100\%,$$

де: AA – антиамнестична активність, %; ЛПск і ЛПп – латентний період мишей, що отримували скополамін *per se* і на тлі досліджуваного препарату; ЛПік – латентний період інтактного контролю [10].

Антидепресивну активність вивчали за імобілізаційним тестом підвищення мишей за хвіст, визначаючи сумарний час нерухомого завісання – маркер депресивності [16].

Як референс-препарат при вивченні анксиолітичної активності використовували діазепам (Polfa, Польща), 10 мг/кг; при дослідженні антиамнестичної дії – пірацетам (Дарниця, Україна), 200 мг/кг; антидепресивної дії – іміпрамін (меліпрамін, Egis, Угорщина), 25 мг/кг [8, 10]. Всі препарати вводили у шлунок у тому ж режимі, що й ЕКО та ЕРР.

Взаємодію з алкоголем вивчали в тесті етанолового наркозу (12,5% розчин, 5,5 г/кг внутрішньочеревинно) [6]. Визначали латентний період і тривалість бічного положення. Судоми моделювали пентилентетразолом (коразолом) виробництва Sigma (США), 80 мг/кг підшкірно [6]. Їх тяжкість оцінювали в балах: 1 – здригання, 2 – маневний «дикий» біг, 3 – клонічні судоми, 4 – клоніко-тонічні судоми з бічним положенням, 5 – тонічна екстензія, 6 – тонічна екстензія

з летальним кінцем [9]. Реєстрували латентний період клонічних або тонічних нападів, їх кількість і тяжкість, летальність.

Для статистичної обробки використовували критерій Ст'юдента за наявності нормального розподілу і критерій Уайта за його відсутності (міжгрупові відмінності), парний критерій Вілкоксона (внутрішньогрупові відмінності між вихідним та кінцевим станом), кутове перетворення Фішера (відмінності показників, що визначали в альтернативній формі).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення впливу фітопрепаратів на прояви тривоги наведені в табл. 1. Головніми критеріями анксиолітичного ефекту вважають зростання латентного періоду входу тварин у темний рукав лабіринту та часу перебування в освітлених рукавах [6], що чітко продемонстрував класичний транквілізатор діазепам. Під його впливом вірогідно збільшувалися час перебування тварин на центральному освітленому майданчику, що характеризує зростання часу прийняття рішення щодо входу в темні відсіки, і кількість відвідувань освітлених рукавів; статистично значуще зменшувалася кількість фекальних болюсів, що свідчить про зниження емоційної реактивності. ЕКО виявив тенденцію до збільшення латентного часу входу до темних відсіків і тривалості перебування в освітлених рукавах відповідно на 93,6 і 16,3%, часу перебування на центральному майданчику – на 28,1%. Чіткішу тенденцію до анксиолітичної дії виявляв ЕРР, який вірогідно збільшував останній показник на 104,5% і зменшував кількість болюсів удвічі. Ці результати не підтверджують дані [14, 15] щодо анксиолітичної дії ЕРР в експерименті та в клініці, що може пояснюватися використанням різних доз. Отже, обидва фітопрепарати позбавлені виразного транквілізуючого ефекту.

ЕКО і особливо ЕРР виявили позитивний вплив на пам'ять. Як видно з табл. 2, скополамін чинив типову амнезувальну дію, погіршуючи формування УРПУ. ЕКО демонстрував помірний позитивний мнемотропний ефект – порівняно з контролем амнезії збільшував у середньому в 4,6 рази латентний період входу до темної камери, де напередодні тварин, які отримували скополамін, піддавали електробольовому впливу. Аналогічний за силою мнемотропний ефект чинив пірацетам у дозі 200 мг/кг. Критерію навченості в цих групах досягли відповідно 10,0 і 14,3% мишей, а антиамнестична активність склала 63,2 і 68%. Більш активно діяв ЕРР. Він збільшив латентний період входу в 6,8 рази порівняно з контролем амнезії – до рівня інтактних

Таблиця 1

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ, ЕКСТРАКТУ РОДІОЛИ РІДКОГО ТА ДІАЗЕПАМУ НА ТРИВОЖНІСТЬ МИШЕЙ У ТЕСТІ ПІДНЕСЕНОГО ХРЕСТОПОДІБНОГО ЛАБІРИНТУ (M±M)

| Показники (за 5 хв) | Контроль (n=10) | ЕКО, 1 г/кг (n=10) | ЕРР, 1 мл/кг (n=10) | Діазепам, 10 мг/кг (n=10) |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Латентний період входу до темного рукава, с | 22,0±9,4 | 42,6±23,6 | 44,9±19,9 | 61,2±7,2* |
| Час перебування, с в освітлених рукавах в темних рукавах на центральному майданчику | 57,7±13,1 242±13,1 26,7±8,1 | 67,1±25,5 233±25,5 34,2±10,2 | 106±27,9 195±27,9 54,6±23,6* | 177±10,2* 123±10,2* 62,7±6,3* |
| Кількість відвідувань освітлених рукавів – темних рукавів центрального майданчика | 2,2±0,7 4,6±0,9 6,0±1,6 | 2,2±0,9 3,7±1,0 5,1±1,8 | 2,8±0,6 3,7±1,3 5,6±1,3 | 4,3±0,7* 2,3±0,4* 5,8±1,7 |
| Вегетативний супровід емоційних реакцій: – болюси – уринації – сума | 0,4±0,3 0 0,4±0,3 | 1,1±0,4 0 1,1±0,4 | 0,2±0,1** 0 0,2±0,1** | 0,1±0,1** 0 0,1±0,1** |

Примітки:

ЕКО – екстракт кори осики;

ЕРР – екстракт родіоли рідкий;

* – статистично значущі відмінності з контролем (p<0,05);

– статистично значущі відмінності з групою ЕКО (p<0,05).

Таблиця 2

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ, ЕКСТРАКТУ РОДІОЛИ РІДКОГО ТА ПІРАЦЕТАМУ НА СКОПОЛАМІНОВУ АМНЕЗІЮ В МИШЕЙ (M±M)

| Група, кількість тварин | Латентний період входу до темної камери, с | | Кількість тварин, які досягли критерію навченості, абс./% | Антиамнестична активність, % |
|---|--|---------------|---|------------------------------|
| | вихідний | через 24 год | | |
| Інтактні – контроль навчання (n=7) | 16,4±3,9 | 153±18,4 @ | 5 / 71,4% | – |
| Скополамін – контроль амнезії (n=7) | 14,6±2,4 | 22,7±5,3 * | 0 / 0% * | – |
| ЕКО, 1 г/кг + скополамін (n=10) | 14,2±4,3 | 105±18,4 @# | 1 / 10,0% * | 63,2 |
| ЕРР, 1 мл/кг + скополамін (n=10) | 19,5±7,4 | 154±15,1 @# ^ | 5 / 50,0% # ^ | 100,8 |
| Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін (n=7) | 15,6±3,1 | 112±33,6 @# | 1 / 14,3% * | 68,5 |

Примітки:

ЕКО – екстракт кори осики;

ЕРР – екстракт родіоли рідкий;

@ – статистично значущі відмінності з вихідним показником (p<0,05);

* – статистично значущі відмінності з інтактним контролем (p<0,05);

– статистично значущі відмінності з контролем амнезії (p<0,05);

^ – статистично значущі відмінності з тваринами, що отримували ЕКО (p<0,05).

мишей, яким не вводили скополамін, причому 50% мишей досягли критерію навченості (на 40% більше, ніж на тлі ЕКО, $p < 0,05$). Антиамнестична активність ЕРР дорівнювала 100,8%. Покращення пам'яті під впливом ЕРР відоме також з літератури [13,14]. Таким чином, він має потужні, а ЕКО – помірні ноотропні властивості.

ЕКО, на відміну від ЕРР, чинив яскраво виражений антидепресивний ефект (табл. 3). Це доводиться зменшенням часу іммобілізації мишей у тесті поведінкового відчаю в середньому на 24,3% ($p < 0,05$ порівняно з контролем), тим часом як ЕРР виявляв лише таку тенденцію (зменшення часу нерухомого зависання на 7,2%). Ці дані не підтверджують результати [15] щодо антидепресивної дії ЕРР у тесті примусового плавання. Розбіжності можуть бути зумовлені різним складом і дозами використаного екстракту. Іміпрамін редукував цей показник на 32,8% ($p < 0,02$).

Таблиця 3

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ, ЕКСТРАКТУ РОДІОЛИ РІДКОГО ТА ІМПРАМІНУ НА ДЕПРЕСИВНУ ПОВЕДІНКУ МИШЕЙ В ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ ТЕСТІ (M±M)

| Група, кількість тварин | Тривалість нерухомого зависання, с |
|--------------------------------|------------------------------------|
| Контроль (n=10) | 140±13,6 |
| Екстракт кори осики (n=10) | 106±11,9 * |
| Екстракт родіоли рідкий (n=10) | 130±14,2 |
| Іміпрамін, 25 мг/кг (n=7) | 94,1±8,5* |

Примітка. * – статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$).

Обидва досліджуваних препарати виявляли антагонізм з ефектом етилового спирту. Вони майже однаковою мірою збільшували час настання бічного положення і вірогідно зменшували його тривалість у тесті етанолового наркозу (табл. 4). Помірна антиалкогольна активність ЕКО і ЕРР може бути корисною при лікуванні гострого отруєння етиловим спиртом.

Незважаючи на стимулювальний тип власногвпливунаЦНС, ЕКОтаЕРРнетількинепосиливали, але й дещо зменшували проконвульсивний ефект речовини збуджувального типу дії – аналентика коразолу (табл. 5). Обидва препарати виявляли тенденцію до збільшення латентного періоду судом на 20,5-33%, зменшували кількість клонічних і тонічних нападів (особливо ЕКО – на 26%), а також тяжкість судом і летальність. Це означає помірну властивість обох фітопрепаратів протидіяти пригніченню ГАМК-ергічних гальмівних механізмів коразолом [9].

Отримані в даній серії дослідів результати можна вважати експериментальним обґрунтуванням безпечності використання як ЕКО, так і ЕРР на тлі збудження ЦНС.

Таблиця 4

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ ТА ЕКСТРАКТУ РОДІОЛИ РІДКОГО НА ПЕРЕБІГ ЕТАНОЛОВОГО НАРКОЗУ В МИШЕЙ (M±M)

| Показники | Конт- роль – етаноловий наркоз (n=14) | ЕКО, 1 г/кг + етаноловий наркоз (n=9) | ЕРР, 1 мл/кг + етаноловий наркоз (n=8) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Латентний період бічного положення, с | 73,1±2,84 | 95,0±11,3 | 96,9±9,30* |
| Тривалість бічного положення, хв | 234±7,72 | 209±5,46* | 195±5,23* |

Примітки:

1. ЕКО – екстракт кори осики;
2. ЕРР – екстракт родіоли рідкий;
3. * – статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$).

Таблиця 5

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ ТА ЕКСТРАКТУ РОДІОЛИ РІДКОГО НА ПЕРЕБІГ КОРАЗОЛОВИХ СУДОМ У МИШЕЙ (M±M)

| Показники | Контроль – коразол, 80 мг/кг (n=9) | ЕКО, 1 г/кг + коразол (n=9) | ЕРР, 1 мл/кг+ коразол (n=9) |
|---|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Латентний період судом, хв | 6,06±1,38 | 8,06±0,74 | 7,30±1,12 |
| Кількість клонічних і тонічних нападів на 1 тварину | 3,89±1,00 | 2,88±0,58 | 3,57±0,73 |
| Тяжкість судом, бали | 3,89±0,41 | 3,44±0,14 | 3,27±0,19 |
| Летальність, % (абс.) | 44,4 (4/9) | 22,2 (2/9) | 22,2 (2/9) |

Примітки:

- ЕКО – екстракт кори осики;
 ЕРР – екстракт родіоли рідкий;
 * – статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$).

Отже, в ЕКО вперше знайдено низку психотропних властивостей, а саме помірну антидепресивну активність, позитивну мнемотропну активність. Транквілізувальні властивості ЕКО, як і препарату порівняння ЕРР, не притаманні. Крім того, ЕКО виявляє корисні властивості у вигляді антагонізму з етиловим спиртом за тес-

том етанолового наркозу та з коразолом у тесті судомного синдрому. ЕРР відрізняється від ЕКО відсутністю антидепресивної дії, але виразнішою мнєпотропною активністю. Щодо взаємодії з етанолом і коразолом, ЕРР має подібні до ЕКО властивості.

ВИСНОВКИ

Екстракт кори осики і позбавлений спирту екстракт родіоли рідкий в адаптогенних дозах (відповідно 1 г/кг і 1 мл/кг) не виявляють транквілізуючої дії у мишей.

На моделі скополамінової амнезії екстракт родіоли рідкий виявляє потужну, а екстракт кори осики – помірну позитивну мнєпотропну дію в тесті умовної реакції пасивного уникнення.

В іммобілізаційному тесті (підвішування мишей за хвіст) екстракт кори осики на відміну від екстракту родіоли рожевої чинить антидепресивну дію.

Обидва препарати протидіють пригнічувальному впливу етилового спирту на ЦНС у тесті етанолового наркозу та не посилюють коразолові судоми.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бородіна Н.В. Фармакогностичне дослідження рослин роду тополя: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Н.В. Бородіна. – К., 2007. – 21 с.
2. Деркач Н.В. Протизапальна активність водного екстракту з кори осики : автореф. дис.... канд. біол. наук / Н.В. Деркач. – К., 2006. – 20 с.
3. Ковалев В.Н. Практикум по фармакогнози / В.Н. Ковалев, Н.В. Попова, В.С. Кисличенко и др. – Х.: Изд-во НФаУ. «Золотые страницы», 2003. – 512 с.
4. Куркин В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений, распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность / В.А. Куркин // Химия природ. соедин. – 2003. – №2. – С.87.
5. Луцак І.В. Вивчення адаптогенних властивостей екстракту кори осики / І.В. Луцак, С.Ю. Штриголь // Клінічна фармація. – 2011. – Т.15, №3. – С. 62-66.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Ха-

- бриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ОАО «Изд. «Медицина», 2005. – 832 с.
7. Саратиков А.С. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень). – 3-е изд., испр. и доп. / А.С. Саратиков, Е.А. Краснов. – Томск: Изд-во Томского университета, 1987. – 254 с.
 8. Шатілова О.А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу : автореф. дис. ... канд. фарм. наук / О.А. Шатілова. – Х., 2010. – 20 с.
 9. Штриголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С.Ю. Штриголь. – Х.: Авеста-ВЛТ, 2007. – 360 с.
 10. Штриголь С.Ю. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти / С.Ю. Штриголь, О.О. Стіхарний, С.В. Колісник // Вісник фармації. – 2008. – №4 (56). – С. 75-77.
 11. Яковлева Л.В. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: [метод. рекомендац.] / Л.В. Яковлева, О.Я. Міщенко, Ю.Б. Лар'яновська та ін. – К., 2009. – 37 с.
 12. Kucinskaite A. Experimental analysis of therapeutic properties of *Rhodiola rosea* L. and its possible application in medicine / A. Kucinskaite, V. Briedis, A. Savickas // *Medicina (Kaunas)*. – 2004. – №7. – P. 614-619.
 13. Panossian A. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration / A. Panossian, H. Wagner // *Phytother. Res.* – 2005. – Vol. 19. – P. 819-838.
 14. Panossian A. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy / A. Panossian, G. Wikman, J. Sarris // *Phytomedicine*. – 2010. – Vol.6, №17. – P. 481-493.
 15. Parfum M. Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside *Rhodiola rosea* L. extract in mice // M. Parfum, L. Mattioli // *Phytother. Res.* – 2007. – Vol. 21. – P. 37-43.
 16. Porsolt R. D. Behavioural models of depression / R.D. Porsolt, A. Lenegre, J.M. Elliot et al. // *Experimental Approaches to Anxiety and Depression*. – Chichester New York, 1992. – P. 73-85.

УДК 615.214.21

И.В. Луцак, С.Ю. Штрыголь

ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ

Изучены психотропные свойства экстракта коры осины, обладающего адаптогенным действием при длительном введении мышам в дозе 1 г/кг в желудок. У исследуемого препарата впервые выявлены умеренная антидепрессивная активность и положительное мнемотропное действие. Транквилизирующие свойства экстракта коры осины, как и препарату сравнения экстракту родиолы розовой не присущи. Кроме того, экстракт коры осины демонстрирует антагонизм с этиловым спиртом и с коразолом. В отличие от экстракта коры осины экстракт родиолы розовой не проявляет антидепрессивное действие, но обладает более высокой мнемотропной активностью. С этанолом и коразолом экстракт родиолы взаимодействует аналогично экстракту коры осины. Таким образом, экстракт коры осины является потенциальным адаптогеном с рядом полезных дополнительных психотропных свойств.

Ключевые слова: кора осины; экстракт; психотропные свойства

UDC 615.214.21

I.V. Lutsak, S.Yu. Shtrygol'

PSYCHOTROPIC PROPERTIES OF ASPEN BARK EXTRACT

In experiments on mice psychotropic properties of aspen bark extract were studied that shows adaptogenic action with prolonged dose of 1 g/kg into the stomach. For the first time drug reveals a moderate antidepressant activity and positive mnemotropic action. Tranquilizing properties of aspen bark extract as the comparison drug extract 'golden root' aren't inherent. In addition, aspen bark extract shows the antagonism to ethanol and corazol. Unlike aspen bark extract 'golden root' extract doesn't show antidepressant effect, but has clearly mnemotropic activity. With the ethanol and corazol extract of 'golden root' interacts like aspen bark extract. Thus, aspen bark extract is a potential adaptogen with a number of useful additional psychotropic properties.

Key words: aspen bark; extract; psychotropic properties

Адреса для листування:
Харків, 61022, вул. Мельникова, 12,
НФАУ, кафедра фармакології
Тел. (057) 706-30-99.

Надійшла до редакції:
20.01.2012

УДК: 615.243.4:616.33-002.2:547.459.5:547.972.35

І.А. ЗУПАНЕЦЬ, Т.С. САХАРОВА, О.О.АНДРЕЄВА, А.М. СЕМЕНОВ

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ОЦТОВОКИСЛОГО УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

За результатами макроскопічних досліджень в умовах субхронічного оцтовокислого ураження шлунка щурів встановлено виражену гастропротекторну дію комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином. Доведено значну перевагу над препаратами порівняння кверцетином та сукральфатом. Визначено, що одним зі шляхів реалізації гастропротекторної дії комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином є вплив на місцевий (гастроудоденальний) механізм маніфестації та розвитку виразки шлунка. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження комбінації з метою створення високоефективного вітчизняного гастропротекторного лікарського засобу.

Ключові слова: виразка шлунка; кверцетин; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін

ВСТУП

На сьогодні встановлено, що виразка шлунка (ВШ) та дванадцятипалої кишки (ВШ) є найчастішою серед захворювань шлунково-кишкового тракту: в Україні на ВШ страждає від 1,5% до 5% дорослого населення, а в країнах, що розвиваються, – близько 10%; у країнах Західної Європи 3% населення потребує тривалого лікування внаслідок ВШ [1-3]. Такий стан захворюваності на ВШ потребує адекватного, ефективного, нешкідливого та економічно вигідного лікування. Існуючий на теперішній час в Україні асортимент лікарських засобів для лікування ВШ не зовсім відповідає вищезазначеним вимогам, тому що це поліетіологічне захворювання, а лікарських засобів серед представлених на фармацевтичному ринку України, дія яких спрямована одночасно на всі ланки патогенезу ВШ, майже немає. Це спонукає вчених до розробки та створення нових комбінацій лікарських засобів, які б впливали на більшість ланок етіопатогенезу ВШ.

Зважаючи на те, що на сьогодні механізмами розвитку ВШ вважаються місцеві, нейрогуморальні, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та вільнорадикальних процесів [2, 4-10], доцільним є створення нового комбінованого лікарського засобу, компоненти якого забезпечу-

вали б вплив на більшість ланок патогенезу ВШ. Вищезазначене та досвід сучасних вчених стали підґрунтям для створення комбінації для лікування ВШ, компонентами якої обрані антиоксидант фенольної природи кверцетин та похідні глюкозаміну (пГА) – глюкозаміну гідрохлорид (ГА г/х) та N-ацетилглюкозамін (N-ацГА) (комбінація пГА+Кв). Обрані компоненти за рахунок антиоксидантних, мембраностабілізуючих і протизапальних властивостей кверцетину та тих, що відновлюють вміст ендогенних ГА, репаративних та протизапальних властивостей похідних ГА повинні забезпечити гастропротекторну дію комбінації пГА+Кв.

Метою нашої роботи стало визначення механізму гастропротекторної дії комбінації пГА+Кв на основі кверцетину й похідних ГА шляхом проведення дослідження лікувальної дії комбінації пГА+Кв в порівнянні з кверцетином та сукральфатом на моделі субхронічного ураження слизової оболонки шлунка, викликаного оцтовою кислотою [4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відомо, що найбільш адекватною до ВШ у людини є модель хронічного ураження слизової оболонки шлунка, викликаного безпосереднім введенням оцтової кислоти до підсерозного шару шлунка при оперативному втручанні. Перебіг оцтовокислої виразки шлунка у щу-

© І.А. Зупанець, Т.С. Сахарова, О.О.Андрєєва,
А.М. Семенов, 2012

рів відрізняється від перебігу інших моделей тим, що до виразкового процесу є залученими усі шари шлункової стінки, відзначається ексудация і лейкоцитарна інфільтрація слизового, підслизового і м'язового шарів шлунка поблизу виразки [4].

Лікувальну дію комбінації пГА+Кв в дозі 100 мг/кг, препаратів порівняння гранул кверцетину в дозі 180 мг/кг і таблеток сукральфату в дозі 240 мг/кг оцінювали за їх впливом на перебіг модельної виразки слизової оболонки шлунка (СОШ) в порівнянні з групою контрольної патології. Виразку шлунка у щурів викликали безпосереднім уведенням 30% розчину оцтової кислоти до підсерозного шару шлунка при оперативному втручанні. Спостереження за тваринами та введення препаратів у визначених дозах після моделювання виразкового ураження шлунка тривало 12 діб, починаючи з першої післяопераційної доби. Після завершення експерименту білі щури усіх груп підлягали евтаназії під ефірним наркозом [4]. З метою оцінки інтенсивності патологічного процесу і ефективності досліджуваних препаратів у процесі макроскопічного аналізу оцінювали стан СОШ щурів за такими критеріями: відсоток тварин з виразковими ураженнями СОШ, кількість і площа виразок, ерозій та геморагій у балах, розраховували виразковий індекс (ВІ), ступінь відновлення складчастості, ступінь зменшення гіперемії у відсотках та визначали противиразкову активність у відсотках [4]. З метою оцінки впливу препаратів, що досліджуються, на стан СОШ щурів використовували інтегральний показник – гастропротекторну дію у відсотках, значення якої є середнім арифметичним трьох показників: ступеня відновлення складчастості (у відсотках), ступеня зменшення гіперемії (у відсотках) та противиразкової активності (у відсотках). Результати наведені у табл. 1-3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного макроскопічного дослідження СОШ щурів встановлено, що відтворення експериментальної виразки у щурів з групи контрольної патології відбувалось у 100% тварин. Візуально на СОШ щурів з групи контрольної патології спостерігали кратероподібний виразковий дефект з грануляційним валом по периметру – виразкове ураження становило $18,8 \pm 0,6$ бали (табл. 2), гіперемію та порушення складчастості СОШ – у 100% тварин (табл. 1). Останнє також свідчить про наявність запально-атрофічних та некротичних змін в СОШ.

У групі тварин, яких в умовах оцтової кислоти виразки шлунка лікували комбінацією пГА+Кв в умовнотерапевтичній дозі 100 мг/кг, спостері-

гали пригнічення запалення і репарацію дефектів СОШ, що віддзеркалилось в інтегральному показникові – гастропротекторній дії, значення якої становить 64,2% (табл. 3). Значення ступеня відновлення складчастості становить 65%, що у сукупності зі ступенем зменшення гіперемії на рівні 60% свідчить про виражені протизапальні властивості комбінації пГА+Кв (табл. 1). Значна противиразкова активність (67,73%) віддзеркалює виражені репаративні властивості комбінації пГА+Кв, які підтверджує значення ВІ – 6,06, що в 3 рази менше за ВІ (18,78) в групі контрольної патології (табл. 2).

Таблиця 1

СТУПІНЬ ЗМЕНШЕННЯ ГІПЕРЕМІЇ ТА СТУПІНЬ ВІДНОВЛЕННЯ СКЛАДЧАСТОСТІ СОШ ЩУРІВ В УМОВАХ ВИРАЗКИ ШЛУНКА, ВИКЛИКАНОЇ ОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНАЦІЇ ПГА+КВ, КВЕРЦЕТИНУ ТА СУКРАЛЬФАТУ

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | n | Ступінь зменшення гіперемії, % | Ступінь відновлення складчастості, % |
|----------------------|-------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| Контрольна патологія | - | 9 | - | - |
| Комбінація пГА+Кв | 100,0 | 9 | 60,0 | 65,0 |
| Кверцетин | 180,0 | 9 | 35,0 | 45,0 |
| Сукральфат | 240,0 | 9 | 45,0 | 35,0 |

Макроскопічне дослідження стану СОШ щурів, яких в умовах оцтової кислоти виразки шлунка лікували препаратами порівняння гранулами кверцетину та сукральфатом, дозволило встановити у них помірну гастропротекторну дію – 38,89 та 43,44% (табл. 3). Так, під впливом кверцетину в дозі 180 мг/кг та сукральфату в дозі 240 мг/кг відбувається помірне покращення стану СОШ, що відбивається ступенем відновлення складчастості на 45% та 35% відповідно, пригнічення запалення – ступінь зменшення гіперемії становить 35% та 45% відповідно і репарації дефектів СОШ – на 36,69% та 50,32% відповідно, а їх гастропротекторна дія складає 38,89% та 43,44% відповідно (табл. 3).

Порівняльний аналіз показників (табл. 1 – 3), які характеризують стан СОШ щурів в умовах оцтової кислоти виразки шлунка, дозволяє зробити висновок про перевагу комбінації пГА+Кв над препаратами порівняння гранулами кверцетину та сукральфатом. Лікувальна дія комбінації пГА+Кв відбивається у відновленні складчастості на 65% та свідчить про перевагу за здатністю покращувати мікроциркуляцію крові та трофічні процеси в СОШ над кверцетином (45%) і

Таблиця 2

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ПГА+КВ, КВЕРЦЕТИНУ ТА СУКРАЛЬФАТУ НА ВИРОЗКОУТВОРЕННЯ СОШ У ЩУРІВ В УМОВАХ ВИРАЗКИ ШЛУНКА, ВИКЛИКАНОЇ ОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ

| Умови досліджу | Доза, мг/кг | n | Тварини з пошкодженнями СОШ, % | Площа пошкоджень, бали | ВІ, у.о | Противиразкова активність, % |
|----------------------|-------------|---|--------------------------------|------------------------|---------|------------------------------|
| Контрольна патологія | – | 9 | 100,0 | 18,78±0,62 | 18,78 | – |
| Комбінація пГА+Кв | 100,0 | 9 | 100,0 | 6,06±0,43* | 6,06 | 67,73 |
| Кверцетин | 180,0 | 9 | 100,0 | 11,89±0,41* | 11,89 | 36,69 |
| Сукральфат | 240,0 | 9 | 100,0 | 9,33±0,51* | 9,33 | 50,32 |

Примітки:

1. * – відхилення показника достовірне щодо контролю, $p \leq 0,05$;
2. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3

ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КОМБІНАЦІЇ ПГА+КВ, КВЕРЦЕТИНУ ТА СУКРАЛЬФАТУ В УМОВАХ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ, ВИКЛИКАНОЇ ОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ

| Препарат | Доза, мг/кг | n | Ступінь відновлення складчастості, % | Ступінь зменшення гіперемії, % | Противиразкова активність, % | Гастропротекторна дія, % |
|--------------------|-------------|---|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Комбінація пГА+Кв | 100,0 | 9 | 65,0 | 60,0 | 67,73 | 64,24±1,39 |
| Гранули кверцетину | 180,0 | 9 | 45,0 | 35,0 | 36,69 | 38,89±1,89 |
| Сукральфат | 240,0 | 9 | 35,0 | 45,0 | 50,32 | 43,44±2,75 |

сукральфатом (35%) у 1,4 та 1,9 рази відповідно. За протигіперемічною активністю комбінація пГА+Кв (60%) має перевагу над гранулами кверцетину (35%) та сукральфатом (45%) у 1,7 і 1,3 рази відповідно (табл. 1). За здатністю сприяти репарації виразкових дефектів комбінація пГА+Кв (67,73%) переважає кверцетин (36,69%) та сукральфат (50,32%) у 1,9 та 1,4 рази відповідно (табл. 2). Взагалі за вираженістю гастропротекторної дії в умовах хронічної оцтовокислої виразки шлунка у щурів комбінація пГА+Кв (64,24%) має перевагу над кверцетином (38,89%) у 1,7 рази та над сукральфатом (43,44%) – у 1,5 рази (табл. 4).

ВИСНОВКИ

За результатами макроскопічних досліджень в умовах хронічної оцтовокислої виразки шлунка у щурів встановлено виражену гастропротекторну дію комбінації пГА+Кв, яка має значиму (у 1,5–1,7 разу) перевагу над препаратами порівняння – кверцетином та сукральфатом.

За результатами досліджень встановлено, що одним зі шляхів реалізації гастропротекторної дії комбінації пГА+Кв є вплив на місцевий (гастроуденальний) механізм маніфестації та розвитку виразки шлунка.

Отримані результати досліджень в умовах хронічної оцтовокислої виразки шлунка у щурів, яка характеризується місцевим (гастроуде-

нальним) механізмом розвитку, дають змогу рекомендувати комбінацію на основі похідних глюкозаміну з кверцетином для подальших досліджень з метою створення високоефективного вітчизняного гастропротекторного засобу.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Верткин А.Л. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общемедицинской практике / [А.Л. Верткин, Е.И. Горулева, В.С. Иванов и др.]/РМЖ. – 2009. – №1. – С. 6-11
2. Ковалев В.Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) / В.Б. Ковалев, В.В. Ковган, Е.Ю. Колчина // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т. 2, №4. – С. 176-184.
3. Передерий В.Г., Современные представления о причинах возникновения и лечении язвенной болезни / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Журн. «Мистецтво лікування» – 2007. – 2(38).
4. Яковлева Л.В. Экспериментальне вивчення нових противиразкових препаратів / Л.В. Яковлева, Г.В. Оболенцева, Л.П. Брюзгінова // У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: [методичні рекомендації] / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 321-333.

5. Chi Y.S. Effects of Naturally Occurring Prenylated Flavonoids on Enzymes Metabolizing Arachidonic Acid: Cyclooxygenases and Lipoxygenases / Y.S. Chi, H.G. Jong, K.H. Son et al. // Biochemistry and Pharmacol. – 2010. – №62. – P. 1185-1191.
6. Ezer E. Prevention of experimental gastric ulcer in rats by a substances which increases biosynthesis of acid Mucopolysaccharides/ E. Ezer, L. Szporny //J. Pharm. Pharmacol. –1990. – V.22, №2. – P. 143-159.
7. Ferguson L.R. Role of plant polyphenols in genomic stability / L.R. Ferguson // Mutation Res. – 2001. – №475. – P. 89-111.
8. Haraguchi H. Protection against oxidative damage by dihydroflavonols in Engelhardtia chrysolepis / H. Haraguchi, Y. Mochida, S. Sakai et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2006. – Vol. 60, №6. – P. 945-948.
9. Keogh J.P., Allen A., Garner A. Relationship between gastric mucus synthesis, secretion and surface gel erosion measured in amphibian stomach in vitro //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2007. – Vol.24, №11. – P.844-849.
10. Livingston E.H. The stomach as a system and the pathogenesis of experimental ulcer / E.H. Livingston // Medical Hypotheses. – 2003. – V. 41, №2. – P. 173-176.

УДК: 615.243.4:616.33-002.2:547.459.5:547.972.35

И.А. Зупанец, Т.С. Сахарова, Е.А. Андреева, А.Н. Семенов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА С КВЕРЦЕТИНОМ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО УКСУСНОКИСЛОГО ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

В данной работе в результате макроскопических исследования в условиях субхронического уксуснокислого поражения слизистой оболочки желудка у крыс установлено выраженное гастропротекторное действие комбинации производных глюкозамина с кверцетином. Доказано значительное преимущество над препаратами сравнения кверцетином и сукральфатом. Определено, что одним из путей реализации гастропротекторного действия комбинации производных глюкозамина с кверцетином является влияние на местный (гастродуоденальный) механизм манифестации и развития язвы желудка. Полученные результаты есть обоснованием дальнейших исследований с целью создания высокоэффективного отечественного гастропротекторного лекарственного средства

Ключевые слова: язва желудка; кверцетин; глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин.

UDC: 615.243.4:616.33-002.2:547.459.5:547.972.35

I.A. Zupanets, T.S. Sakharova, O.O. Andreeva, A.M. Semenov

EXPERIMENTAL STUDY OF GASTROPROTEKTORNOGO OF ACTION OF COMBINATION ON BASIS OF DERIVATES OF GLYUKOZAMINA WITH QUERCETINUM IN THE CONDITIONS OF CHRONIC UKSUSNOKISLOGO DEFEAT OF MUCOUS MEMBRANE OF STOMACH

In this work as a result of macroscopic research in the conditions of chronic acetate defeat of mucous membrane of stomach for rats, which is characterized the gastro-duodenal mechanism of development, the expressed gastroprotectiv action of combination of derivates of glukozamine is set with Quercetinum. Considerable advantage is well-proven above preparations of comparison: by the granules of Quercetinum and Sukralfatum. It is certain that one of ways of realization of gastroprotectiv action of combination of derivates of glukozamine with Quercetinum there is influence on the local (gastro-duodenal) mechanism of manifestation and development of gastric ulcer. The got results enable to recommend combination for further researches with the purpose of creation high-efficiency domestic gastroprotectiv of medication

Key words: gastric ulcer; Quercetinum; glukozamine hydrochloraide; N-acetilglukozamine

Адреса для листування:

Харків, 61022, вул. Пушкінська, 27,
НФАУ, кафедра клінічної фармації
з фармацевтичною опікою
Тел. (057) 706-30-67.

Надійшла до редакції:

08.02.2012

Фармацевтична хімія та фармакогнозія

Рецензенти рубрики:

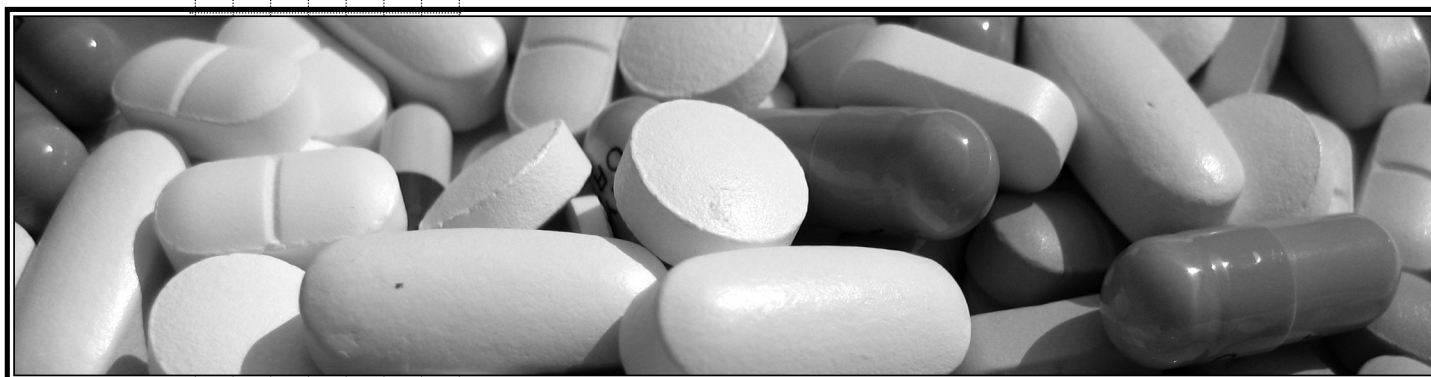
Кисличенко В.С.
д. фарм. н., проф.

Ковальов В.М.
д. фарм. н., проф.

Журавель І.О.
д. хім. н., проф.

Сибірна Н.О.
д. біол. н., проф.

Георгіянець В.А.
д. фарм. н., проф.



УДК 661.732.9+615.32

М.І. ЛУКАНЮК, С.М. МАРЧИШИН

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛИСТКІВ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОСЛИН РОДИНИ ЛИПОВІ

Вивчено жирнокислотний склад ліпофільної фракції листків липи серцелистої, липи широколистої, липи американської, липи європейської та липи повстистої. Одержані результати свідчать, що у досліджуваних фракціях з насичених кислот переважає пальмітинова, з ненасичених – лінолева і ліноленова кислоти.

Ключові слова: жирні кислоти; листки; види рослин родини Липові

ВСТУП

Важливе науково-практичне значення мають представники родини Липові, а саме: липа серцелиста (*Tilia cordata* Mill.), липа широколиста (*Tilia platyphyllos* Scop.), липа європейська (*Tilia europaea* L.), липа американська (*Tilia americana* L.) та липа повстиста або срібляста (*Tilia tomentosa* (T. *argentea*) Mill.). У народній медицині подрібнені свіжі бруньки та листя липи здавна застосовують зовнішньо як протизапальний, болезаспокійливий та пом'якшувальний засіб. Бруньки та зелене листя, розтерте в однорідну масу, використовують у вигляді компресів при опіках [2, 4, 6]. Квітки під назвою «липовий цвіт» використовують у медичній практиці як потогінний засіб.

У джерелах літератури немає інформації про жирнокислотний склад липи, тому нами було проведено вивчення ліпофільної фракції листків липи серцелистої, липи широколистої, липи американської, липи європейської та липи повстистої та визначено якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у досліджуваних екстрактах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були сухі подрібнені листки липи серцелистої, липи широколистої, липи американської, липи європейської та липи повстистої, заготовлені у період цвітіння рослин на території Гермаківського дендропарку, що на Тернопільщині.

Жирнокислотний склад ліпофільної фракції листків липи аналізували після метилування жирних кислот у зразку екстракту.

Метиллові ефіри жирних кислот одержували за методикою А.А. Лур'є. Циклогексанову витяжку екстракту кількісно хроматографували на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором. Колонка – капілярна кварцова розміром 30 м x 0,25 мм, НР –225, товщина шару – 0,25 мкм.

Температуру колонки програмували при 165 °С (2 хвилини). Приріст температури – зі швидкістю 20 °С за хвилину до температури 225 °С (15 хвилини). Температура випаровувача та детектора – 250 °С. Швидкість руху газу-носія (водню) – 0,94 мл/хв. Ділення потоку – 1:50.

Для ідентифікації жирних кислот проводили порівняння показників часу утримання піків метилових ефірів і стандартної суміші. Вміст жирних кислот (у відсотках) розраховували за відношенням піку метилового ефіру відповідної жирної кислоти на хроматографі до сумарної площі піків усіх компонентів [1, 3, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення жирнокислотного складу листків досліджуваних видів рослин родини Липові наведено у таблиці.

Одержані результати свідчать, що у ліпофільних екстрактах листків досліджуваних видів лип ідентифіковано: у липи серцелистої – 10 жирних кислот, липи широколистої – 11, липи американської і липи повстистої – по 13 жирних кислот (рис. 1-5). Найбільше – 14 жирних кислот ідентифіковано у листках липи європейської. Співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот у ліпофільних екстрактах листків липи серцелистої становить 47,19 % : 39,54 %; липи широколистої – 38,02 % : 39,12 %; липи європейської – 28,21 % : 35,36 %; липи американської –

© М.І. Луканюк, С.М. Марчишин, 2012

**ВМІСТ ЖИРНИХ КИСЛОТ
У ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЯХ ЛИСТКІВ РОСЛИН РОДИНИ ЛИПОВІ**

| Індекс | Компоненти жирних кислот | Листки липи серцелистої, % | Листки липи широколистої, % | Листки липи європейської, % | Листки липи американської, % | Листки липи повстистої, % |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|
| C 12:0 | Лауринова | не виявл. | 2,58 | 2,41 | 2,18 | 1,79 |
| C 14:0 | Міристинова | 2,49 | 1,39 | 2,09 | не виявл. | не виявл. |
| C 15:0 | Пентадеканова | не виявл. | не виявл. | 0,47 | 1,09 | 1,60 |
| C 16:0 | Пальмітинова | 34,61 | 26,06 | 16,40 | 16,57 | 18,40 |
| C 16:1 | Пальмітоолеїнова | 4,43 | 1,02 | 2,12 | 4,00 | 4,46 |
| C 17:0 | Гептадецена | не виявл. | 1,11 | не виявл. | не виявл. | не виявл. |
| C 18:0 | Стеаринова | 4,80 | 3,90 | 2,77 | 2,57 | 3,66 |
| C 18:1 | Олеїнова | 7,16 | 2,30 | 5,64 | 5,43 | 5,10 |
| C 18:2 | Лінолева | 7,73 | 6,82 | 5,63 | 5,28 | 5,81 |
| C 18:3 | Ліноленова | 14,31 | 28,17 | 19,37 | 13,11 | 17,49 |
| C 20:0 | Арахінова | не виявл. | 0,74 | 0,90 | 0,94 | 1,18 |
| C 20:1 | Ейкозанова | 1,95 | 0,81 | 0,84 | 0,86 | 0,68 |
| C 22:0 | Бегенова | 5,29 | 2,24 | 1,30 | 0,58 | 0,50 |
| C 22:1 | Ерукова | не виявл. | не виявл. | 1,76 | 1,44 | 1,40 |
| C 24:0 | Лігноцерінова | не виявл. | не виявл. | 1,87 | 3,45 | 0,89 |
| C 24:1 | Нервонова | 3,96 | не виявл. | не виявл. | не виявл. | не виявл. |
| Сума насичених жирних кислот | | 47,19 | 38,02 | 28,21 | 27,38 | 34,94 |
| Сума ненасичених жирних кислот | | 39,54 | 39,12 | 35,36 | 29,92 | 28,02 |

27,38%:29,90%; липи повстистої – 34,94%:28,02%. Встановлено, що у липи серцелистої і липи повстистої домінуючими є насичені жирні кислоти, у інших досліджуваних видів – ненасичені.

У всіх видів лип із ненасичених жирних кислот переважають ліноленова, лінолева і олеїнова кислоти (рис. 6). Найбільший їх вміст спостерігається у листках липи широколистої – 37,29 %, найменший – у листках липи американської – 23,82 %. У листках липи широколистої і липи європейської домінуючою є ліноленова кислота (28,17 % і 19,37 % відповідно).

Ліпофільні екстракти липи європейської, липи американської і липи повстистої містять пентадеканову, ерукову і лігноцерінову жирні кислоти, які відсутні в екстрактах липи серцелистої і липи широколистої. У листках липи серцелистої ідентифіковано нервонову кислоту, вміст якої становить 3,96 %. У інших видів

нервонова кислота не виявлена. Листки липи серцелистої, л. широколистої і л. європейської містять міристинову кислоту, яка не виявлена у ліпофільних екстрактах липи повстистої і липи американської.

З насичених кислот у всіх досліджуваних видів лип домінує пальмітинова кислота, найбільший вміст якої спостерігається у листках липи серцелистої (34,61 %).

ВИСНОВКИ

1. Досліджено жирнокислотний склад ліпофільної фракції листків липи серцелистої, липи широколистої, липи європейської, липи американської та липи повстистої.

2. Проведено порівняльний аналіз якісних та кількісних показників жирних кислот для сировини п'яти видів рослин родини Липові.

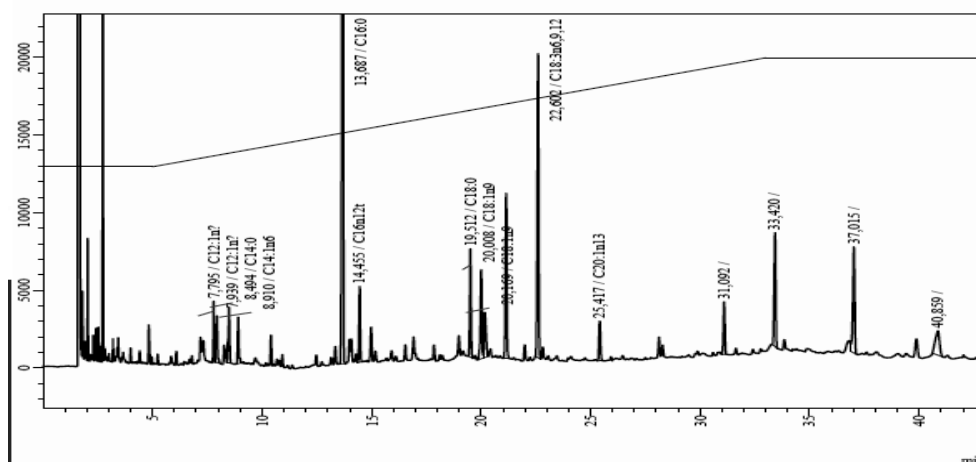


Рис. 1. Хроматограма жирних кислот ліпофільної фракції листків липи серцелистої.

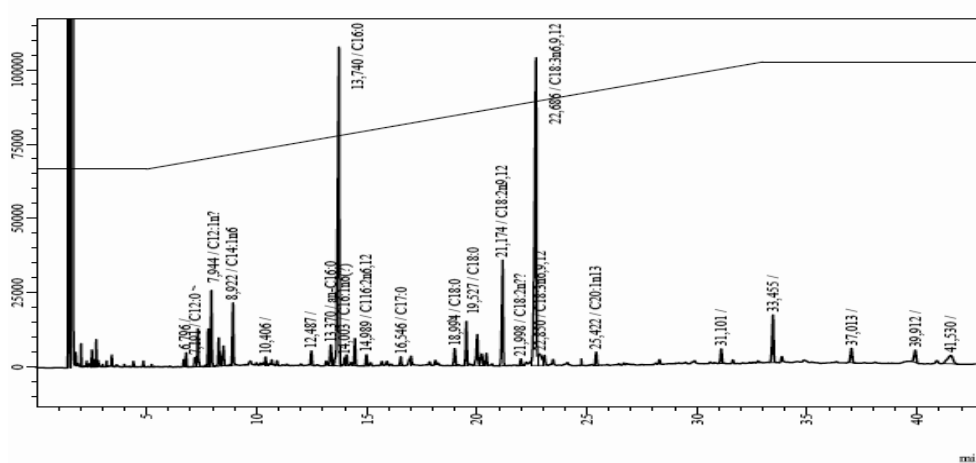


Рис. 2. Хроматограма жирних кислот ліпофільної фракції листків липи широколистої.

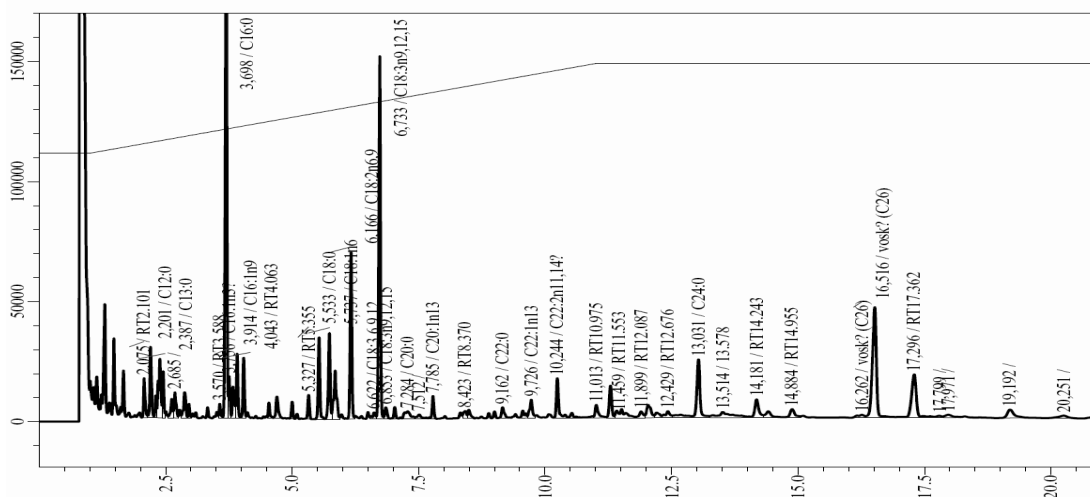


Рис. 3. Хроматограма жирних кислот ліпофільної фракції листків липи американської.

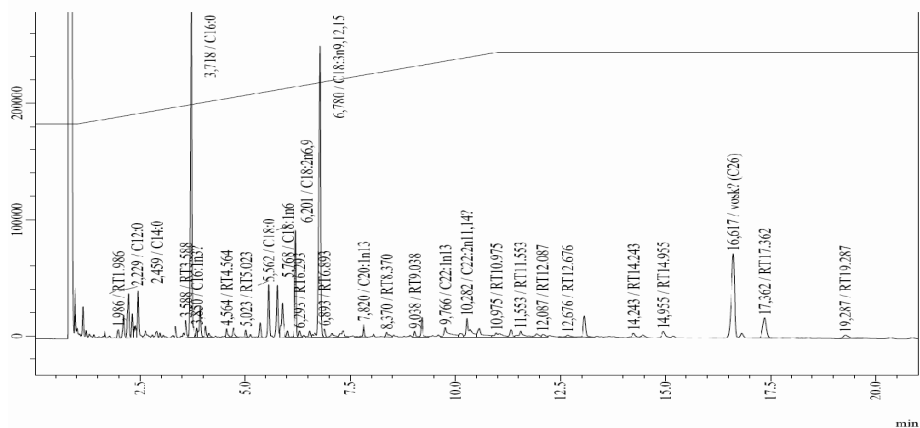


Рис. 4. Хроматограма жирних кислот ліпофільної фракції листків липи європейської.

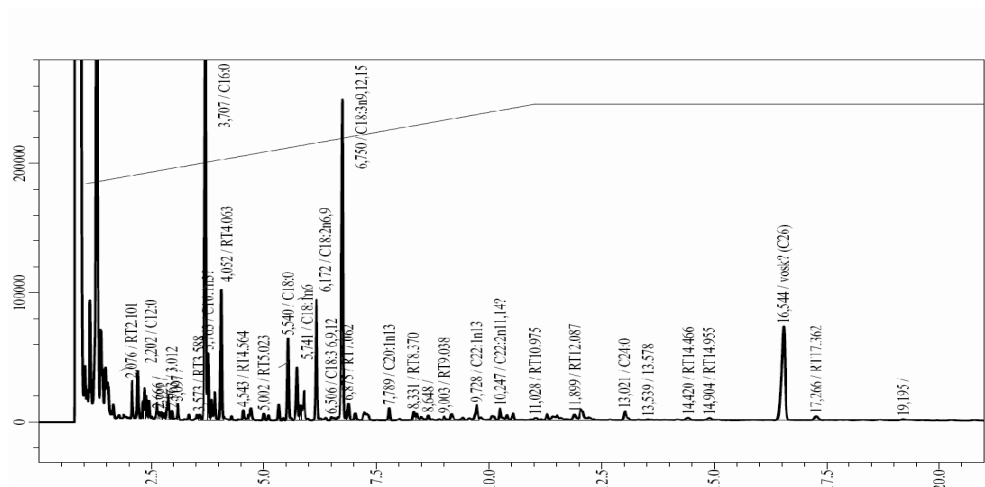


Рис. 5. Хроматограма жирних кислот ліпофільної фракції листків липи повстистої.

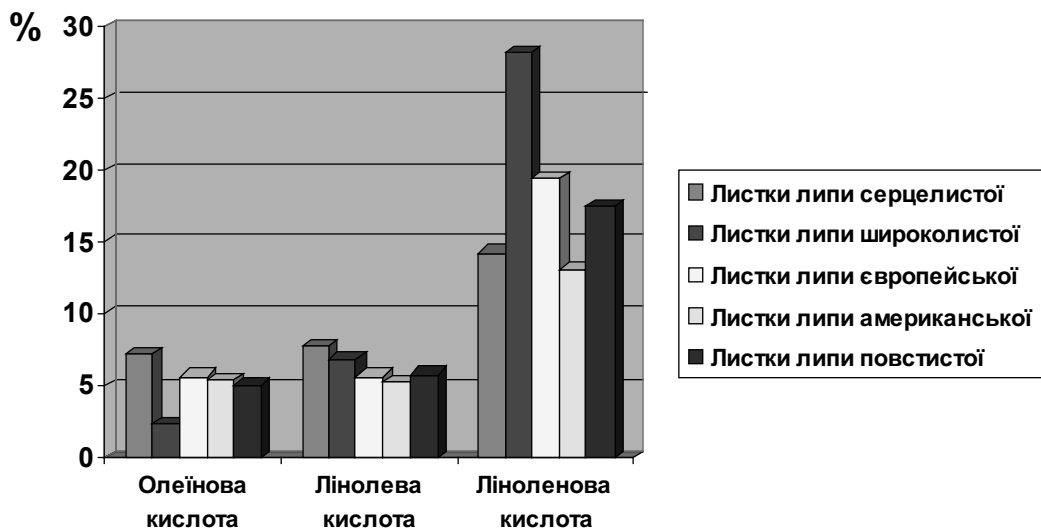


Рис. 6. Вміст ненасичених жирних кислот у листках рослин родини Липові.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Гудзенко А.В. Дослідження жирнокислотного складу ехінацеї пурпурової / А.В. Гудзенко, О.О. Цуркан, Т.В. Ковальчук, Т.М. Курапова // Фітотерапія. Часопис. – 2009. – №2 – С. 63-65.
2. Йорданов Д. Фитотерапия. Лечение лекарственными травами / Д. Йорданов, П. Николов, А. Бойчинов. Пер. с болг. – София : Медицина и физкультура, 1970. – 342 с.
3. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов / М. Кейтс – М.: Мир, 1975. – 305 с.
4. Ковалёв В. Н. Фитотерапия в вашем доме: [лечение лекарственными растениями] / В.Н. Ковалёв, А.Г. Сербин. – Х.: Альфа, 1990. – 115 с.
5. Кучер М.М. Газорідинна хроматографія в аналізі ліків та отрут. Т.1. Теоретичні основи методу / М.М. Кучер, І.Й. Галькевич. – Львів, ЛНМУ, 2011. – 236 с.
6. Соколов С. Я. Справочник по лекарственным растениям: [Фитотерапия] / С. Я. Соколов, И. П. Зашатов– 2-е изд. – М.: Надра, 1989. – 512 с.

УДК 661.732.9+615.32

М.И. Луканюк, С.М. Марчишин

**ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ НЕКОТОРЫХ
ВИДОВ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ЛИПОВЫЕ**

Изучен жирнокислотный состав липофильной фракции листьев липы сердцелистной, липы широколистной, липы европейской, липы американской и липы широколистной. Полученные результаты свидетельствуют, что в исследуемых экстрактах из насыщенных кислот преобладает пальмитиновая, из ненасыщенных – линолевая и линоленовая кислоты.

Ключевые слова: жирные кислоты; листья; растения семейства Липовые

UDC 661.732.9+615.32

M.I. Lukanyuk, S.M. Marchyshyn

FATTY ACIDS CONTENT OF SOME SPECIES OF LINDEN

Fatty acids content of lipophilic fraction of the laves of small-leaved lime, large-leaved lime, american bass-wood, european lime and silver lime was studied. The results obtained show that among extracts of the saturated acids palmitic predominates, and among the unsaturated acids linoleic and linolenic acids predominate.

Key words: fatty acids; leaves; species of Linden

Адреса для листування:
Тел. моб. (097) 761-70-25.
E-mail:MarjawkaD@gmail.com

Надійшла до редакції:
05.12.2011

УДК 543.544.45:582.675.1:665.12

І.М. САХАЦЬКА, В.С. КИСЛИЧЕНКО, І.О. ЖУРАВЕЛЬ, Н.Є. БУРДА

Національний фармацевтичний університет

ВСТАНОВЛЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ КВІТОК ТА ЛИСТЯ ПІВОНІЇ ЛІКАРСЬКОЇ СОРТІВ «ALBA PLENA» ТА «ROSEA PLENA»

Методом газової хроматографії було проведено вивчення жирнокислотного складу ліпофільних фракцій квіток та листя півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena». В усіх досліджуваних зразках сировини було встановлено наявність 21 жирної кислоти. Серед ідентифікованих жирних кислот в усіх видах сировини переважали ненасичені жирні кислоти.

Ключові слова: півонія; жирні кислоти; газова хроматографія

ВСТУП

Жирні кислоти відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності людини, а також у лікуванні різних патологій. Особливо це стосується дії есенціальних ω -3 та ω -6 поліненасичених кислот. Дослідження, які були проведені за кордоном, підтвердили, що група ω -3 поліненасичених жирних кислот виявляє гіполіпідемічну, антиагрегантну, протизапальну та імунomodulatory активність [5, 8, 10, 12, 13].

Механізм дії ω -3 поліненасичених кислот пов'язаний з їх впливом на систему ейкозаноїдів, а також вони є конкурентними антагоністами арахідонової кислоти, тромбоксанів та лейкотрієнів [3, 9]. Це пояснює використання ω -3 кислот у терапії запальних процесів [7, 11]. Доведено, що ω -6 та ω -3 жирні кислоти визначають ступінь активації запальних реакцій в організмі людини [6].

В народній медицині в якості протизапального засобу для лікування ревматизму застосовують корені півонії лікарської [2, 4]. Надземна частина цієї рослини вивчена недостатньо. Крім того, цей вид півонії широко застосовується як декоративна рослина. Тому для розширення сировинної бази півонії лікарської доцільно провести вивчення надземної частини найбільш поширених в Україні її декоративних сортів.

Метою нашої роботи було вивчення жирнокислотного складу квіток та листя півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджували ліпофільні фракції квіток та листя півонії лікарської сортів «Alba plena» та

«Rosea plena», отримані вичерпною екстракцією гексаном.

Метод визначення жирнокислотного складу заснований на перетворенні тригліцеридів жирних кислот на метилові естери жирних кислот та газохроматографічному аналізі останніх [1].

Аналіз жирнокислотного складу ліпофільних фракцій здійснювали методом газової хроматографії метилових естерів жирних кислот на газовому хроматографі «Селміхром-1». Хроматограф газовий лабораторний з полум'яноіонізаційним детектором. Колонка газохроматографічна з нержавіючої сталі довжиною 2,5 м. та з внутрішнім діаметром 4 мм наповнена нерухомою фазою – інертоном, який оброблений 10% діетиленглікольсукцинатом (DEGS).

На хроматографі встановлювали наступні параметри роботи: температура термостату колонки – 180°C, температура випарника – 230°C, температура детектора – 220°C, швидкість потоку газу носія (азот) – 30 см³/хв., об'єм проби – 2 мм³ розчину метилових естерів кислот у гексані.

Ідентифікацію метилових естерів жирних кислот проводили за часом утримання піків у порівнянні зі стандартною сумішшю. Розрахунок складу метилових естерів проводили методом внутрішньої нормалізації. У якості стандартів використовували зразки насичених та ненасичених метилових естерів жирних кислот фірми «Sigma». Метилові естери жирних кислот отримували за модифікованою методикою Пейскера, яка забезпечує повне метилювання жирних кислот.

Для метилювання використовували суміш хлороформу з метанолом та кислотою сульфатною у співвідношенні 100:100:1. У скляні ампули відміряли 30-50 мкл ліпофільного екстракту, приливали 2,5 мл метилюючої суміші та запаю-

вали ампули. Потім їх поміщали до термостату з температурою 105°C на 3 год. Після закінчення метилювання ампули розкривали, вміст перенесли в пробірку, додавали порошкоподібний цинку сульфат на кінчику скальпеля, приливали 2 мл води очищеної та 2 мл гексану для екстракції метилових естерів. Після ретельного збовтування і відстоювання гексановий екстракт фільтрували і використовували для хроматографічного аналізу.

Газові хроматограми жирнокислотного складу квіток та листя півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena» наведені на рис. 1-2. Результати жирнокислотного аналізу наведені в таблиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні жирнокислотного складу листя та квіток півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena» було встановлено наявність 18 жирних кислот. У ліпофільних фракціях усіх досліджуваних об'єктів серед насичених кислот переважала пальмітинова кислота, вміст якої від суми складав для листя сорту «Rosea

plena» 19,27%, для листя сорту «Alba plena» – 19,97%, квіток сорту «Rosea plena» – 15,37%, а квіток сорту «Alba plena» – 12,85%. Серед ненасичених кислот у всіх досліджуваних зразках сировини переважали ліноленова та лінолева кислоти. Вміст ліноленової кислоти у сумі в ліпофільних фракціях: для листя сорту «Rosea plena» складав 33,12%, листя сорту «Alba plena» – 26,25%, квіток сорту «Rosea plena» – 14,88%, квіток сорту «Alba plena» – 15,98%. Частка лінолевої кислоти від усієї суми у ліпофільних фракціях складала: квіток сорту «Rosea plena» 42,69%, квіток сорту «Alba plena» – 33,00%, листя сорту «Alba plena» – 15,10%, листя сорту «Rosea plena» – 13,00%.

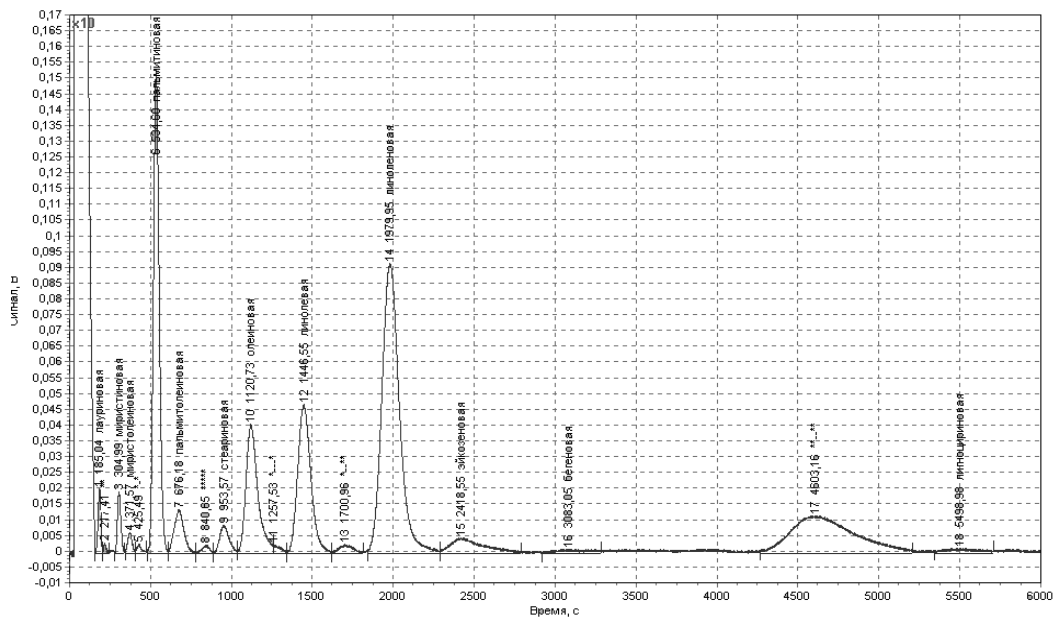
Крім того, у листі обох сортів спостерігався значний вміст олеїнової кислоти, який складав для листя сорту «Rosea plena» 9,59% та 9,60% від суми для листя сорту «Alba plena».

Значний вміст у сировині ω -3 (ліноленової) та ω -6 (лінолевої) поліненасичених жирних кислот може пояснювати застосування півонії лікарської для лікування запальних процесів, зокрема для лікування ревматоїдного артриту.

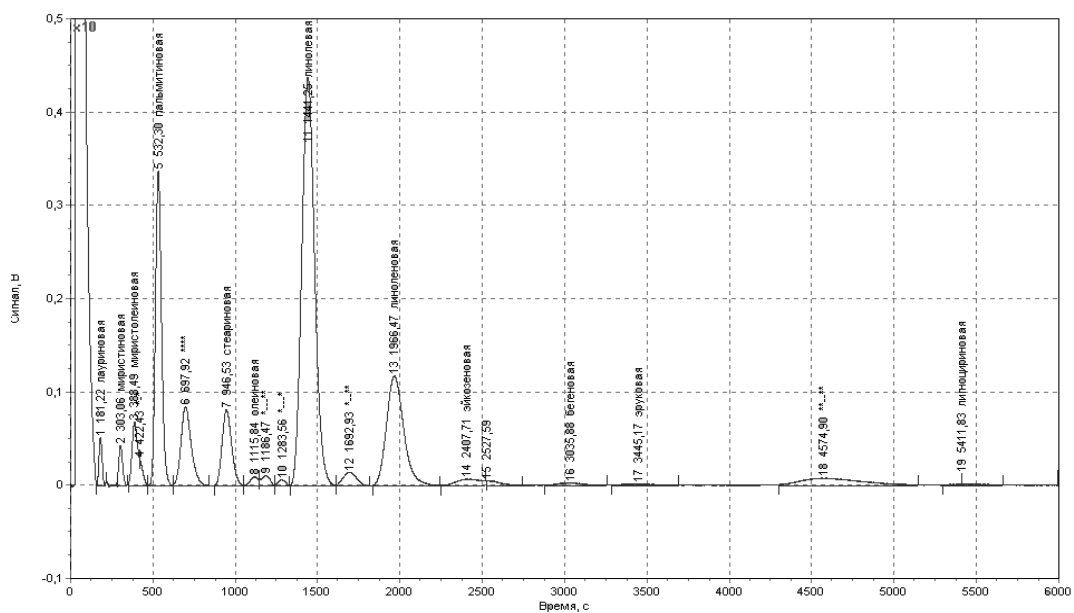
Таблиця

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПОФІЛЬНИХ ФРАКЦІЙ КВІТОК ТА ЛИСТЯ ПІВОНІЇ ЛІКАРСЬКОЇ СОРТИВ «ALBA PLENA» ТА «ROSEA PLENA»

| № з/п | Жирні кислоти | Вміст у ліпофільній фракції, % від суми | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | | листя сорту «Rosea plena» | квіток сорту «Rosea plena» | листя сорту «Alba plena» | квіток сорту «Alba plena» |
| 1 | C _{12:0} лауринова | 1,22 | 1,27 | 1,07 | 1,16 |
| 2 | Неідентифікована кислота | 0,10 | – | 0,05 | – |
| 3 | C _{14:0} міристинова | 1,42 | 1,23 | 1,76 | 1,10 |
| 4 | C _{14:1} міристолеїнова | 0,54 | 3,27 | 0,67 | 3,70 |
| 5 | Неідентифікована кислота | 0,15 | 0,62 | 0,48 | 1,52 |
| 6 | C _{16:0} пальмітинова | 19,27 | 15,37 | 19,97 | 12,85 |
| 7 | C _{16:1} пальмітинолеїнова | 2,68 | – | 2,07 | – |
| 8 | Неідентифікована кислота | – | 6,32 | – | 7,74 |
| 9 | Неідентифікована кислота | 0,20 | – | 0,23 | – |
| 10 | C _{18:0} стеаринова | 1,57 | 5,85 | 2,28 | 5,22 |
| 11 | C _{18:1} олеїнова | 9,59 | 0,60 | 9,60 | 0,26 |
| 12 | Неідентифікована кислота | – | 0,79 | – | 0,44 |
| 13 | Неідентифікована кислота | 0,23 | 0,32 | 0,26 | 5,05 |
| 14 | C _{18:2} лінолева | 13,00 | 42,69 | 15,10 | 33,00 |
| 15 | Неідентифікована кислота | 0,47 | 1,43 | 0,80 | 2,78 |
| 16 | C _{18:3} ліноленова | 33,12 | 14,88 | 26,25 | 15,98 |
| 17 | C _{20:1} гондоїнова | 2,17 | 1,41 | 4,34 | 3,26 |
| 18 | C _{22:0} бегенова | 0,02 | 0,40 | 0,05 | 0,56 |
| 19 | C _{22:1} ерукова | – | 0,12 | – | 0,03 |
| 20 | Неідентифікована кислота | 14,23 | 3,40 | 14,90 | 5,17 |
| 21 | C _{24:0} лігноцерінова | 0,02 | 0,03 | 0,12 | 0,18 |
| Вміст ідентифікованих жирних кислот | | 84,62 | 87,12 | 83,28 | 77,30 |
| вміст насичених жирних кислот | | 23,52 | 24,15 | 25,25 | 21,07 |
| вміст ненасичених жирних кислот | | 61,10 | 62,97 | 58,03 | 56,23 |
| Вміст неідентифікованих жирних кислот | | 15,38 | 12,88 | 16,72 | 22,70 |

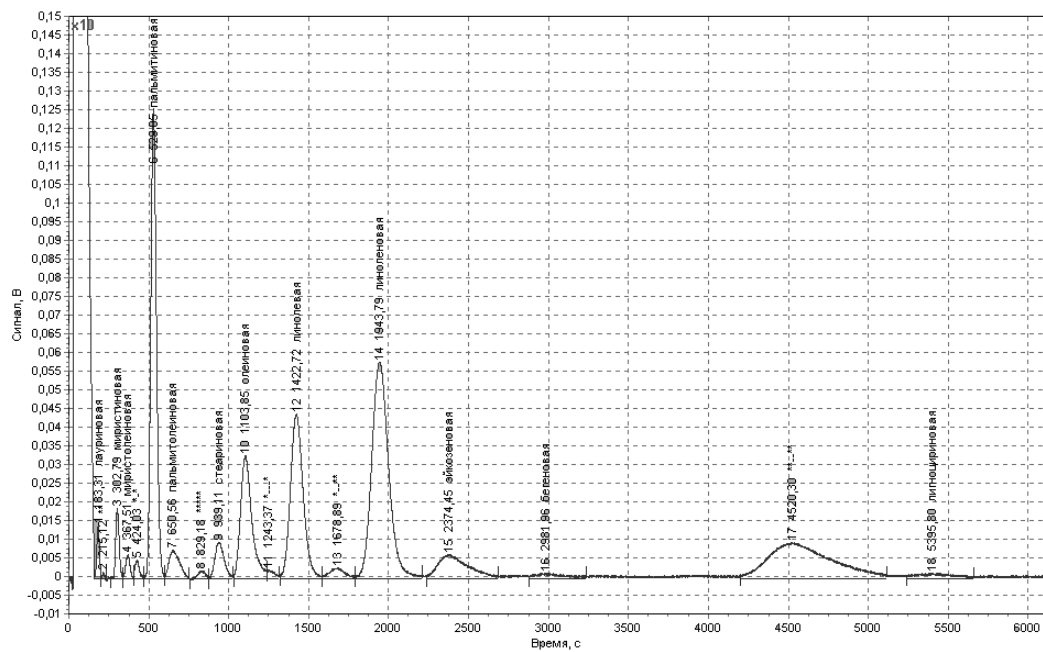


А

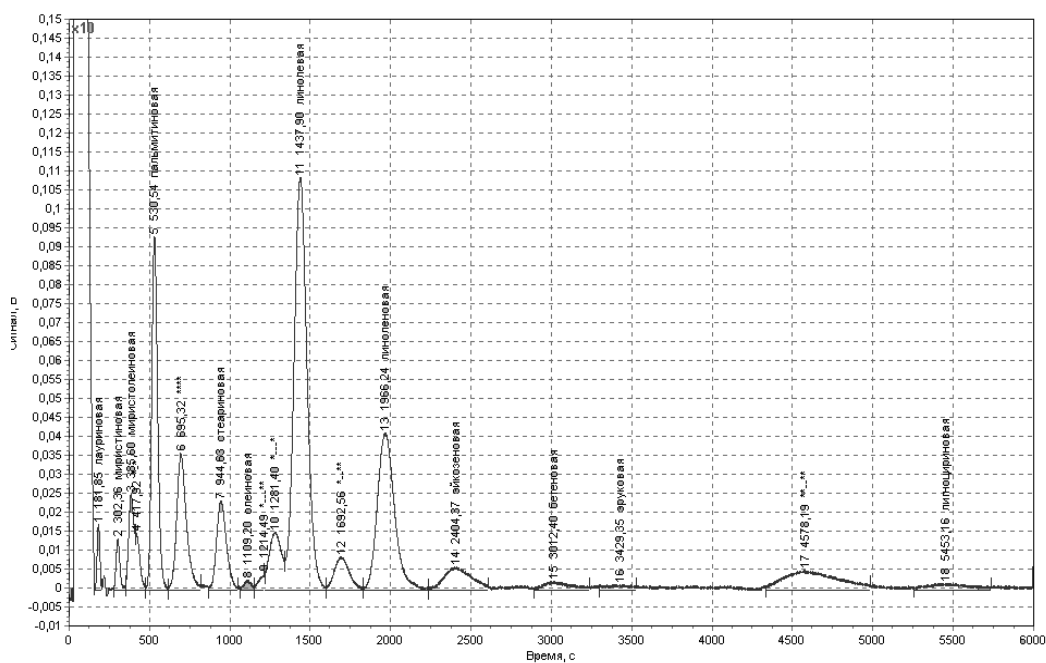


Б

Рис. 1. Газові хроматограми жирнокислотного складу: А – листя півонії лікарської сорту «Rosea plena», Б – квіток півонії лікарської сорту «Rosea plena».



А



Б

Рис. 2. Газові хроматограми жирнокислотного складу: А – листя півонії лікарської сорту «Alba plena», Б – квіток півонії лікарської сорту «Alba plena».

ВИСНОВКИ

Методом газової хроматографії вивчено жирнокислотний склад листя та квіток півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena». Серед ідентифікованих жирних кислот в усіх видах сировини переважали ненасичені жирні кислоти.

Значний вміст ω -3 та ω -6 поліненасичених жирних кислот дає можливість рекомендувати листя та квітки півонії лікарської для застосування в комплексній терапії запальних процесів.

Отримані дані можуть бути використані при розробці нових фітозасобів на основі листя та квіток півонії лікарської сортів «Alba plena» та «Rosea plena».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вивчення ліпофільних екстрактів трави та підземних органів *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. / Н.Є. Бурда, І.О. Журавель, В.С. Кисличенко, В.Б. Демьохін // Укр. мед. альманах. – 2010. – Т. 13, №6. – С. 37-39.
2. Лекарственные растения: [энциклопед.] / Сост. И.Н. Путьрский, В.Н. Прохоров. – 2-е изд. – Мн.: Книжный Дом, 2005. – 656 с.
3. Сорока Н.Ф. Обоснование применения Эйконола при ревматических заболеваниях / Н.Ф. Сорока // Мед. новости. – 1999. – №4. – С. 47-50.
4. Энциклопедия лекарственных растений / [Беренжер Арналь–Шнебеллен, Поль Гетц, Эммануэль Грассар и др.]. – М.: Ридерз дайджест, 2004. – 351 с.
5. Artemis P. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and Autoimmune Diseases / P. Artemis, M.D. Simopoulos // J. of the American College of Nutrition. – 2002. – Vol. 21, №6. – P. 495-505.
6. Berry E.M. Are diets high in omega-6 polyunsaturated fatty acids unhealthy? / E.M. Berry // Eur. Heart J. Supplements. – 2001. – Vol. 3, Suppl. D. – P. 37-41.
7. Bittiner S.B. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis / S.B. Bittiner, W.F. Tucker, I. Cartwright // Lancet. – 1988. №1. – P. 378-380.
8. Effect of ω -3 and ω -9 fatty acid rich oils on lipoxygenases and cyclooxygenases enzymes and on the growth of a mammary adenocarcinoma model / [Andrea Comba¹, Damian M. Maestri, Maria A. Berra et al.] // Lipids in Health and Dis. – 2010. – №9. – P. 112-123.
9. Weber P. Health effects of polyunsaturated fatty acid in seafood's / P. Weber, S. Fischer, C. von Schacky eds. – Orlando, FL: Academic press, 1986. – 250 p.
10. Heemskerk J.W. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells / J.W. Heemskerk, R.C. Vossen, M.C. van Dam-Mieras // Curr. Opin. Lipidol. – 1996. – Vol. 7. – P. 24-29.
11. Kremer J.M. Effects of high-dose oil on rheumatoid arthritis after Stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates / J.M. Kremer, D.A. Lawrence, G.F. Pettilo // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 1107-1114.
12. Kremer J.M. Effects of modulation of inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids / J.M. Kremer // Lipids. – 1996. – Vol. 31, Suppl. S. – P. 243-247.
13. Omega 3 fatty acids: biological activity and effects on human health / La Guardia M., Giammanco S., Di Majo D. et al. // Panminerva Med. – 2005. – Vol. 47, №4. – P. 245-257.

УДК543.544.45:582.675.1:665.12

И.М. Сахацкая, В.С. Кисличенко, И.А. Журавель, Н.Е. Бурда

**ИЗУЧЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЦВЕТКОВ И ЛИСТЬЕВ ПИОНА
ЛЕКАРСТВЕННОГО СОРТОВ «ALBA PLENA» ТА «ROSEA PLENA»**

Методом газовой хроматографии было проведено изучение жирнокислотного состава липофильных фракций цветков и листьев пиона лекарственного сортов «Alba plena» и «Rosea plena». Во всех изучаемых образцах сырья было установлено наличие 21 жирной кислоты. Среди идентифицированных жирных кислот во всех видах сырья преобладали ненасыщенные жирные кислоты.

Ключевые слова: пион; жирные кислоты; газовая хроматография

UDC 543.544.45:582.675.1:665.12

I.M. Sakhatska, V.S. Kyslychenko, I.A. Zhuravel, N.Ye. Burda

The lipophylic fractions from flowers and leaves of *Paeonia officinalis* of varieties “Alba plena” and “Rosea plena” were studied using the gas chromatography method. The presence of 21 fatty acids was established in all the studied plant material samples. Among the identified fatty acids the unsaturated fatty acids were dominant in all raw materials.

Key words: peony; fatty acids; gas chromatography

Адреса для листування:
Харків, 61022, вул. Пушкінська, 53,
Тел. (050) 866-84-29
E-mail: nadegdaburda@mail.ru.

Надійшла до редакції:
15.12.2011

УДК 615.356:543.421./424

С.В. ГАРНА, К.І. ПРОСКУРИНА, В.А. ГЕОРГІЯНЦІ

Національний фармацевтичний університет

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НІКОТИНАМІДУ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ

Вперше проведено валідацію методики кількісного визначення нікотинаміду методом спектрофотометрії у комплексному фітопрепараті. Валідацію здійснено відповідно до вимог Державної фармакопеї України. Результати дослідження свідчать, що методика може бути коректно відтворена та придатна для подальшого використання при контролі якості даного препарату.

Ключові слова: нікотинамід; комплексний фітопрепарат; валідація; кількісний аналіз; спектрофотометрія

ВСТУП

Актуальним завданням фармацевтичної науки сьогодні є пошук, створення та стандартизація нових лікарських засобів. Особливу увагу при цьому приділяють розробці та стандартизації складних комбінованих фітохімічних лікарських засобів, адже досвід фітотерапії доводить, що лікувальна взаємодія лікарських рослин у таких препаратах виявляється у взаємному потенціюванні відомих видів дій біологічно активних речовин рослин [8]. Звичайно, при цьому виникають складнощі з аналізом окремих інгредієнтів внаслідок взаємного впливу на результати аналізу великої кількості біологічно активних речовин. Тому велике значення для методик аналізу має пробопідготовка, що дозволяє нівелювати вплив окремих інгредієнтів.

Для дослідження нами було обрано комбінований фітопрепарат «Седавіт, розчин», розроблений нами раніше, який містить збалансований якісний і кількісний склад інгредієнтів. Біологічно активні речовини препарату виявляють комплексний вплив на організм, що виражається у седативній, анксиолітичній дії та посиленні здатності переносити максимальні фізичні навантаження [4, 5].

Складовою частиною цього препарату є нікотинамід. Метою даної роботи була валідація методики кількісного визначення нікотинаміду у складі препарату «Седавіт, розчин» відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [1 – 3].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При проведенні досліджень було використано субстанцію робочого стандартного зразку нікотинаміду виробництва фірми «China Jiangsu Medicines & Health Products Import & Export (Group) Corporation» (серія № 2074021) та препарат «Седавіт, розчин», який має наступний склад: комплексний екстракт лікарських рослин – 94 мл, піридоксину гідрохлориду – 0,06 г, нікотинаміду – 0,3 г, сорбіту – 10 г.

Для проведення досліджень використовували наступне аналітичне обладнання: ваги AB 204 S/A METTLER TOLEDO, спектрофотометр «SPECORD 200», мірний посуд класу А, який відповідає ДСТУ 29228-91 [6]. Визначення проводили за методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області та у видимій області (2.2.25) [1]. Статистичну обробку експериментальних даних проводили відповідно до статті ДФУ «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» [2].

Методика кількісного визначення нікотинаміду: 5,00 мл препарату поміщають у центрифужну пробірку, додають воду, розчин свинцю ацетату, перемішують і центрифугують при 5000 об/хв протягом 5 хв. Центрифугат зливають у мірну колбу місткістю 50,00 мл. До осаду у центрифужній пробірці додають воду, перемішують і центрифугують при 5000 об/хв протягом 5 хв. Центрифугат зливають у ту ж мірну колбу, додають розчин натрію сульфату, доводять об'єм розчину водою до мітки і перемішують. Через 20 хв розчин фільтрують через паперовий фільтр, відкидаючи перші 10 мл фільтрату (розчин А).

У конічну колбу поміщають 1,00 мл розчину А, додають розчин натрію фосфату двозаміщеного, розчин роданобромідний і нагрівають при температурі від 75 до 80°C на водяній бані. Розчин охолоджують до кімнатної температури, додають розчин кислоти сульфанилової 1%, кількісно переносять у іншу мірну колбу місткістю 25,00 мл за допомогою води, доводять об'єм розчину водою до мітки і перемішують.

Паралельно вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 425 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи у якості розчину порівняння воду.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину, що містить 1,00 мл розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) нікотинаміду, виготовленого аналогічно випробуваному розчину.

Вміст нікотинаміду (X_i) у 1,00 мл препараті, у грамах, обчислюють за формулою (1):

$$X_i = \frac{D \times m_0 \times 0,05}{D_0}, \quad (1)$$

де: D – оптична густина випробуваного розчину;

D_0 – оптична густина розчину РСЗ нікотинаміду;

m_0 – маса наважки РСЗ нікотинаміду (г).

Допустимі норми вмісту нікотинаміду становлять 0,0027 – 0,0033 г у 1,00 мл препарату.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для уникнення впливу фенольних сполук, що містяться у розчині, їх попередньо осаджували за допомогою солей плюмбуму. Для підвищення специфічності використовували здатність похідних піридину утворювати в реакції з роданобромідним реактивом похідне глутаконового альдегіду, що при взаємодії з кислотою сульфаниловою приводить до забарвлених основ Шифа.

При проведенні кількісного визначення нікотинаміду методом спектрофотометрії було обрано діапазон застосування методики від 80,00% до 120,00% від номінального вмісту нікотинаміду в 1,00 мл препарату (0,003 г) за вимогами ДФУ [1] (допуски вмісту становлять $\pm 10\%$).

Для оцінки метрологічних характеристик досліджуваної методики були попередньо розраховані критерії прийнятності, наведені у табл. 1.

Критерії прийнятності метрологічних характеристик розраховували згідно з вимогами ДФУ [3].

На початку експерименту провели дослідження спектра поглинання нікотинаміду у водному розчині. (рис. 1). Отримані дані свідчать, що спектр поглинання нікотинаміду у водному

розчині має наявний максимум при довжині хвилі 425 нм.

Таблиця 1

КРИТЕРІЇ ПРИЙНЯТНОСТІ МЕТРОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДИКИ

| Критерії прийнятності метрологічних характеристик | Величини критичних значень, % |
|---|-------------------------------|
| Допуски за ДФУ | ± 10 |
| Максимально допустима повна невизначеність методики – $max \Delta_{As}$ | 3,2 |
| Максимальна систематична похибка – $max \delta$ | 1,02 |
| Критичне значення залишкового стандартного відхилення – RSD_0 | 1,81 |
| Індекс кореляції – R_c | 0,9924 |
| Критичне практично незначуще значення вільного члена – a | 5,12 |

Відповідно до вимог ДФУ для методик кількісного визначення необхідно визначати такі валідаційні характеристики: правильність, збіжність, лінійність, відтворюваність, робастність [1, 3].

Проведено вивчення залежності оптичної густини від часу на протязі обраного інтервалу: через 15, 30, 45 та 60 хв. [7]. Для отриманих величин оптичної густини розраховували середнє відносне стандартне відхилення (RSD_t) та відносний довірчий інтервал (Δt), який не повинен перевищувати значення максимальної систематичної похибки. Виходячи з отриманих даних (табл. 2) випробовуванні розчини характеризуються стабільністю.

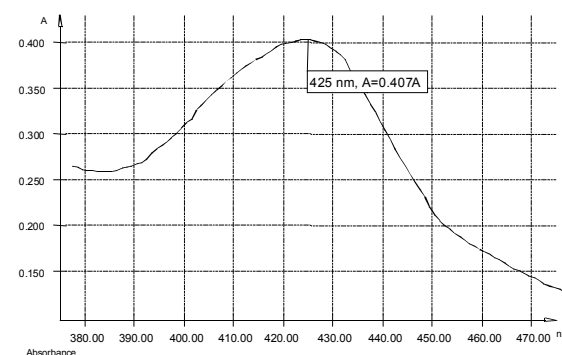


Рис. 1. Спектр поглинання нікотинаміду у водному розчині.

Для вивчення впливу рН середовища штучно створювали коливання рН $\pm 10\%$ [7]. В експерименті виявили, що вплив коливань не вносить змін до величин оптичної густини та не перевищує максимальну невизначеність методики (табл. 2).

Дослідження лінійності аналітичної методики проводили на всьому діапазоні застосування методики на п'яти модельних розчинах з кон-

центрацією нікотинаміду 80,00, 90,00, 100,00, 110,00, 120,00% від номінального вмісту [7]. Одержані результати для методики визначення розчину наведено у табл. 2. Побудову калібрувального графіка (рис. 2.) проводили у нормалізованих координатах [7]. Одержані результати свідчать, що у нашому випадку виконуються вимоги щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методик підтверджується на всьому діапазоні концентрацій (80,00–120,00%).

Правильність та збіжність методики вивчали за результатами аналізу тих самих модельних розчинів. Результати вивчення правильності та збіжності відповідають вимогам ДФУ (табл. 2) [1 – 3].

Таблиця 2

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ НІКОТИНАМІДУ
МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ**

| Валідаційні характеристики | Отримані та критичні значення (допуск $\pm 10\%$), % | | |
|--|---|----------------------|----------------------|
| | лаб. № 1 | лаб. № 2 | |
| Стабільність у часі $\Delta_t \leq \max \delta, \%$ | 0,63 \leq 1,02 | 0,31 \leq 1,02 | |
| Стабільність до змін $\Delta_{pH} \leq \max \delta, \%$ | 0,38 \leq 1,02 | 0,53 \leq 1,02 | |
| Збіжність $\Delta_{As} \leq \max \Delta_{As}, \%$ | 1,97 \leq 3,20 | 1,75 \leq 3,20 | |
| Правильність $\delta \leq \max \delta, \%$ | 0,54 \leq 1,02 | 0,37 \leq 1,02 | |
| Лінійність | $R_{\text{resid}} \leq \text{RSD}_{0,2}\%$ | 0,95 \leq 1,81 | 1,39 \leq 1,81 |
| | $a \leq \max a, \%$ | 0,65 \leq 5,12 | 0,89 \leq 5,12 |
| | $r \geq R_c$ | 0,9975 \geq 0,9924 | 0,9989 \geq 0,9924 |
| Відтворюваність, $\Delta_{\text{intra}} \leq \max \Delta_{As}, \%$ | 1,02 \leq 3,20 | | |

Відтворюваність оцінювали шляхом проведення міжлабораторних досліджень. Отримані результати відносного довірчого інтервалу середнього значення Δ_{intra} підтвердили коректність методики при її відтворенні в умовах різних лабораторій (табл. 2).

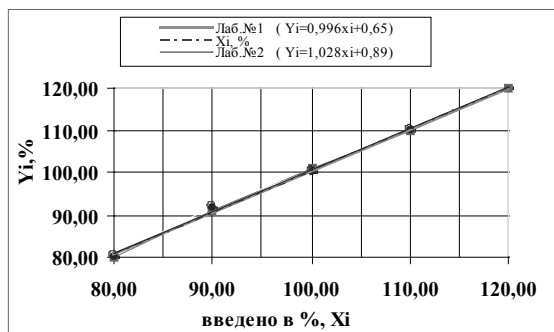


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини від концентрації нікотинаміду в нормалізованих координатах.

Результати дослідження валідаційних характеристик даної методики дозволяють рекомендувати її для проведення кількісного визначення нікотинаміду у препараті «Седавіт, розчин».

ВИСНОВКИ

Проведено процедуру валідації методики кількісного визначення нікотинаміду методом спектрофотометрії у комплексному фітопрепараті за валідаційними характеристиками: робастність, лінійність, правильність, збіжність, відтворюваність відповідно до вимог ДФУ. Отримані метрологічні характеристики методики не перевищують критерії прийнятності відповідно до вимог ДФУ.

За отриманими даними досліджувана методика може бути використана при кількісному визначенні нікотинаміду у препараті «Седавіт, розчин».

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Гарна С.В. Обґрунтування складу лікарського засобу седативної дії / [С.В. Гарна, А.І. Русинів, В.А. Георгіянц, Н.Ф. Маслова та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки і практики. – 2010. – Вип. 23, № 2. – С. 13-16.
2. Гризодуб А.И. Стандартизованная процедура валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарта / [А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко, Ю.В. Подпружников] // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3-17.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 1. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 608 с.
6. Мачерет Є.Л. Седавіт – новий оригінальний заспокійливий засіб / Є.Л. Мачерет, Г.М. Чуприна // Новини медицини і фармації. – № 11 (139). – 2003. – С. 9.
7. Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные. Ч. 2. Пипетки градуированные без установленного времени ожидания: ГОСТ 29228-91. – М. : Изд-во стандартов, 1992. – 9 с.
8. Bisset E.G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals / E.G. Bisset. – Stuttgart : Medpharm Scientific Publishers, 2004. – 556 п.

УДК 615.356:543.421./424

С.В. Гарная, К.И. Проскурина, В.А. Георгиянц

**ВАЛИДАЦІЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИКОТИНАМИДА
МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОГО ФИТОПРЕПАРАТА**

Впервые проведено валидацію методики кількісного визначення нікотинаміда методом спектрофотометрії в комплексному фітопрепараті. Валидація була проведена згідно вимогам Державної фармакопеї України. Результати дослідження свідчать, що методика може бути правильно воспроизведена і придатна для подальшого використання при контролі якості даного препарату.

Ключевые слова: нікотинамід; комплексний фітопрепарат; валидація; кількісний аналіз; спектрофотометрія

UDC 615.356:543.421./424

S.V. Garna, K.I. Proskurina, V.A. Georgiyants

**VALIDATION OF TECHNIQUE OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF NICOTINAMIDE
IN COMPLEX HERBAL REMEDY BY THE METHOD OF SPECTROPHOTOMETRY**

Validation of the technique of quantitative determination of the nicotinamide in complex herbal remedy was carried out by the method of spectrophotometry for the first time. Validation according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine was carried out. Results give foundation that the technique can be correctly reproduced and can be appropriate for further using by the qualitative control of this complex herbal remedy.

Key words: nicotinamide; complex herbal remedy; validation, quantitative determination; spectrophotometry

Адреса для листування:
Харків, 61022, пл. Повстання, 17,
Тел. (057) 731-92-76
E-mail: garnaya57@mail.ru.

Надійшла до редакції:
09.12.2011

УДК 615.281:582.949.27:581.45

О.М. Кошовий

Національний фармацевтичний університет

ТЕРПЕНОЇДНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ ДЕЯКИХ ПЕРЕДСТАВНИКІВ ПІДРОДУ *SCLAREA* РОДУ *SALVIA*

Вивчено хімічний склад летких фракцій листя десяти видів підроду *Sclarea* роду *Salvia*. В досліджуваних об'єктах було виявлено 144 речовини, 76 з яких ідентифіковані. В листі *S. aethiopsis*, *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. Sibthorpii*, *S. illuminata*, *S. nemorosa*, *S. pendula*, *S. sylvestris*, *S. nutans* та *S. austriaca* виявлено 45, 47, 48, 56, 31, 56, 37, 32, 35 та 30 речовин відповідно. Найбільший вміст терпеноїдів спостерігається в листі *S. aethiopsis* та *S. pendula*, що вказує на доцільність вивчення цих видів для створення нових лікарських засобів.

Ключові слова: терпеноїди; листя; шавлія; підрід *Sclarea*; рід *Salvia*

ВСТУП

Препарати з листя шавлії здавна використовували як антимікробні та протизапальні засоби. Але з усього різномайття цього роду використовують лише листя шавлії лікарської та ш. мускатної, хімічний склад яких досить добре вивчений, тоді як рід шавлія *Salvia* налічує близько 600 видів, з них на території України зустрічається 30. Офіційною сировиною в нашій країні є листя шавлії лікарської (*S. officinalis*). Батьківщиною ш. лікарської є Мала Азія, звідки рослина розповсюдилась узбережжям Середземномор'я; на території України у дикому вигляді не зустрічається, але добре культивується [1, 2, 5, 6].

Фармацевтична промисловість в основному використовує листя шавлії лікарської, ефірну олію, настойку, ацетоновий екстракт «Сальвін»; крім того отримують ефірну олію шавлії мускатної (*S. Sclarea*, підрід *Sclarea*), яка володіє широким спектром антимікробної дії [3, 4, 5].

Особливу увагу привернув підрід *Sclarea*, для видів якого характерний високий вміст ефірної олії. До цього підроду входять 44 види, більшість з яких широко розповсюджена на території України, зокрема *S. aethiopsis* L., *S. pratensis* L., *S. stepposa* Schost., *S. Sibthorpii* Sm. ex Sibth., *S. illuminata* L., *S. nemorosa* L., *S. pendula* L., *S. sylvestris* Schang., *S. nutans* L. та *S. austriaca* Jacq. [6]. Тому метою нашої роботи було вивчення терпеноїдного складу деяких представників підроду *Sclarea* роду *Salvia* для встановлення можливості створення нових антимікробних засобів з цієї сировини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами досліджень було листя *S. aethiopsis*, *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. Sibthorpii*, *S. illuminata*, *S. nemorosa*, *S. pendula*, *S. sylvestris*, *S. nutans* та *S. austriaca*, зібране влітку 2010 р. на території АР Крим та Запорізької області.

Для отримання ефірної олії з досліджуваної сировини був застосований метод, який дозволяє виділити ефірну олію з невеликої кількості рослинної сировини [7]. Для відгону було використано віали «Agilent» на 22 мл (part number 5183-4536) з відкритими кришками і силіконовим ущільненням. Наважку 2,0-3,0 г рослинного матеріалу вміщували у віалу, заливали водою до половини об'єму. Віалу закривали кришкою з повітряним холодильником та кип'ятили протягом години на піщаній бані. З метою запобігання втрат мікрокількості ефірної олії, які були адсорбовані на внутрішній поверхні холодильника, двічі змивали 1-2 мл петролейного ефіру; змиви збирали у віалу.

Визначення якісного складу та кількісного вмісту терпеноїдів проводили за допомогою газового хроматографа Agilent Technology 6890 (ГХ) з мас-спектрометричним детектором 5973 (МС). Для аналізу використовували колонку HP-5 довжиною 30 м та внутрішнім діаметром 0,25 мм. Аналіз проводили при таких умовах: температура термостату програмувалась від 50 до 250°C зі швидкістю 4°C/хв; температура інжектора – 250°C; газ носій – гелій, швидкість потоку – 1мл/хв; переніс від ГХ до МС прогрівався до 230°C; температура джерела підтримувалась 200°C; електронна іонізація проводилась при 70eV у ранжировці мас m/z 29 до 450. Ідентифікація проводилась на основі порівняння отриманих мас-спектрів з даними бібліотеки NIST05-WILEY

(близько 500000 мас-спектрів). Індокси утримання компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів сполук з додаванням суміші нормальних алканів (C₁₀-C₁₈). Кількісний вміст кожного компонента, у відсотках, визначали методом внутрішньої нормалізації [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вихід ефірної олії розраховували за сумою усіх площ на хроматограмі. Вміст ефірної олії в

листі *S. aethiopsis* складає 1,35 %, *S. pratensis* – 0,44%, в листі *S. stepposa* – 0,32%, в листі *S. Sibthorpii* – 0,38% та в листі *S. illuminata* – 0,58%, *S. nemorosa* – 0,62%, *S. pendula* – 0,92%, *S. sylvestris* – 0,28%, *S. nutans* – 0,61% та *S. austriaca* – 0,69%. Найбільший вміст терпеноїдів спостерігається в листі *S. aethiopsis* та *S. pendula*. Результати дослідження хімічного складу летучої фракції листя, досліджуваних видів, наведені в таблиці.

Таблиця

ХІМІЧНИЙ СКЛАД ЛЕТКОЇ ФРАКЦІЇ ЛИСТЯ ДЕЯКИХ ВИДІВ ПІДРОДУ *SCLAREA* РОДУ *SALVIA*

| № з/п | Речовина | Час утримання, хв | Кількісний вміст (%) в ефірній олії з листя: | | | | | | | | | |
|-------|------------------------------|-------------------|--|---------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-------------------|----------------------|------------------|---------------------|
| | | | <i>S. aethiopsis</i> | <i>S. pratensis</i> | <i>S. stepposa</i> | <i>S. Sibthorpii</i> | <i>S. illuminata</i> | <i>S. nemorosa</i> | <i>S. pendula</i> | <i>S. sylvestris</i> | <i>S. nutans</i> | <i>S. austriaca</i> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 1 | Метилантарний ангідрид | 4,06 | 0,51 | | | | | | | | | |
| 2 | Нонан | 4,15 | 0,07 | | | | | | | | | |
| 3 | α-Пінен | 4,62 | | 0,09 | 0,03 | 0,10 | | 0,45 | | 0,14 | | 0,55 |
| 4 | Транс-2-гептеналь | 4,64 | 0,09 | 0,07 | | | | | | | | |
| 5 | Камфен | 4,80 | | | | 0,16 | | 0,06 | | 0,07 | | 0,19 |
| 6 | β-Пінен | 5,40 | | | | 0,05 | | 0,19 | | | | 0,07 |
| 7 | Етилкапронат | 5,84 | | | | 0,03 | | | 0,04 | | | |
| 8 | Декан | 6,18 | 0,10 | 0,25 | 0,19 | 0,10 | 0,12 | 0,26 | 0,03 | 0,14 | | 0,16 |
| 9 | Пара-цимен | 6,42 | | | | 2,19 | | 6,75 | | | | |
| 10 | Йомогі-спирт | 6,42 | | | 0,03 | | | | | | | |
| 11 | 1,8-Цинеол | 6,60 | | 0,32 | 0,06 | 0,03 | | 0,06 | | 0,07 | | 0,09 |
| 12 | Лімонен | 6,65 | | | 0,09 | 0,03 | | 0,02 | | 0,04 | | 0,06 |
| 13 | Цис-2-гексен-1-ол ацетат | 7,13 | | | | 0,18 | | 0,11 | 0,04 | | 0,08 | |
| 14 | Октен-1-іл ацетат | 7,17 | | | 0,13 | | | | | | | |
| 15 | Транс-ліналооксид | 7,65 | | | | | | | | 0,11 | | 0,07 |
| 16 | Транс-гексен-1-ол ацетат | 7,74 | | | | 0,13 | | 0,14 | 0,05 | | 0,06 | |
| 17 | Дегідро-пара-цимен | 8,12 | | | | 0,13 | | 0,66 | | | | |
| 18 | Нонаналь | 8,44 | 0,27 | 0,16 | | 0,16 | | | | 0,11 | | |
| 19 | 2,6-Диметилциклогексанол | 8,46 | | | | | | | 0,07 | | | |
| 20 | * | 8,49 | | | | | | | | | 0,20 | |
| 21 | Цис-сабіненгідрат | 8,54 | | | | | | | 0,05 | | | |
| 22 | β-Туйон | 8,76 | | | | 0,05 | | 0,18 | | | | |
| 23 | Ундекан | 8,95 | 0,32 | 0,45 | 0,69 | 0,21 | 0,46 | 0,35 | 0,11 | 0,47 | 0,16 | 0,54 |
| 24 | Камфора | 9,43 | | | | | | 0,19 | | | | 0,07 |
| 25 | * | 9,55 | 0,19 | | 0,32 | | | | | | 0,19 | |
| 26 | Пінокарвон | 9,95 | | | | | | 0,13 | | | 0,00 | |
| 27 | * | 10,42 | | | | | | | | | 0,19 | |
| 28 | Ментол | 10,78 | | | | | | | 0,11 | | | |
| 29 | Пара-цимен-8-ол | 10,86 | | | | 0,49 | | 0,90 | | | | |
| 30 | Миртенол | 11,28 | | | | 0,05 | | | | | | |
| 31 | Деканаль | 11,57 | 0,09 | 0,07 | | 0,08 | | | | | | |
| 32 | Додекан | 12,07 | 0,30 | 0,38 | 0,63 | 0,23 | 0,48 | 1,94 | 0,09 | 0,43 | 0,14 | 0,52 |
| 33 | Транс-2-деценаль | 13,27 | 0,55 | 0,27 | 1,20 | 0,70 | | 0,35 | | | | |
| 34 | Тетрадекан | 18,33 | 1,44 | 1,46 | 3,06 | 0,91 | 1,69 | 1,14 | 0,51 | | 0,53 | 2,12 |
| 35 | * | 19,90 | | 0,23 | 0,25 | 0,29 | | | | | | |
| 36 | * | 19,95 | 0,20 | | | | | 0,19 | | | | |
| 37 | Дигідроактинідіолід | 20,15 | | | | | | | 0,62 | | | |
| 38 | γ-Кадінен | 20,54 | | | | | | 0,24 | | | | |
| 39 | Пентадекан | 20,65 | 0,29 | 0,38 | 0,47 | 0,29 | 0,29 | 0,37 | 0,12 | | | |
| 40 | 1,5-Епоксисальвіаль-4(14)-ен | 21,46 | | | | | | | | | 0,99 | |
| 41 | Сальвіаль-4(14)-ен-1-он | 21,89 | | | | | | | | | 0,33 | |
| 42 | Гексадекан | 22,53 | 0,21 | | 0,41 | 0,26 | | | | | | |
| 43 | Гептадекан | 24,14 | 0,20 | | 0,73 | 0,44 | | 0,24 | | 0,40 | | |
| 44 | Пристан | 24,29 | | | | 0,42 | | 0,22 | | | | |
| 45 | * | 24,33 | 0,24 | | | | | | | | | |

Продовження табл.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|-----|--|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 46 | Нор-фітан | 24,48 | | | 0,57 | | | | | | | |
| 47 | Тетрадеканова кислота | 25,09 | | | | 0,60 | | | | | | |
| 48 | Октадекан | 25,58 | 0,19 | | 0,51 | | 0,29 | | | 0,51 | | |
| 49 | * | 25,63 | | | | | | | | 1,45 | | |
| 50 | Фітан | 25,76 | | | 0,95 | 0,62 | | | | | | |
| 51 | * | 25,81 | 0,45 | | | | 0,96 | | | | | |
| 52 | Гексагідрофарнезилацетон | 25,98 | 0,36 | 2,28 | 2,24 | 1,59 | 2,11 | 1,01 | 0,99 | | 1,70 | |
| 53 | Цис-неофітадієн | 26,06 | | 0,61 | 0,98 | 1,95 | 0,62 | 2,71 | 1,05 | 1,09 | 0,91 | |
| 54 | Цис,транс-неофітадієн | 26,42 | | | | | | 0,58 | 0,21 | | | |
| 55 | Транс-неофітадієн | 26,61 | | | | 0,57 | | 0,98 | 0,36 | 0,33 | 0,59 | |
| 56 | Тонадекан | 26,91 | | | 0,38 | | | | 0,13 | 0,29 | 0,00 | |
| 57 | * | 26,96 | | | | | 0,26 | | | | | |
| 58 | Ейкозен-3 | 26,98 | | 1,01 | 0,85 | | | | | 1,38 | 1,39 | |
| 59 | * | 27,03 | 0,76 | | | | 0,34 | 0,61 | | | | |
| 60 | Пальмітинова кислота | 27,87 | | 5,18 | 3,95 | 3,49 | | 4,63 | | | | |
| 61 | Етилпальмітат | 27,92 | | | | 0,42 | | | 0,86 | | | |
| 62 | Епі-маноїлоксид | 28,01 | | 0,47 | 0,54 | | | 0,29 | | | | |
| 63 | Ейкозан | 28,15 | | 0,52 | 0,66 | 0,60 | | 0,50 | 0,30 | 0,58 | 0,52 | |
| 64 | Лінолева кислота | 28,32 | | | | | 0,94 | | | | | |
| 65 | Хенейкозан | 29,31 | 1,44 | 1,15 | 1,42 | | | 1,04 | 0,70 | 1,27 | 1,16 | 1,16 |
| 66 | * | 30,26 | | 1,60 | | | | | | | | |
| 67 | Докозан | 30,43 | 1,13 | 1,40 | 0,95 | 0,52 | 0,48 | 1,06 | 1,85 | 0,76 | 1,03 | 1,29 |
| 68 | * | 30,63 | | | | 1,54 | | | | | | |
| 69 | * | 31,21 | | | | | | | | | 6,52 | |
| 70 | Дегідроабієтинова кислота | 31,45 | | | 0,19 | | | | | | | |
| 71 | Трикозан | 31,50 | 1,31 | 1,56 | 0,85 | 0,52 | | 0,95 | 0,60 | 0,72 | 1,09 | 1,93 |
| 72 | Метил дегідроабієтат | 31,51 | | | | | | | | | 0,63 | |
| 79 | 4,8,12,16-Тетраметил-гептадекан-4-олід | 31,73 | | | 0,44 | | 1,11 | | | | | |
| 74 | * | 31,83 | | 1,40 | | | | | | | | |
| 75 | * | 32,33 | | | | | | | | | 3,52 | |
| 76 | Тетракозан | 32,52 | 1,68 | 1,17 | 0,66 | 0,49 | 0,41 | 1,35 | 0,61 | 0,58 | 0,88 | 2,23 |
| 77 | * | 32,85 | | | | | | 1,14 | | | | |
| 78 | Пентакозан | 33,50 | 1,65 | 1,28 | 0,98 | 0,55 | 0,44 | 1,23 | 0,63 | 0,51 | 0,66 | 3,58 |
| 79 | * | 33,88 | | | | | | | | | 1,24 | |
| 80 | * | 34,00 | | | | | | | | | 0,58 | |
| 81 | Гексакозан | 34,45 | 1,28 | 1,01 | | | 0,48 | 1,04 | 0,43 | 0,25 | 0,36 | 1,77 |
| 82 | Гептакозан | 35,38 | 2,35 | 3,49 | 2,40 | 1,25 | 1,23 | 1,83 | 1,35 | 1,01 | 2,35 | 9,24 |
| 83 | * | 36,19 | | | | | | | | | | 4,81 |
| 84 | * | 36,25 | | 1,10 | | | | | | | | |
| 85 | Октакозан | 36,26 | | | 0,41 | | | | | | | |
| 86 | * | 36,31 | | | | | | | | | | 6,86 |
| 87 | * | 36,40 | | | | | | | | | | 8,57 |
| 88 | * | 36,45 | | | 1,39 | | | | | | | |
| 89 | * | 36,54 | | | | | 4,14 | | | | | |
| 90 | * | 36,65 | | | 1,20 | | | | | | | |
| 91 | * | 36,74 | | | | | 3,80 | | | | | |
| 92 | Нонакозан | 37,13 | 3,71 | 8,63 | 5,37 | 4,48 | 5,22 | 6,79 | 6,97 | 4,46 | 10,2 | 16,4 |
| 93 | * | 37,31 | | | | | | | | | | 2,96 |
| 94 | * | 37,49 | | | | | | | | | | 3,13 |
| 95 | * | 37,73 | | 1,06 | | | | | | | | |
| 96 | * | 37,94 | | 1,78 | 1,33 | 0,83 | | | | | | |
| 97 | * | 38,02 | 0,68 | | | | 1,90 | 1,96 | | | | |
| 98 | * | 38,24 | | 1,10 | 1,74 | | | | | | | |
| 99 | * | 38,32 | 0,98 | | | 2,24 | 2,09 | 2,42 | | | | |
| 100 | * | 38,40 | | | | | | | 0,76 | | | |
| 101 | 5-Окси-6,7-диметокси-3-(4-метоксифеніл)-4Н-1-бензопіран-4-он | 38,44 | 2,09 | 3,43 | 7,08 | 3,38 | 9,62 | 2,21 | 8,96 | 13,2 | 26,0 | 2,65 |
| 102 | * | 38,52 | | | | | | 1,41 | | | | |
| 103 | Стигмастан-3,5-дієн | 38,53 | | | | | 3,65 | | | | | |
| 104 | Триаконтан | 38,55 | | | | | | | 1,61 | | | |
| 105 | * | 38,68 | 2,56 | | | | | | | | | |
| 106 | Гентриаконтан | 38,75 | 11,8 | 10,3 | 15,5 | 10,4 | 18,4 | 10,1 | 20,7 | 14,4 | 18,2 | 11,1 |
| 107 | * | 39,38 | | | | | | | | | | |
| 108 | * | 39,45 | 3,77 | | | | | | | | | |
| 109 | Дотриаконтан | 39,51 | 4,53 | 4,33 | 3,60 | 2,84 | 4,93 | 5,71 | 4,08 | 4,82 | 2,60 | 1,94 |
| 110 | * | 39,54 | | 1,37 | | | | | | | | |
| 111 | * | 39,73 | | | 1,52 | 1,90 | | | | | | |
| 112 | * | 39,99 | | | | | | | | 3,48 | | 3,05 |
| 113 | * | 40,06 | | 3,09 | | | | | | | | |

Закінчення табл.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|-----|-----------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 114 | γ-Сігостерол | 40,09 | | | 4,00 | | 3,03 | 1,88 | | 5,33 | | 5,28 |
| 115 | * | 40,13 | | | | | 2,62 | 2,79 | 2,29 | | | |
| 116 | * | 40,16 | 4,71 | 1,89 | | | | | | | | |
| 117 | * | 40,21 | | | | 2,52 | | | | | | |
| 118 | Тритриаконтан | 40,28 | 28,7 | 16,7 | 13,1 | 11,5 | 22,8 | 18,6 | 24,9 | 33,9 | 11,8 | 7,61 |
| 119 | * | 40,34 | | 4,21 | | | | | | | | |
| 120 | * | 40,44 | | 2,34 | | | | | | | | |
| 121 | Олеан-18-єн | 40,6 | | | | 16,9 | | | | | | |
| 122 | * | 40,68 | | | 4,36 | | | | | | | |
| 123 | * | 40,78 | | | | | 3,53 | | | | | |
| 124 | Зоолеан-18-єн | 40,83 | | | | 10,0 | | 1,31 | | | | |
| 125 | * | 40,95 | 0,74 | | | | | 0,98 | | | | |
| 126 | * | 41,04 | | | | 2,42 | | 1,01 | | | | |
| 127 | Тетратриаконтан | 41,12 | | | | | | | | 3,13 | | |
| 128 | * | 41,13 | 7,42 | | | | | | | | | |
| 129 | * | 41,21 | | | | | | | | | | |
| 130 | * | 41,27 | 3,91 | | | | | 1,59 | 3,65 | | | |
| 131 | * | 41,58 | | | | | | | | | | |
| 132 | * | 41,65 | | | | 1,80 | | | | | | |
| 133 | * | 41,86 | 1,78 | | | | 2,50 | 0,72 | 6,66 | | | |
| 134 | * | 42,00 | 0,97 | | | | | | | | | |
| 135 | * | 42,09 | | 1,04 | | | | | | | | |
| 136 | * | 42,26 | 2,24 | 2,25 | | | | 2,70 | | | | |
| 137 | * | 42,46 | | 1,60 | | 1,89 | | | 7,51 | | | |
| 138 | * | 42,58 | | 3,20 | 8,15 | | | | | 4,57 | | |
| 139 | * | 42,68 | | 1,24 | | | | | | | 3,20 | |
| 140 | * | 42,71 | 0,91 | | | 2,42 | | 1,73 | | | | |
| 141 | * | 43,00 | | 1,08 | | | | | | | | |
| 142 | * | 43,07 | 0,83 | | 3,44 | | | | | | | |
| 143 | * | 44,86 | | | | 1,12 | | | | | | |

Примітка: * - речовина не ідентифікована.

В листі *S. aethiopsis*, *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. Sibthorpii*, *S. illuminata*, *S. nemorosa*, *S. pendula*, *S. sylvestris*, *S. nutans* та *S. austriaca* виявлено 45, 47, 48, 55, 31, 56, 37, 32, 35 та 30 речовин відповідно. В цілому в досліджуваних об'єктах було виявлено 143 речовини, з яких 76 були ідентифіковані.

ВИСНОВКИ

Вивчено хімічний склад летких фракцій листя десяти видів підроду *Sclarea* роду *Salvia*. В досліджуваних об'єктах було виявлено 144 речовини, 76 з яких ідентифіковані. Найбільший вміст терпеноїдів спостерігається в листі *S. aethiopsis* та *S. pendula*, що вказує на доцільність вивчення цих видів для створення нових лікарських засобів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Доп. 2. – Х.: Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. – 620 с.

2. Комарова В.Л. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – С.-Пб: Наука, 1991. – С. 72-83.

3. Кошовий О.М. Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської / [О.М. Кошовий, Є.О. Передерій, Т.П. Осолодченко, А.М. Ковальова та ін.] // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, – №1. – С. 26-29.

4. Кошовий О.М. Перспективи створення нового антибактеріального засобу з листя шавлії лікарської / [О.М. Кошовий, Є.О. Передерій, О.П. Гудзенко, А.М. Ковальова та ін.] // Укр. журн. клін. та лабораторн. медицини. – 2010. – №1. – С. 33-35.

5. Фармацевтична енциклопедія / Під ред. В.П. Черних. – 2-ге вид. – К.: «МОРІОН», 2010. – С. 1598.

6. Флора СССР / Под ред. Б.К. Шишкина. – М.: Изд-во академии наук СССР, 1954. – Т. XXI. – С. 244-374.

7. Черногород Л.Б., Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea L.*, содержащие фрагранол / Л.Б. Черногород, Б.А. Виноградов // Растит. ресурсы. – 2006. – Т. 42, вып. 2. – С. 61-68.

УДК 615.281:582.949.27:581.45

О.Н. Кошевой

**ТЕРПЕНОИДНЫЙ СОСТАВ ЛИСТЬЕВ НЕКОТОРЫХ
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПОДРОДА SCLAREA РОДА SALVIA**

Исучено качественный состав и количественное содержание летучей фракции листьев десяти видов подрода *Sclarea* рода *Salvia*. В исследуемых объектах было обнаружено 144 вещества, 76 из которых идентифицированы. В листьях *S. aethiopsis*, *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. Sibthorpii*, *S. illuminata*, *S. nemorosa*, *S. pendula*, *S. sylvestris*, *S. nutans* и *S. austriaca* выявлено 45, 47, 48, 56, 31, 56, 37, 32, 35 и 30 веществ соответственно. Наибольшее содержание терпеноидов наблюдается в листьях *S. aethiopsis* и *S. pendula*, что указывает на целесообразность изучения этих видов для создания новых лекарственных средств.

Ключевые слова: терпеноиды; листья; шалфей; подрод *Sclarea*; род *Salvia*

UDC 615.281:582.949.27:581.45

O.M. Koshovy

**TERPENOID COMPOSITION OF LEAVES OF SOME
REPRESENTATIVES OF SCLAREA OF GENUS SALVIA**

The qualitative composition and quantitative content of flying raction of ten *Sclarea* of genus *Salvia* species leaves were studied. All of 144 substances were discovered in the objects researched, which were studied, 76 from which were identified. In lives of *S. aethiopsis*, *S. pratensis*, *S. stepposa*, *S. Sibthorpii*, *S. illuminata*, *S. nemorosa*, *S. pendula*, *S. sylvestris*, *S. nutans* and *S. austriaca* were discovered 45, 47, 48, 56, 31, 56, 37, 32, 35 and 30 substances accordingly. The most content of terpenoids exists in *S. aethiopsis* and *S. pendula* leaves what points to practicability of the study these species for making the new herbal drugs.

Key words: terpenoids; leaves; *Sclarea*; genus *Salvia*

Адреса для листування:

Харків, вул. Пушкінська 53,

НФаУ, кафедра хімії природних сполук

Тел. (0572) 67-93-63

E-mail: oleg_koshevoy@mail15.com

Надійшла до редакції:

09.12.2011

УДК 582.998.3:581.46: 581.184.20

Н.М. Воробець, О.Б. Піняжко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ СУЦВІТЬ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ (*ARNICA MONTANA L.*)

Досліджено та визначено вміст флавоноїдів, каротиноїдів, дубильних речовин, аскорбінової кислоти, вітаміну Е, а також рівень антиоксидантної активності у кошичках арніки гірської.

Ключові слова: Арніка гірська (*Arnica montana L.*); каротиноїди; вітаміни Е та С; дубильні речовини; флавоноїди; антиоксидантна активність

ВСТУП

Останнім часом розширюється діапазон наукових пошуків щодо вивчення та раціонального застосування лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП) та наукового обґрунтування доцільності широкого впровадження фітотерапії у медичну практику. Використання фітозасобів у багатьох розвинутих країнах світу невпинно збільшується як через підвищену сенсифілізацію населення до синтетичних лікарських засобів (ЛЗ), так і через високий ризик виникнення медикаментозних ускладнень, терапевтичних помилок та ятрогенії. За даними ВООЗ, близько 80% пацієнтів застосовують ЛЗРП для первинної медичної допомоги. Концепція оздоровлення, прийнята ВООЗ на ХХІ сторіччя [23], актуалізує проблему пошуку та розширення арсеналу ефективних, безпечних лікарських та профілактичних засобів. Серед лікарських рослин (ЛР) Західної України перспективною, на нашу думку, для використання є арніка гірська *Arnica montana L.* (Asteraceae). *A. montana L.* – вічнозелений кореневищний полікарпичний багаторічник, ареал якого проходить між 51°30' та 55° пн.ш. на півночі та 30° сх.д. на сході. Сировинна база *A. montana*, яка зростає у високогір'ї Карпат [7] і яка широко використовувалась для лікування тридцять-тридцять п'ять років тому настільки скоротилась, що рослина була занесена до Червоної книги України (1980), а після відновлення запасів у наступні двадцять років виведена з неї (1996) [11]. Таким чином, рослина стала доступною для використання з природи. *A. montana* застосовують при захворюваннях гепатобі-

ліарної та ураженнях серцево-судинної систем, артеріосклерозі, ішемічній хворобі серця, для лікування неврологічних синдромів, як матковий кровоспинний засіб та регулятор функції щитоподібної залози [2,6], а також як гомеопатичний засіб, що має аналгетичну та ранозагоювальну дію у післяопераційний період [15]. Протипоказань застосування арніки у гомеопатичних дозах майже немає [23], однак щодо вищих доз не існує однозначних висновків, її препарати протипоказані вагітним і дітям [1,8], можуть викликати пошкодження слизових оболонок травного тракту при пероральному вживанні, хоча ніякої карциногенної або токсичної дії на репродукцію і розвиток організмів не виявлено [25].

Після виведення арніки гірської з Червоної книги України дослідження її властивостей майже не проводилось. З іншого боку, вимоги та положення звіту ВООЗ «The World Medicines Situation 2011» [22] та програми Єврокомісії «Together for Health: Health Programme 2008-2013» [23] вказують на необхідність проведення ретельних досліджень ЛРС, зібраної в природних умовах, та культивованої. На користь необхідності проведення досліджень у теперішній час свідчить той факт, що вміст основних фізіологічно активних речовин у арніці може змінюватись залежно від географії місцезростання [21].

Тому метою нашої роботи було визначити в кошичках *A. montana L.* вміст фізіологічно активних речовин (ФАР): флавоноїдів, дубильних речовин, вітаміну Е та аскорбінової кислоти (АскК), хлорофілів та каротиноїдів, а також загальної антиоксидантної активності (АОА) витяжок з кошичків та порівняти одержані дані з даними інших авторів.

© Н.М. Воробець, О.Б. Піняжко, 2012

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом досліджень була ЛРС – суцвіт-тя-кошички арніки гірської, зібрані на горі Великий камінь хребта Чорний Діл Путильського району Чернівецької області у 2008-2011 роках на висоті 1360 м над рівнем моря.

Визначення вмісту хлорофілів та каротиноїдів проводили в загальному екстракті пігментів без попереднього їх розділення, вимірюючи оптичну густину, та розраховували за відповідними формулами Хольм-Веттштейна [9]. Кількісне визначення АскК, дубильних речовин, флавоноїдів проводили методами водного титрування з 2,6- дихлорофеноліндофенолом натрію, перманганатометрії, прямої спектрофотометрії, відповідно [3,9,12]. Загальну антиоксидантну активність визначали за допомогою реактиву DPPH (C₃₄H₄₅N₅O₆, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) методом Gao et al. [16] у модифікації Budzianowski, Budzianowska [13]. АОА обчислювали у відсотках у перерахунку на мг сировини. Результати опрацьовували статистично, визначаючи M±m.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень свідчать про наявність у кошичках арніки гірської каротиноїдів, хлорофілів, флавоноїдів, дубильних речовин, вітамінів С та Е. Вміст суми каротиноїдів становить 93,7±2,1 мг/г сухої маси. Оскільки у якості ЛРС арніки використовують кошички з квітколожем і обгорткою, клітини якої фотосинтезують, у ній виявлено хлорофілу *a* – 27,4±2,5 мг/г сухої маси, хлорофілу *b* – 17,8±2,6 мг/г сухої маси. У табл.1 наведено вміст АскК, дубильних речовин, вітаміну Е та флавоноїдів у кошичках арніки гірської.

Таблиця 1

ВМІСТ ФІЗИСЛОЇЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У КОШИЧКАХ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ

| ФАР | Аскорбінова кислота, мг·г ⁻¹ | Дубильні речовини, % | Вітамін Е, мг·г ⁻¹ | Флавоноїди, % в перерахунку на кверцетин |
|-------|---|----------------------|-------------------------------|--|
| Вміст | 0,530±0,004 | 4,4±0,73 | 0,149±0,006 | 3,08±0,20 |

Відомо, що всі рослини мають здатність синтезувати та акумулювати АскК в нефотосинтезуючих та фотосинтезуючих тканинах [19]. Рівень вмісту аскорбінової кислоти, показаний нами в кошичках арніки, є високим у порівнянні з іншими видами рослин [19]. Вважають, що антиоксидантна (АО) дія АскК пов'язана з декількома механізмами – з безпосереднім зв'язуванням різних радикалів та активних молекул та опосе-

редкованим впливом. АскК є первинним антиоксидантом [18], який реагує головним чином з гідроксильними радикалами, супероксидом і синглетним киснем [14]. Аскорбат є також вторинним антиоксидантом, який відновлює окиснену форму токоферолу [20].

Вміст вітаміну Е у ЛРС арніки високий (табл. 1) і порівняльний із вмістом у оліях, які є основними його постачальниками в організм людини. Оскільки це один з основних антиоксидантів для організму людини та синергіст АскК, β-каротину та глутатіону, він необхідний не лише для лікування, а і для попередження захворювань, які супроводжуються деградацією поліненасичених жирних кислот, а отже, виникнення запальних процесів, старіння, росту пухлин [6].

Вміст дубильних речовин, виявлений нами у кошичках арніки (табл. 1), є оптимальним для всмоктування у кишково-шлунковому тракті та виявлення ними фізіологічної активності [10] – захищати слизові оболонки, шкіру, нервові закінчення, хоча і значно нижчий, ніж показаний іншими авторами [4].

На основі оцінки спектрів поглинання досліджуваних екстрактів арніки та порівняння з еталонними спектрами [17], нами були ідентифіковані кверцетин, рутин, кверцитрин, кемпферол, лютеолін, апігенін. Вміст суми флавоноїдів у дослідженій ЛРС у перерахунку на кверцетин виявлений нами значний (3,08%) і середній порівняно з тим, що був показаний іншими дослідниками [4,24], в той час як якісний склад флавоноїдів не відрізнявся.

Таким чином, нами виявлено у кошичках *A. montana* різні групи антиоксидантів: каротиноїди, хлорофіли, дубильні речовини, флавоноїди, вітаміни С та Е.

Тому наступною серією дослідів було вивчення загальної АОА (див. рис.) кошичків *A. montana*. З рисунка, де подано графік залежності АОА (%) від концентрації, видно, що АОА є достатньо високою.

Однак при вивченні АОА протягом трьох років у свіжій сировині (першого року після збору), другого і третього років, ми виявили, що вона суттєво відрізняється (табл. 2). АОА ЛРС першого року є вищою, ніж другого. АОА ЛРС, яка зберігалася 3 років, виміряти було практично неможливо – закономірності реакції не спостерігалось. Отже, на нашу думку, значення АОА є важливою величиною, яка однак не визначає усіх властивостей ЛРС, а з одного боку, з іншого, показник АОА може слугувати додатковим показником придатності ЛРС

і підтверджувати прийнятий в Україні термін використання ЛРС арніки гірської – два роки [5].

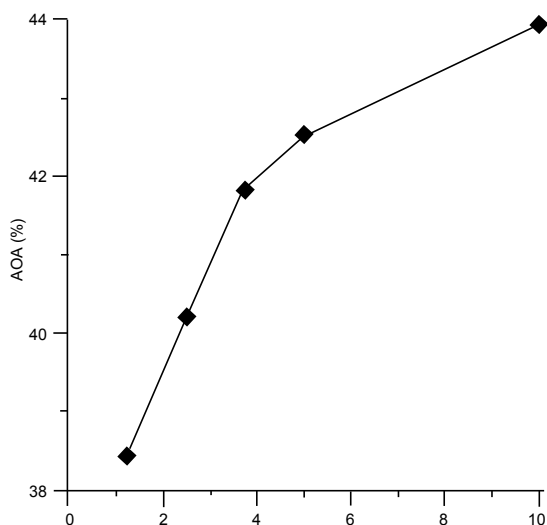


Рис. Залежність АОА (%) *A. montana* від концентрації (С) у мг/мл.

Таблиця 2

ЗАЛЕЖНІСТЬ АОА (%) ВІД КОНЦЕНТРАЦІЇ ТА ПЕРІОДУ ЗБЕРІГАННЯ ЛРС *A. MONTANA*

| Період після збору | Концентрація, мг/мл | АОА, % |
|--------------------|---------------------|--------|
| 12 місяців | 1,25 | 38,46 |
| | 2,5 | 40,21 |
| | 3,75 | 41,84 |
| | 5 | 42,54 |
| | 10 | 43,94 |
| 24 місяці | 1,25 | 14,6 |
| | 2,5 | 15,89 |
| | 3,75 | 20,06 |
| | 5 | 22,47 |
| | 10 | 25,2 |

Крім того, показник АОА підтверджує цінність арніки гірської у якості засобу, який має антиоксидантні властивості. На нашу думку, зважаючи на можливість негативного впливу витяжок з арніки при пероральному вживанні [24], найбільш перспективним є подальше вивчення безпечних доз вживання рослини, а також з метою створення і використання ЛЗ екзогенно.

ВИСНОВКИ

Зважаючи на високу загальну АОА ЛРС арніки гірської, наявність в її складі ряду важливих антиоксидантів синергічної дії на організм людини, а також виведення даного виду з Червоної книги України та введення її в польову культуру, вважаємо за доцільне продо-

вжити вивчення зборів з арнікою гірською з метою створення нових ЛЗ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Виноградова Т.А. Практическая фитотерапия / Т.А. Виноградова, Б.Н. Гажев, В.М. Виноградов, В.К. Мартынов – М.: «ОЛМА-ПРЕСС». С-Пб.: ИД «Нева», «Валерии СПД», 1998. – 640 с.
2. Волошин О.І. Препарати арніки гірської у клінічній практиці вітчизняної і зарубіжної медицини: [Огляд літератури] / О.І. Волошин, Т.В. Захарчук, І.Ф. Мецишен, І.М. Яремій // Ліки. – 2000. – №3-4. – С. 41-47.
3. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
4. Демидяк О.Л. Біологічно активні речовини рослин роду Арніка / О.Л. Демидяк // Всеукр. конгр.: [Сьогодення і майбутнє фармації.], 16-19 квітня 2008 р.: тези доп. – Х., 2008. – С. 124.
5. Ивашин Д.С. Лекарственные растения Украины. / Д.С. Ивашин, З.Ф. Катина, И.З. Рыбачук, В.С. Иванов и др. – К.: Урожай, 1975. – 360 с.
6. Кобзар А.Я. Фармакогнозія в медицині: [навч. посібник]. – К.: Медицина, 2007. – 544 с.
7. Кобів Ю.Й. Екологія та популяційно-онтогенетичні особливості *Arnica montana* L. (Asteraceae) в Українських Карпатах / Ю.Й. Кобів // Укр. ботан. журн. – 1992. – Т. 49, №3. – С. 46-51.
8. Мазнев Н.И. Лекарственные растения. – М.: ОООИКТЦ «Лада», ОООИД «Рипол классик», ООО Изд-во «Дом XX ВЕК», 2006. – 1056 с.
9. Мусієнко М.М. Спектрофотометричні методи в практиці фізіології, біохімії та екології рослин / М.М. Мусієнко, Т.В. Паршикова, П.С. Славний – К.: Фітосоціоцентр, 2001. – 200 с.
10. Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості дубильних речовин рослинного походження / І.С. Чекман // Фітотерапія в Україні. – 2001. – №1-2. – С. 3-4.
11. Червона книга України. Рослинний світ / Під ред. Ю.Р. Шеляг-Сосонка – К.: «Українська енциклопедія» ім. М.П.Бажана, 1996. – 608 с.
12. Фармакогнозія. Лабораторний практикум: [навч. посібник] / Під ред. В.С. Кисличенко, І.О. Журавель. – Х.: Райдер, 2009. – 156 с.
13. Budzianowski J. Chromatographic and spectrophotometric analyses of the DPPH free radical scavenging activity of the fraction-

- ated extracts from *Lamium album* L., *Lamium purpureum* L. and *Viscum album* L. / J. Budzianowski, A. Budzianowska // Herba Polonica. – 2006. – Vol. 52. – P. 51-57.
14. Buettner G.R., Jurkiewicz B.A. Chemistry and biochemistry of ascorbic acid. In Handbook of Antioxidants / Ed. E. Cadenas, L. Packer. – New York: Dekker, 1996. – P. 91-115.
 15. Dinman S. Arnica / S. Dinman // Plast. Surg. Nurs. – 2007. – Vol.27, №1. – P. 52-53.
 16. Gao J. Three new phenylethanoid glycosides from *Caryopteris incana* and their antioxidative activity / J. Gao, K. Igarashi, M. Nukina // Chem. Bull. – 1999. – Vol. 48. – P. 1075-1078.
 17. Mabry T.J. The systematic identification of flavonoids / T.J. Mabry, K.R. Markham, M.B. Thomas // Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg-New York, 1970. – 354 p.
 18. Nijs D. Vitamins C and E donate single hydrogen atoms *in vivo* / D. Nijs, P.M. Kelley // FEBS Lett. – 1991. – Vol.284, №2. – P. 147-151.
 19. Noctor G. Ascorbate and glutathione: keeping active oxygen under control / G.Noctor, C.H. Foyer // Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. – 1998. – Vol.49. – P. 249-279.
 20. Padh H. Cellular functions of ascorbic acid / H. Padh // Biochemistry and Cell Biology. – 1990. – Vol.68. – P. 1166-1173.
 21. Tekko I.A. Permeation of bioactive constituents from Arnica Montana preparations through human skin *in-vitro* / I.A. Tekko, M.C. Bonner, R.D. Bowen, A.C. Williams // J. Pharm. Pharmacol. – 2006. – Vol.58, №9. – P. 1167-1176
 22. The World Medicines Situation 2011. Traditional medicines: [global situation, issues and challenges] // World Health Organization, – Geneva, 2011. – 12 p.
 23. Together for Health: Health Programme 2008-2013. – European Commission. 19 p.
 24. <http://www.drugs.com/npp/arnica.html>
 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558636>

УДК 582.998.3:581.46: 581.184.20

Н.Н. Воробец, О.Б. Пиняжко

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЦВЕТИЙ АРНИКИ ГОРНОЙ (*ARNICA MONTANA* L.)

Изучено и определено содержание флавоноидов, каротиноидов, дубильных веществ, аскорбиновой кислоты, витамина Е, а также уровень антиоксидантной активности в корзинках арники горной.

Ключевые слова: Арника горная (*Arnica montana* L.); каротиноиды; витамины Е и С; дубильные вещества; флавоноиды; антиоксидантная активность

UDC 582.998.3:581.46: 581.184.20

N.M. Vorobets, O.B. Pinyazhko

PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE INFLORESCENCES OF MOUNTAIN ARNICA (*ARNICA MONTANA* L.)

The quantitative content of physiologically active compounds such as flavonoids, carotenoids, tannic substances, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant activity has been investigated in the inflorescences of *Arnica montana* L.

Key words: mountain arnica (*Arnica montana* L.); flavonoids; carotenoids; tannic substances; ascorbic acid; vitamin E and C; antioxidant activity

Адреса для листування:

79010 Львів – 10, вул. Пекарська, 69;
кафедра фармакогнозії і ботаніки
Тел. (032) 278-64-56
E-mail: vorobets@meduniv.lviv.ua

Надійшла до редакції:
13.01.2012

УДК 615.322:615.454.2:54.062:543.42.062

К.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко

Національний фармацевтичний університет

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ СУХОГО У СУПОЗИТОРІЯХ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТРЕЦИВІТ-ПРОСТ»

Головною діючою речовиною супозиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост» є екстракт кори осики сухий, до складу якого входять різні групи фенольних сполук, основна з яких – гідроксикоричні кислоти. Запропонована методика кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у складі супозиторіїв методом УФ-спектрофотометрії. Точність запропонованої методики складає $\pm 1,3\%$. Отримані результати використані при розробці проекту МКЯ на супозиторії «Трецивіт-прост».

Ключові слова: УФ-спектрофотометрія; кількісне визначення; екстракт кори осики сухий; супозиторії.

ВСТУП

Хронічний простатит є одним з найбільш розповсюджених захворювань чоловічої сечостатевої сфери. Національний інститут здоров'я США у своїй класифікації поєднує його із синдромом хронічної тазової болі, оскільки етіологія його мультифакторна, а прояви захворювання варіюють від незначних функціональних змін до істинного запального процесу, що вражає всю тканину передміхурової залози [10, 11].

При виборі методів лікування захворювання дуже важливо підібрати таку схему лікування, яка б дозволила одночасно діяти як на причину виникнення хвороби, так і на основні ланки патогенезу її розвитку. Тому нами запропоновані комбіновані супозиторії під умовною назвою «Трецивіт-прост», тому що завдяки поєднанню екстракту кори осики сухого, цинку сульфату гептагідрату та вітаміну Е вони комплексно впливають на основні ланки патогенезу захворювання. У якості носія супозиторіїв використовували гідрофобну основу твердий жир типу А із додаванням лецитину.

Для стандартизації розроблених супозиторіїв обов'язковими є валідовані методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин як у чистому вигляді, так і у складі супозиторної маси.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Екстракт кори осики сухий (ЕККОС) був розроблений на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. Ковальова В.М. Відомо,

що до складу екстракту входять прості феноли, фенологікозиди, гідроксикоричні кислоти, кумарини, похідні бензойної кислоти, катехіни та ін. [2, 3]. За літературними даними для проведення кількісного аналізу сполук фенольного ряду найчастіше використовуються спектрофотометричні методи [3, 4, 5, 7]. Кількісне визначення цинку сульфату гептагідрату проводять методами комплексонометричного титрування або атомно-абсорбційною спектрометрією [1, 6, 8, 9, 12]. Визначення кількісного вмісту вітаміну Е (α -токоферолу ацетату) проводиться методами колориметрії, газової хроматографії та титруванням [1, 6, 9, 12].

Однак особливості проведення кількісного визначення вказаних речовин при їх поєднанні у складі супозиторіїв досі не досліджувались.

Метою даної роботи є розробка методики кількісного визначення ЕКОС як основної діючої речовини у складі розроблених супозиторіїв «Трецивіт-прост».

Згідно з літературними даними у ЕКОС міститься досить велика кількість гідроксикоричних кислот, основною з яких є кислота хлорогенова [2, 3]. Нами для проведення кількісного визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот використовувався раніше запропонований спектрофотометричний метод в УФ- області спектра у перерахунку на хлорогенову кислоту [3, 5, 6].

ТЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження з вивчення спектральних властивостей ЕКОС в області від 270 до 340 нм. В якості реагенту використовували 5% розчин алюмінію хлориду у спирті етилово-

© К.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко, 2012

му 95%. На рис. 1 наведений УФ-спектр розчину ЕКОС у концентрації $7,5 \cdot 10^{-6}$ г/мл із додаванням 5% спиртового розчину алюмінію хлориду. Максимуми поглинання відповідають кислоті хлорогеновій та кислоті феруловій, (312,0±2,0) нм та (286,0±2,0) нм відповідно. Отримані результати дозволили провести розрахунки кількісного вмісту суми гідроксикоричних кислот з урахуванням питомого показника поглинання хлорогенової кислоти ($E_{1cm}^{1\%}$), що складає 531 [3]. Вміст суми гідроксикоричних кислот у зразках ЕКОС знаходиться у межах 6,58 – 13,47%.

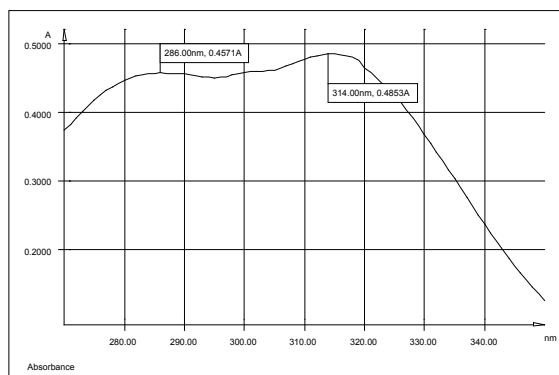


Рис. 1. *УФ-спектр розчину екстракту кори осики сухого ($7,5 \cdot 10^6$ г/мл).*

Попередньо нами були проведені дослідження з вивчення впливу складових супозиторіїв на результати кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот.

Для розробки методики кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот екстракту були вивчені оптимальні умови їх виходу з супозиторіїв, а саме: вибір розчинника, кількість витяжок, час і температура розчинення та кількість реагенту (5% розчину алюмінію хлориду у спирті етиловому 95%).

Оскільки ЕКОС має виражені гідрофільні властивості, у якості середовища розчинення використовували воду очищену. Гідрофобні речовини (вітамін Е та твердий жир типу А) не переходять у водну витяжку, цинку сульфату гептагідрат не вступає у реакцію з алюмінію хлоридом та не має поглинання в УФ-області спектра, отже, вони не впливають на результати. Лецитин, що за своєю природою є дифільною речовиною, має поглинання у досліджуваній області спектра (рис. 2), що було нами враховано у контрольному досліді.

На підставі отриманих даних розроблено методику кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у супозиторіях.

Методика. Досліджуваний розчин готували наступним чином: 20 супозиторіїв поміщали

у ступку та розтирали до отримання однорідної маси. Точну наважку супозиторної маси (2,20 г) поміщали у колбу зі шліфом місткістю 100 мл, додавали 50 мл води очищеної, підігрітої до температури ($37,0 \pm 2,0$) °С і витримували при сталій температурі протягом 15 хв. Отриману витяжку кількісно переносили у мірну колбу місткістю 100 мл. Розчинення проводили ще у двох порціях по 25 мл води очищеної, підігрітої до температури ($37,0 \pm 2,0$) °С та витримували при сталій температурі протягом 5 хв. Отримані витяжки додавали до першої порції.

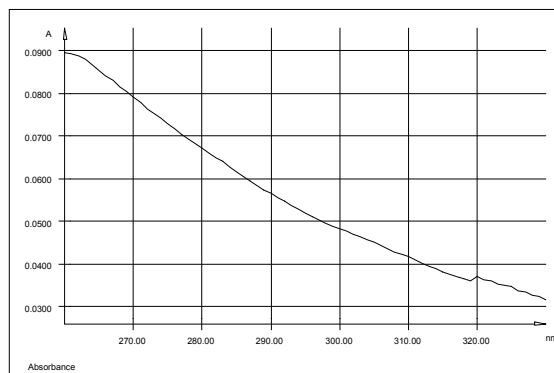


Рис. 2. *УФ-спектр розчину водної витяжки, отриманої з супозиторної основи із додаванням лецитину.*

Отриману витяжку (1 мл) поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 2 мл 5% спиртового розчину алюмінію хлориду та доводили об'єм розчину до мітки 95% етиловим спиртом.

У якості розчину порівняння використовували витяжку з супозиторної основи із додаванням допоміжних речовин, отриману згідно з вищеприписаною методикою (рис. 3). Вимірювання оптичної щільності проводили на спектрофотометрі за довжини хвилі ($295,0 \pm 2,0$) нм. Реєстрацію спектрів проводили за допомогою спектрофотометра «Specord 200» (Analytik Jena).

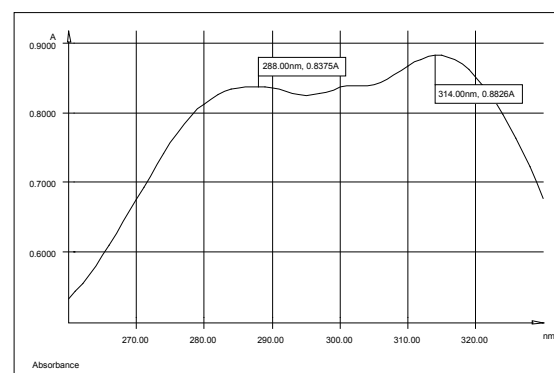


Рис. 3. *УФ-спектр розчину водної витяжки, отриманої з супозиторіїв на основі твердого жиру типу А.*

Вміст суми гідроксикоричних кислот в одному супозиторії має знаходитися у межах від 0,0197 до 0,0404%.

Кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот (на 1 супозиторій) у перерахунку на хлорогенову кислоту, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{D_1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot b_1}{E_{1cm}^{1\%} \cdot a_1 \cdot 1 \cdot 100}$$

де: D_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

a_1 – маса наважки, г;

b_1 – середня маса супозиторію, г;

$E_{1cm}^{1\%}$ – питомий показник поглинання хлорогенової кислоти (531).

Результати дослідження кількісного вмісту суми гідроксикоричних кислот ЕКОС у супозиторіях наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СУМИ ГІДРОКСИКОРИЧНИХ КИСЛОТ ЕКОС У СУПОЗИТОРІЯХ «ТРЕЦИВІТ-ПРОСТ» (N=6)

| Вміст гідроксикоричних кислот, % | Метрологічні характеристики | |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 0,0227 | $f = 5$ | $P, \% = 0,95$ |
| 0,0228 | $\bar{X} = 0,0228$ | $t_{(P,f)} = 2,78$ |
| 0,0232 | $S^2 = 5,68 \cdot 10^{-8}$ | $\Delta x = 2,96 \cdot 10^{-4}$ |
| 0,0226 | $S = 2,38 \cdot 10^{-4}$ | $E, \% = 1,29$ |
| 0,0228 | | |
| 0,0227 | | |

ВИСНОВКИ

1. Розроблена методика кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот в екстракті кори осики сухого та у складі супозиторіїв під умовною назвою «Трецивіт-прост» для лікування простатитів.

2. Підібрані умови проведення кількісного аналізу дозволяють визначати кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот з точністю до $\pm 1,3\%$.

3. Отримані результати використані при розробці проекту МКЯ на супозиторії «Трецивіт-прост».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ

ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Безуглый П.А. От субстанции к лекарству: [учеб. пособие] / П.А. Безуглый, В.В. Боло-

тов, И.С. Гриценко и др., Под ред. В.П. Черных. – Х.: Изд-во НфаУ. Золотые страницы, 2005. – С. 1164-1166, 940-943.

2. Бородин Н.В. Биологично активні речовини роду *Populus tremula* L. [огляд] / Н.В. Бородіна, В.М. Ковальов, С.В. Ковальов, А.М. Рудник // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 110-119.

3. Бородіна Н.В. Кількісне визначення фенольних сполук *Populus tremula* L. / Н.В. Бородіна, В.М. Ковальов // Фармаком. – 2004. – № 1. – С. 75-78.

4. Гончаров Н.Ф. Гидроксикоричные кислоты цветков и листьев нефармакопейных видов рода боярышник / Н.Ф. Гончаров, И.В. Михайлов, Н.Н. Гончаров // Фундамент. исследов. – 2011. – №9. – С. 146-148.

5. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

7. Левицкий А.П. Хлорогеновая кислота: биохимия и физиология / А.П. Левицкий, Е.К. Вертикова, А.И. Селиванская // Микробиол. і біотехнол.. – 2010. – №2. – С. 6-20.

8. Шкляев С.А., Подпужников Ю.В. Разработка методики электротермического атомно-абсорбционного определения цинка в субстанции «Простатилен» / Шкляев С.А., Подпужников Ю.В. // Вісник проб. біол. і медицини. – 1998. – №6. – С. 44-46.

9. European Pharmacopoeia, Edn. 2004. Strasbourg. Council of Europe. Suppl.5.8. – 2570 p.

10. Shoskes D.A., Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis / D.A. Shoskes, K. Manickam // World J. Urol. – 2003. – №21. – P. 109-113.

11. Tsukamoto T. Diagnosis and treatment of chronic prostatitis // JMAJ. – 2004. – Vol. 47, №10. – P. 489-493.

12. United States Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville: The United States Pharmacopoeial, Inc., 2000. – 2569 p.

УДК 615.322:615.454.2:54.062:543.42.062

Е.В. Волочко, Т.Г. Ярых, В.Н. Чушенко

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ СУХОГО
В СУППОЗИТОРИЯХ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «ТРЕЦИВИТ-ПРОСТ»**

Главным действующим веществом суппозитория под условным названием «Трецивит-прост» является экстракт коры осины сухой, в состав которого входят разные группы фенольных соединений, основная из которых – гидроскопичные кислоты. Предложена методика количественного определения суммы гидроскопичных кислот в составе суппозитория методом УФ-спектрофотометрии. Точность предложенной методики составляет $\pm 1,3\%$. Полученные результаты использованы при разработке проекта МКК на суппозитории «Трецивит-прост».

Ключевые слова: УФ-спектрофотометрия; количественное определение; экстракт коры осины сухой; суппозитории

UDC 615.322:615.454.2:54.062:543.42.062

K.V. Tolochko, T.G. Yarykh, V.M. Chushenko

**QUALITATIVE ANALYSIS OF ASPEN'S CORTEX DRY EXTRACT IN
SUPPOSITORIES UNDER THE CONDITIONAL NAME «TRESYVIT-PROST»**

The main active substance of suppositories under the conditional name «Trezyvit-prost» is aspen's cortex dry extract that contains different groups of phenolic compounds, among which the group of hydroxycinnamic acids is the basic one. Methodology of quantitative analysis of the hydroxycinnamic acids sum in the suppositories by the method of UV-spectrophotometry has been suggested. Exactness of the methodology proposed is $\pm 1,3\%$. Results of the projects research are used in development of the projects of MSQ for suppositories «Trezyvit-prost».

Key words: UV-spectrophotometry; quantitative analysis; aspen's; cortex dry extract; suppositories

Адреса для листування:

м. Харків, вул. Блюхера, 4;
НФАУ, кафедра технології ліків
Тел. (0572) 67-91-84
E-mail: tolochko-ev@rambler.ru

Надійшла до редакції:
23.01.2012

Мікробіологія

Рецензенти рубрики:

Залюбова О. І.

д. мед. н., професор

Філімонова Н. І.

д. мед. н., професор



УДК 615.53.616.34

Н.І.Філімонова, В.О.Пасісниченко, Мохамад Мехді Ельааті

*Національний фармацевтичний університет***ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІДТВОРЕННЯ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА ПІД ВПЛИВОМ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ**

Розроблена експериментальна модель, адекватна клінічним формам дисбактеріозів кишечника. Для відтворення експериментальної моделі використані морські свинки. В якості етіологічного індуктора застосований диклофенак натрію як поширений у клінічній фармакології представник нестероїдних протизапальних препаратів. На підтвердження відтвореного дисбактеріозу ШКТ за клінічними ознаками свідчила реєстрація погіршеного загального клінічного стану і розвиток гастропатій. Одночасно за мікробіологічними показниками ефективність у відтворенні дисбактеріозу ШКТ контролювалася реєстрацією спрямованих змін у вихідній структурі мікробіоценозів піддослідних тварин, а саме зникнення біфідобактерій і клостридій з одночасною появою піогенноутворюючих транзиторних мікроорганізмів з клінічно доведеними властивостями збудників дисбактеріозів.

Ключові слова: дисбіоз; модель; морські свинки; диклофенак натрію

Одним з методів вивчення складних механізмів розвитку патологічних процесів в організмі є біологічне моделювання. Розроблена на науковій базі та підтверджена прийомами порівняльної фізіології та точними методичними прийомами, що взаємно доповнюють один одного, експериментальна модель тієї чи іншої хвороби може бути з помірною часткою ймовірності порівняна з аналогічним станом людини.

Перспективність комплексної пробіотикотерапії дисбіозів кишечника на доклінічному рівні пов'язана з наявністю адекватної за клінічно-патогенетичними проявами експериментальної моделі. При плануванні врахована відсутність стандартних методик експериментального відтворення дисбіозів кишечника. Впроваджені у доклініку методики відтворення нозологічних кишкових інфекцій не придатні до застосування при моделюванні дисбіозів, перш за все, за відмінністю етіологічних ознак. В експерименті нозологічні кишкові інфекції моделюються на етіологічній основі відповідних збудників [6]. У свою чергу, при дисбіозах ШКТ мікробному фактору належить патогенетичне значення інфекційного обтяження первинного соматичного або ятрогенно обумовленого процесу на основі патогенної активізації змін у співвідношенні

структурних компонентів вихідних екологічних мікробіоценозів.

Лабораторні види тварин за умов морфо-фізіологічної сталості відрізняються природно заданою резистентністю до захворювання на дисбіоз кишечника. Одночасно встановлено, що лабораторні тварин не зовсім достатньо придатні до випробувань клінічно ефективних пробіотиків, включаючи біфідумбактерин, лактобактерин, лінекс тощо. Аналіз стандартних методик експериментальної гастроентерології свідчить про те, що поряд з визнаними методами експериментального відтворення нозологічних кишкових інфекцій останні не придатні до моделювання дисбіозів кишечника.

Враховуючи природну резистентність лабораторних видів тварин до дисбіотичних змін мікропейзажу кишечника, в основу моделювання ми поклали спрямоване пригнічення показників природної стійкості шлунково-кишкового тракту. За мікробіологічними показниками найчастішою причиною у клінічному виникненні дисбактеріозів служать попередні або супутні соматичні захворювання і ферментопатії з боку ШКТ [1, 9, 10]. Серед останніх пріоритетне значення належить гіпо- та анацидним гастритам, клінічні прояви яких безпосередньо пов'язані з закономірними залуженнями вмісту ШКТ.

На рівні доклінічних досліджень доведено, що прогнозована якість здійснюваних експериментів залежить від адекватного за чутливістю

© Н.І.Філімонова, В.О.Пасісниченко, Мохамад Мехді Ельааті, 2012

вибору виду лабораторних тварин. Серед чинної номенклатури лабораторних видів тварин, що універсально використовуються в експериментальній хіміотерапії, пріоритет належить безпородним і лінійним мишам, білим щурам, морським свинкам і кролям [4]. За порівняльним співставленням визначено за доцільне використання в якості моделі при відтворенні експериментального дисбіозу ШКТ саме морських свинок [11]. На користь зазначеного вибору свідчило те, що за притаманними морфо-фізіологічними і алерго-імунологічними властивостями вони відносяться до найбільш чутливих видів лабораторних тварин за природною придатністю до спонтанного виникнення і штучного відтворення інфекційних захворювань ендогенного та екзогенного походження.

З урахуванням природної стійкості свинок до сталого збереження компонентної структури мікробіоценозів ШКТ в основу моделювання експериментального дисбіозу покладено спрямоване подолання органної і системної резистентності піддослідних тварин. За здійсненим теоретичним співставленням серед факторів, потенційно здатна спрямовано моделювати характерні для клінічних форм дисбіозів морфо-фізіологічні, ферментативні, мікробіологічні та імунодепресивні зсуви, пріоритетність вибору надана диклофенаку натрію. При цьому на користь здійсненого вибору свідчили наступні побічні властивості, притаманні диклофенаку натрію [3, 5, 8, 11, 12]:

- реєстрована ulcerогенна активність;
- етіотропна здатність до ініціації гастропатій;
- суттєвість ферментопатичного потенціалу, спрямованого на індукування гіпоацидних та анацидних гастритів;
- виражена імунодепресивна активність;
- пригнічення гемопоєзу;
- дисфункційний вплив на фагоцитарну систему.

Одночасно у контексті обґрунтованості застосування диклофенаку натрію в якості етіологічного фактора моделювання експериментальних дисбіозів ШКТ не обходять поза увагою новітні дані про наявність у зазначеного представника НПЗП широкого спектра помірних або фонових антимікробних властивостей [2]. Останнє дозволяє прогнозувати, що при пероральному застосуванні диклофенаку натрію поряд з переліченими фармакологічними вадами на мікробіологічному рівні може виявлятися здатність до дисбіотично значущих змін у вихідній структурі мікробіоценозу ШКТ.

Метою роботи служила розробка експериментальної моделі дисбіозу кишечника в резуль-

таті застосування нестероїдних протизапальних засобів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Моделювання дисбіозу кишечника здійснено за авторською методикою. За нівелюванням статевих розбіжностей у дослідях по моделюванню дисбіозів кишечника використано 20 морських свинок середньою масою 280-300 г, які були розподілені на 2 групи. Піддослідні тварини утримувались у віварії Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні. Диклофенак натрію був використаний у лікарській формі таблеток, що містили 50 мг діючої речовини. У відповідності з визначеним напрямком штучного моделювання дисбактеріозу кишечника піддослідним тваринам щодобово внутрішньошлунково вводили в дозі 20 мг/кг досліджуваній протизапальний препарат. Застосування диклофенаку натрію здійснювалось на протязі 20 діб. На підтвердження відтвореного дисбіозу ШКТ за клінічними ознаками свідчила реєстрація погіршеного загальноклінічного стану і розвиток гастропатій. Одночасно за мікробіологічними показниками ефективність у відтворенні дисбіозу ШКТ контролювалась реєстрацією спрямованих змін у вихідній структурі мікробіоценозів піддослідних морських свинок.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами постійно здійснюваного клінічного спостереження підтвердженій прогресуючий негативний вплив диклофенаку натрію на загальний клінічний стан і формування лікарськозалежних гастропатій.

Серед продромальних ознак загального клінічного вмісту як наслідок зростаючого інтоксикаційного впливу диклофенаку натрію простежені адинамія і початкові прояви у формуванні анорексії. Початкові ознаки загальних токсичних виявів набували максимуму вираженості у піддослідних тварин на 20 добу з часу спрямованого індукування диклофенаком натрію дисбіозів ШКТ.

Одночасно за гастроентерологічними ознаками у тварин з прогресуючими обтяженнями спостерігались варіативні прояви проносів і запорів, здуття черевної порожнини, відмова від їжі.

Об'єктивним діагностичним критерієм у підтвердженні індукованого дисбіозу кишечника служать результати мікробіологічних досліджень, що у порівняльному співставленні з контролем демонструють зміни у структурі мікробіоценозів кишечника (табл.).

Таблиця

**ПОРІВНЯЛЬНІ ВІДМІНИ У СТРУКТУРІ
МІКРОБІОЦЕНОЗІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ
І ПІДДОСЛІДНОЇ ГРУПИ МОРСЬКИХ
СВИНОК НА 20 ДОБУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

| Тест-мікроби | Кількість мікробів в 1г матеріалу з кишечника | |
|----------------------|---|-------------------------|
| | Контрольна група, n=10 | Піддослідна група, n=10 |
| Біфідобактерії | 10 ^{3*} | - |
| Бактероїди | 10 ^{7*} | 10 ^{2*} |
| Клостридії | 10 ^{4*} | - |
| <i>E. coli</i> | 10 ^{8*} | 10 ^{2*} |
| <i>K. pneumoniae</i> | - | 10 ^{6**} |
| <i>P. aeruginosa</i> | - | 10 ^{6**} |
| <i>P. mirabilis</i> | 10 ^{2*} | 10 ^{8*} |
| <i>C. albicans</i> | - | 10 ^{4**} |

Примітка: *P<0,001; **P<0,01

За результатами проведених мікробіологічних досліджень підтверджена індуктивна здатність диклофенаку натрію до експериментального моделювання у морських свинок дисбіозу кишечника. Так, наприклад, було встановлено, що під впливом диклофенаку натрію зі структури мікробіоценозів, у першу чергу, зникають біфідобактерії і клостридії. При цьому кількісне представництво кишкової палички зменшувалось у 4 рази. Ці зміни в структурі мікробіоценозів відповідають другому ступеню розвитку дисбіозу. Одночасно за даними здійсненого мікробіологічного тестування у компонентних складових структури піддослідних свинок простежена поява піогенноутворюючих транзитних мікроорганізмів з клінічно доведеними властивостями збудників дисбіозів. За варіативним представництвом останнє стосується *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*. Разом з цим також підтверджено збільшення питомої ваги *P. mirabilis* (табл.).

ВИСНОВКИ

Запропонований оптимально наблизений до клінічної інфектології спосіб ятрогенного відтворення дисбіозу кишечника у морських свинок на основі перорального застосування диклофенаку натрію.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Белоусова О.Ю. Дисбактериоз кишечника как фактор риска развития хронических заболеваний кишечника у детей / Белоусова О.Ю. // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1(28). – С. 73-75.
2. Викторов А.П. Безопасность современных нестероидных противовоспалительных препаратов: [между Сциллой и Харибдой] // Укр/ревматол. журн. – 2002. – № 4. – С. 12-22.
3. Нестероїдні протизапальні препарати у ХХІ сторіччі: [користь/ризик] / О.П. Вікторов, Т.Ю. Дмитрієва, О.Є. Базика, С.І. Дзяк // Укр. ревматол. журн. – 2005. – №2 (20). – С. 3-7.
4. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте:[метод. рекоменд.] – Архангельск: СГМУ, 2002.
5. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале ХХІ века / В.А. Насонова // РМЖ. – 2004. – №12. – С. 1380-1385.
6. Осипова И.Г. Экспериментально-клиническое изучение споровых пробиотиков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2006. – 48 с.
7. Шварц Г.Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства. — М.: Реафарм, 2004. — 40 с.
8. Dysbiosis in inflammatory bowel disease / С.Р. Tamboli, С. Neut, Р. Desreumaux, J.F. Colombel // Gut. – 2004. – №53. – Р.1-4.
9. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease / S.J. Ott, M. Vusfeld, D.F. Wenderoth et al. // Gut. — 2004. — №53. — Р. 685-693.
10. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients / J.M. Si, Y.C. Yu, V.J. Fan, S.J. Chen // World J. Gastroenterol. – 2004. – №10. – Р. 1802-1805.
11. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs / P. Dieppe, С. Bartlett, P. Davey // BMJ – 2004. – Vol. 329. – Р. 31-34.
12. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis / J.L. Wallace, S. Syer, E. Denou et al. // Gastroenterol. – 2011. – №141(4). – P.1314- 1322.

УДК 615.33:616.34

Н.И.Филимонова, В.А.Пасисниченко, Мохамад Мехди Ельаати

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Разработана экспериментальная модель, адекватная клиническим формам дисбактериозов кишечника. Для воспроизведения экспериментальной модели использованы гвинейские свинки. В качестве этиологического индуктора был использован диклофенак натрия как распространенный в клинической фармакологии представитель нестероидных противовоспалительных препаратов. Подтверждением воспроизведенного дисбактериоза ЖКТ по клиническим признакам служила регистрация ухудшения общего клинического состояния и развитие гастропатий. Одновременно по микробиологическим показателям эффективность воспроизведения дисбактериоза ЖКТ контролировалась регистрацией направленных изменений в исходящей структуре микробиоценозов подопытных гвинейских свинок, а именно исчезновением бифидобактерий и клостридий с одновременным появлением пиогеннообразующих транзиторных микроорганизмов с клинически доказанными свойствами возбудителей дисбактериозов.

Ключевые слова: дисбиоз, модель, морские свинки, диклофенак натрия.

UDC 615.33:616.34

N.I. Filimonova, V.A. Pasisnychenko, Mohamad Mehdi Elaati

AN EXPERIMENTAL REPRODUCTION OF INTESTINAL DYSBIOSIS UNDER THE INFLUENCE OF NSAIDS

The aim of the research was development of experimental model relevant to clinical forms of intestinal dysbiosis. The Guinean pigs were used for reproduction of the experimental model. As an etiological inducer diclofenac sodium was used, as common in clinical pharmacology representative of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Confirmation of gastrointestinal dysbiosis reproduced on clinical grounds served as a general deterioration of the registration of clinical status and the development of gastropathy.

At the same time on microbiological efficacy in the gastrointestinal tract dysbiosis playing confirmed the disappearance of bifidobacteria and clostridia with the simultaneous appearance of transient microorganisms with clinically proven properties dysbacterioses pathogens.

Key words: dysbiosis, model, the Guinean pigs, diclofenac sodium

Адреса для листування:
м. Харків, вул. Мельнікова, 12,
НФАУ, кафедра мікробіології,
вірусології та імунології
Тел. (057) 706-30-67
E-mail: misvaleryvalery@gmail.com

Надійшла до редакції:
09.12.2011

УДК 615.23:615.33:579:615.03

А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, Е.И. Коняева, А.А. Бабанин, А.К. Загорулько

Крымский государственный университет им. С.И. Георгиевского

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

В экспериментах in vitro изучено влияние экзогенного сурфактанта (Сузакрин, «Докфарм», Украина) на антибактериальную активность амикацина (Амицил, «Киевмедпрепарат», Украина), цефепима (Цефепим, «Nectar Lifesciences Ltd.», Индия) и колистиметата натрия (Коломицин Инъекция, «Forest Laboratories UK Ltd.», Великобритания) в отношении золотистого стафилококка, клебсиеллы пневмонии и синегнойной палочки. Добавление «Сузакрина» к амикацину не оказывало влияния на высокую антибактериальную активность последнего, тогда как его суспендирование с цефепимом и колистиметатом натрия характеризовалось тенденцией, соответственно, к ослаблению бактерицидной и увеличению бактериостатической активности по отношению к культурам золотистого стафилококка и синегнойной палочки. Композиции Сузакрин + амикацин и Сузакрин + цефепим можно рекомендовать для дальнейших доклинических испытаний при моделировании воспалительных процессов в легких у лабораторных животных.

Ключові слова: экзогенный сурфактант; антибиотики; антибактериальная активность; резистентность; госпитальная пневмония

ВВЕДЕНИЕ

Госпитальная пневмония продолжает занимать одно из первых мест по уровню внутрибольничной заболеваемости и смертности [11], поэтому проблема ее лечения сохраняет свою актуальность для практического здравоохранения во всем мире. Развитие госпитальной пневмонии увеличивает срок пребывания пациента в стационаре в среднем на 7-9 суток, при этом стоимость лечения может возрасти более чем на 40000\$ [4].

Успешность лечения госпитальной пневмонии во многом определяется эффективностью проводимой антибактериальной терапии, результативность которой, в свою очередь, зависит от формирования достаточной концентрации антибиотика в очаге инфекции [5]. Непосредственное введение антибактериального препарата в трахео-бронхиальное дерево может обеспечить высокую концентрацию антибиотика в очаге инфекции при низком уровне всасывания препарата в системный кровоток и, соответственно, низком уровне системной токсичности [6, 10]. Тем не

менее необходимо учитывать тот факт, что при воспалительных заболеваниях легких частицы вещества, введенного путем ингаляции или инстилляций, распределяются преимущественно в центральных отделах дыхательных путей, тогда как проникновение этих частиц в периферические отделы легких, где зачастую локализуется воспалительный процесс, существенно ограничено [9]. В этой связи особый интерес вызывает использование экзогенного сурфактанта в качестве носителя антибактериальных препаратов, поскольку он способен снижать поверхностное натяжение на границе фаз воздух-жидкость и обеспечивать более равномерное периферическое распределение раствора антибиотика [8, 15].

Несмотря на теоретическую обоснованность применения экзогенного сурфактанта в качестве носителя антибиотиков, в клинических условиях эта методика до сих пор не используется. Основным препятствием тому служит недостаток сведений о совместимости и взаимном влиянии препаратов экзогенного сурфактанта и антибиотиков. Научные работы, посвященные изучению экзогенного сурфактанта как перспективного средства доставки антибактериальных

© А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, Е.И. Коняева, А.А. Бабанин, А.К. Загорулько, 2012

препаратов в легочную паренхиму, немногочисленны и ограничиваются доклиническими испытаниями [8, 12-14]. В частности, выполнено исследование, посвященное оценке влияния на поверхностную активность экзогенного сурфактанта трех антибиотиков (амикацин, цефепим и колистиметат натрия), активных в отношении возбудителей госпитальной пневмонии [1].

Основная задача данной работы состояла в оценке влияния экзогенного сурфактанта на антибактериальные свойства указанных препаратов, а именно – на способность антибиотиков подавлять рост и жизнедеятельность некоторых патогенных микроорганизмов. Дополнительные задачи включали исследование препарата экзогенного сурфактанта на стерильность и оценку его собственного влияния на возбудителей госпитальной пневмонии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сурфактант и антибиотики. Оценивались эффекты препарата экзогенного сурфактанта «Сузакрин» («Докфарма», Симферополь, Украина), предназначенного для комплексного лечения бронхо-легочных заболеваний, в том числе острых пневмоний и синдрома острого легочного повреждения различной этиологии. Препарат представляет собой эмульсию очищенных фосфолипидов сурфактанта свиньи в физиологическом растворе. В состав эмульсии входит до 375 мг (76%) чистых фосфолипидов (1 мл эмульсии содержит 50 мг очищенных фосфолипидов сурфактанта). На долю дипальмитоилфосфатидилхолина приходится приблизительно 85% фосфолипидов.

Использовали следующие антибактериальные препараты, активные в отношении возбудителей госпитальных инфекций органов дыхания [4, 7]: амикацин (Амицил, «Киевмедпрепарат», Киев, Украина) из группы аминогликозидов, цефепим (Цефепим, «Nectar Lifesciences Ltd.», Чандигарх, Индия) из группы цефалоспоринов четвертого поколения и колистиметат натрия (Коломицин инъекция, «Forest Laboratories UK Ltd.», Бексли, Великобритания) из группы полимиксинов.

Для стандартизации исследований и сбалансированного расчета количества антибиотиков и сурфактанта в исследуемых исходных (до серийного разведения) растворах и суспензиях придерживались следующих условий: количественное соотношение антибиотиков и сурфактанта должно соответствовать соотношению средних суточных доз, рекомендованных для взрослого пациента мужского пола массой 70 кг, а именно: фосфолипиды сурфактанта – 700 мг, цефепим – 2000 мг, амикацин – 1000 мг и колистиметат на-

трия – 4000000 МЕ (320 мг). Приготовление растворов антибиотиков, суспензии сурфактанта, а также экспериментальных суспензий антибиотиков в сурфактанте выполняли с соблюдением правил асептики непосредственно перед началом исследования. Для растворения антибиотиков и приготовления суспензий использовали стерильный 0,9% раствор NaCl.

Тест-культуры и питательные среды. Использованы музейные штаммы бактерий, предоставленные Крымской республиканской санитарно-эпидемиологической станцией (Симферополь, Украина), в том числе культуры золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*, штамм ATCC25923), клебсиеллы пневмонии (*Klebsiella pneumoniae*, штамм 3534/51) и синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*, штамм ATCC27853). При исследовании чувствительности бактерий к антибиотикам, сурфактанту и экспериментальным суспензиям сурфактанта в антибиотиках в качестве питательных сред использовали бульон Хоттингера (ФГУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск, РФ; содержание аминного азота – 132 мг%) и мясо-пептонный агар (МПА; Опытное производство бакзаквасок ТИММ, Киев, Украина; содержание аминного азота – 2,7 мг%). При исследовании сурфактанта на стерильность дополнительно применяли твердые питательные среды Сабу-ро (Опытное производство бакзаквасок ТИММ, Киев, Украина), Эндо (Экспериментальный завод медпрепаратов ИБОНХ НАН Украины, Киев, Украина), кровяной агар, приготовленный на основе МПА, и желточно-солевой агар, приготовленный на основе элективного солевого агара сухого (Экспериментальный завод медпрепаратов ИБОНХ НАН Украины, Киев, Украина).

Определение чувствительности бактерий к антибиотикам, сурфактанту и экспериментальным суспензиям. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) исследуемых субстанций определяли методом серийных разведений [3] в бульоне Хоттингера. Каждую серию разведений исследовали в двух повторениях. Объем жидкой питательной среды в каждой пробирке составил 1 мл. Количество антибиотиков и сурфактанта, вносимых в исходные пробирки серий по оценке антимикробной активности антибиотиков и суспензий сурфактанта в антибиотиках, соответствовало вышеуказанным соотношениям средних суточных доз. Концентрация сурфактанта в исходной пробирке серии по оценке собственного влияния сурфактанта на культуры микроорганизмов составила 5000 мкг/мл. Объем вносимых в пробирки исследуемых веществ со-

ставлял 170 мкл (100 мкл растворов антибиотиков амикацина или колистиметата натрия и 70 мкл суспензии сурфактанта) или 135 мкл (100 мкл раствора цефепима и 35 мкл суспензии сурфактанта). Затем в эти же пробирки вносили бульон Хоттингера до конечного объема 1 мл. Таким образом, максимальная исследуемая концентрация для амикацина и цефепима составляла 1000 мкг/мл, а для колистиметата натрия – 320 мкг/мл. Максимальная исследуемая концентрация сурфактанта в смесях с антибиотиками составляла 700 мкг/мл (в смеси с амикацином и колистиметатом натрия) и 350 мкг/мл (в смеси с цефепимом). После последовательного, всегда кратного двум разведения содержимого исходных пробирок бульоном Хоттингера во все пробирки вносили по 0,1 мл бактериальных взвесей, приготовленных на том же бульоне из суточных культур использованных микроорганизмов. Плотность вносимой взвеси микроорганизмов во всех случаях составляла 5×10^4 КОЕ/мл (согласно стандарту мутности ФГБУ «ГИСК им. Л. А. Тарасевича»). Полученные смеси инкубировали в течение 24 час при температуре 37°C с последующим определением МПК, которая соответствовала концентрации исследуемой субстанции в последней пробирке с прозрачным бульоном при наличии бактериального роста в контрольной пробирке (без добавления исследуемых препаратов).

Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБК, наименьшая концентрация вещества, полностью подавляющая жизнедеятельность микроорганизмов) материал из пробирок с прозрачным бульоном (т. е. без видимого роста бактерий) переносили петлей на чашки Петри с МПА. После инкубации в течение 24 час при температуре 37°C определяли МБК как минимальную концентрацию исследуемого вещества, соответствующую последней в серии чашке с МПА, в которой полностью отсутствовал рост микробных колоний.

Стерильность сурфактанта определяли методом серийных разведений в бульоне Хоттингера с культивированием исследуемого материала в пробирках со средой в течение 24 час при температуре 37°C и последующим рекультивированием образцов из этих пробирок на твердых питательных средах МПА, Сабуро, Эндо, кровяном и желточно-солевом агаре при той же температуре в течение 72 час. Признаком стерильности считалось полное отсутствие роста колоний микроорганизмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что экзогенный сурфактант в форме коммерческого препарата «Сузакрин»

обладал стерильностью. Он не проявлял видимого собственного антимикробного действия на культуры золотистого стафилококка, клебсиеллы пневмонии и синегнойной палочки (табл. 1).

Эффективным антибиотиком по отношению ко всем трем штаммам бактерий оказался амикацин, который полностью подавлял рост золотистого стафилококка и синегнойной палочки при разведении препарата в 256 раз, а клебсиеллы пневмонии – в 526 раз, т. е. до концентрации 3,9 и 1,9 мкг/мл, соответственно (табл. 2). Приготовление суспензии антибиотика с препаратом «Сузакрин» не повлияло на антимикробные свойства амикацина, сохранив их на прежнем уровне показателей МПК и МБК.

Цефепим обладал самой высокой противостафилококковой активностью (МПК 0,49 мкг/мл, МБК 1,9 мкг/мл), но существенно, в 128 раз, уступал амикацину по показателю МБК в отношении синегнойной палочки (табл. 3), несмотря на то, что по МПК их влияние на эту культуру было в равной мере значительным. В то же время использованный штамм *K. pneumoniae* продемонстрировал полную резистентность к цефепиму (рост наблюдался во всех разведениях как в бульоне, так и после пересева на агар). Суспендирование экзогенного сурфактанта в цефепиме привело к некоторому (на одно разведение) уменьшению бактерицидной активности по отношению к культурам *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Колистиметат натрия характеризовался значительно меньшей антибактериальной активностью, чем амикацин (по отношению ко всем трем культурам) и цефепим (по отношению к стафилококку) (табл. 4). Вместе с тем колистиметат обладал умеренной, но все же большей, чем у цефепима эффективностью при подавлении роста клебсиеллы и синегнойной палочки. В присутствии экзогенного сурфактанта бактериостатическое действие колистиметата возрастало для *S. aureus* и *P. aeruginosa*, соответственно, в 4 и 2 раза, оставаясь все же на достаточно низком уровне (20 мкг/мл и 10 мкг/мл); бактерицидная активность препарата по показателю МБК при этом не изменялась.

Таким образом, в условиях проведенного эксперимента препарат «Сузакрин» (стерильный препарат сурфактанта свиньи) не обладал собственным антибактериальным действием. При суспендировании с антибиотиками исследованный нами препарат сурфактанта либо не изменял показатели антимикробной активности последних (в частности, амикацин полностью сохранял свои свойства), либо оказывал слабое или умеренное влияние. Это влияние препарата «Сузакрин» в случае цефепима проявлялось в тен-

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ В БУЛЬОНЕ ХОТТИНГЕРА С СЕРИЙНЫМ РАЗВЕДЕНИЕМ В НЕМ ПРЕПАРАТА «СУЗАКРИН» И ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ ПЕРЕСЕВЕ ОБРАЗЦОВ НА МПА

| Тест-культура | Концентрация сурфактанта в питательной среде, мкг/мл | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|------|------|-----|-------|-------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| | 5000 | 2500 | 1250 | 625 | 312,5 | 156,2 | 78,1 | 39,1 | 19,5 | 9,8 | 4,9 | 2,4 | |
| <i>S. aureus</i> | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>K. pneumoniae</i> | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>P. aeruginosa</i> | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |

Примечание. Здесь и в последующих таблицах в числителе и знаменателе отмечено наличие (+) либо отсутствие (-) видимого роста бактерий, соответственно, в питательном бульоне и на агаре. Наличие роста в одной повторности при отсутствии его в другой обозначено знаком (±).

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ ПРИ СЕРИЙНОМ РАЗВЕДЕНИИ АМИКАЦИНА И СУСПЕНЗИИ АМИКАЦИН + СУЗАКРИН

| Тест-культура | Концентрация антибиотика/сурфактанта в питательной среде, мкг/мл | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|---------|---------|----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|----------|-----------|
| | 1000/0 | 500/0 | 250/0 | 125/0 | 62,5/0 | 31,2/0 | 15,6/0 | 7,8/0 | 3,9/0 | 1,9/0 | 0,98/0 | 0,49/0 |
| <i>S. aureus</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>K. pneumoniae</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | +/+ | +/+ |
| <i>P. aeruginosa</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | +/+ | +/+ | +/+ |
| | 1000/700 | 500/350 | 250/175 | 125/87,5 | 62,5/43,7 | 31,2/21,9 | 15,6/10,9 | 7,8/5,5 | 3,9/2,7 | 1,9/1,4 | 0,98/0,7 | 0,49/0,34 |
| <i>S. aureus</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>K. pneumoniae</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | +/+ | +/+ |
| <i>P. aeruginosa</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | +/+ | +/+ | +/+ |

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ ПРИ СЕРИЙНОМ РАЗВЕДЕНИИ ЦЕФЕПИМА И СУСПЕНЗИИ ЦЕФЕПИМ + СУЗАКРИН

| Тест-культура | Концентрация антибиотика/сурфактанта в питательной среде, мкг/мл | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|---------|----------|----------|-----------|-----------|----------|---------|---------|---------|-----------|-----------|
| | 1000/0 | 500/0 | 250/0 | 125/0 | 62,5/0 | 31,2/0 | 15,6/0 | 7,8/0 | 3,9/0 | 1,9/0 | 0,98/0 | 0,49/0 |
| <i>S. aureus</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- |
| <i>K. pneumoniae</i> | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>P. aeruginosa</i> | -/- | -/- | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| | 1000/350 | 500/175 | 250/87,5 | 125/43,7 | 62,5/21,9 | 31,2/10,9 | 15,6/5,5 | 7,8/2,7 | 3,9/1,4 | 1,9/0,7 | 0,98/0,34 | 0,49/0,17 |
| <i>S. aureus</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | -/+ | -/+ | -/+ |
| <i>K. pneumoniae</i> | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>P. aeruginosa</i> | -/- | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | ±/+ | +/+ | +/+ |

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА ТЕСТ-КУЛЬТУР БАКТЕРИЙ ПРИ СЕРИЙНОМ РАЗВЕДЕНИИ КОЛИСТИМЕТАТА И СУСПЕНЗИИ КОЛИСТИМЕТАТ + СУЗАКРИН

| Тест-культура | Концентрация антибиотика/сурфактанта в питательной среде, мкг/мл | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|---------|--------|---------|---------|---------|--------|---------|----------|----------|----------|-----------|
| | 320/0 | 160/0 | 80/0 | 40/0 | 20/0 | 10/0 | 5/0 | 2,5/0 | 1,25/0 | 0,62/0 | 0,31/0 | 0,16/0 |
| <i>S. aureus</i> | -/- | -/- | -/- | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>K. pneumoniae</i> | -/- | -/- | -/+ | -/+ | -/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>P. aeruginosa</i> | -/- | -/- | -/+ | -/+ | -/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| | 320/700 | 160/350 | 80/175 | 40/87,5 | 20/43,7 | 10/21,9 | 5/10,9 | 2,5/5,5 | 1,25/2,7 | 0,62/1,4 | 0,31/0,7 | 0,16/0,34 |
| <i>S. aureus</i> | -/- | -/- | -/- | -/+ | -/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>K. pneumoniae</i> | -/- | -/- | -/+ | -/+ | -/+ | ±/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |
| <i>P. aeruginosa</i> | -/- | -/- | -/+ | -/+ | -/+ | -/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ | +/+ |

денции к ослаблению бактерицидного действия, а в случае колистиметата натрия – к увеличению бактериостатической активности по отношению к золотистому стафилококку и синегнойной палочке. Способность экзогенного сурфактанта подавлять активность некоторых антибиотиков показана ранее [12] в аналогичных опытах *in vitro* на примере тобрамицина из группы аминогликозидов, в то время как активность исследованных параллельно амоксициллина (группа пенициллинов) и цефтазидима (группа цефалоспоринов) существенно не менялась.

На основании указанных результатов van 't Veep A. и соавт. [12] обосновали целесообразность оценки влияния сурфактанта на свойства антибиотиков перед использованием любых сурфактант-антибактериальных смесей в клинике. Полученные в нашем исследовании данные подтверждают это мнение и позволяют рекомендовать проведение такой оценки также при подборе сочетаний сурфактанта с антибиотиками для доклинических испытаний на лабораторных животных.

Учитывая сравнительно низкую активность колистиметата натрия (Коломицин инъекция, «Forest Laboratories» UK Ltd.) по отношению к использованным тест-культурам, а также сведения о его физико-химической несовместимости с препаратом «Сузакрин» [1], проведение исследований сочетанного действия указанного антибиотика на животных, зараженных *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, можно считать нецелесообразным. Вместе с тем для проведения модельных опытов на лабораторных животных, зараженных использованными в настоящем исследовании штаммами золотистого стафилококка, синегнойной палочки и клебсиеллы пневмонии, перспективным представляется использование, главным образом, композиции «Сузакрин» а с амикацином, а также – с цефепимом при экспериментальной стафилококковой инфекции.

Установленная высокая активность амикацина по отношению ко всем трем использованным тест-культурам полностью соответствовала фармакологическим свойствам, описанным в инструкции по медицинскому применению этого препарата, согласно которой он обладает высокой бактерицидной активностью относительно *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.* и *P. aeruginosa*. В то же время антимикробные свойства цефепима и колистиметата в проведенных опытах оказались в значительной мере иными по сравнению с активностью, заявленной производителями. Так, цефепим проявил высокую бактериостатическую и бактерицидную актив-

ность только в отношении *S. aureus*, а относительно штаммов грамотрицательных бактерий, вопреки инструкции, был малоактивным (*P. aeruginosa*) или вообще неэффективным (*K. pneumoniae*). Кolistиметат натрия, как и можно было ожидать, не обладал высокой активностью к *S. aureus* (грамположительные бактерии указаны в инструкции как наиболее резистентные микроорганизмы) и *K. pneumoniae* (вид, который способен приобретать резистентность), однако, кроме того, бактерицидная активность данного антибиотика оказалась низкой и по отношению к *P. aeruginosa*, занесенной в список наиболее чувствительных видов.

Существенное несоответствие некоторых зарегистрированных нами показателей спектров антибактериальной активности цефепима и колистиметата натрия, опубликованным изготовителями препаратов и рекомендованным в качестве референс-документов для широкой медицинской практики [2], может быть связано с рядом факторов. Среди них при соблюдении прочих равных условий наиболее очевидным представляется использование разных по своей устойчивости к антибиотикам штаммов бактерий в лабораториях производителей, с одной стороны, и в условиях данного эксперимента, с другой. Предполагается, что музейные штаммы синегнойной палочки и клебсиеллы пневмонии, использованные для проведения данной работы, обладали большей резистентностью к цефепиму и колистиметату, чем штаммы тех же видов при производственных испытаниях.

Следует отметить, что в клинических условиях, например, при возникновении госпитальной пневмонии еще до определения вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам, врач сталкивается с необходимостью назначения эмпирического антимикробного лечения, опираясь в выборе препаратов на свойства, указанные в официальных наставлениях по применению. В этой связи, учитывая полученные результаты, представляется целесообразным проведение локальной (на уровне отделений медицинских стационаров) идентификации возбудителей госпитальной инфекции и определение чувствительности выявленных микроорганизмов к конкретным антибактериальным препаратам. По-видимому, только это могло бы являться достаточно убедительным основанием для последующей разработки оптимальной схемы эмпирической антибактериальной терапии, которая могла бы учитывать местную распространенность возбудителей, а также их восприимчивость к тем или иным антибиотикам.

ВЫВОДЫ

1. В условиях эксперимента *in vitro* стерильный препарат экзогенного сурфактанта «Суза-крин» не обладал прямым антибактериальным действием на культуры *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

2. Добавление суспензии препарата «Суза-крин» к амикацину не изменяло показатели высокой антимикробной активности последнего, тогда как его суспендирование с цефепимом и колистиметатом натрия проявлялось в тенденции, соответственно, к ослаблению бактерицидной и увеличению бактериостатической активности по отношению к культурам *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

3. Дальнейшее испытание комбинированных экспериментальных суспензий препарата «Суза-крин» и антибиотиков, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии, должно включать оценку эффективности композиций «Сузакрин» + амикацин и «Сузакрин» + цефепим при моделировании воспалительных процессов в легких у лабораторных животных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

- Биркун А.А. Влияние антибиотиков, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии, на поверхностную активность экзогенного сурфактанта / Биркун А.А. // Патол. – 2011. – Т.8, №1. – С. 13-16.
- Компендиум on-line [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.compendium.com.ua>
- Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М. О. Биргера. [3-е изд., перераб. и доп.] – М.: Медицина, 1982. – 464 с.
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171 (4). – P. 388-416.
- Baldwin D.R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance / D.R. Baldwin, D. Honeybourne, R. Wise // Antimicrob. Agents Chemother. – 1992. – Vol. 36 (6). – P. 1176-1180.
- Clemente Bautista S. Administration of anti-infective agents through the inhaled route / Clemente Bautista S., Fernández Polo A., Gil Luján G. et al. // Farm. Hosp. – 2007. – Vol. 31 (2). – P. 112-119.
- Gilbert D.N. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40th ed. / D.N. Gilbert, R.C. Jr. Moellering, G.M. Eliopoulos et al. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2010. – 220 p.
- Haitsma J.J. Exogenous surfactant as a drug delivery agent / J.J. Haitsma, Lachmann U., Lachmann B. // Adv Drug Deliv Rev. – 2001. – Vol. 47 (2-3). – P. 197-207.
- Laube B.L. Homogeneity of bronchopulmonary distribution of ^{99m}Tc aerosol in normal subjects and in cystic fibrosis patients / B.L. Laube, J.M. Links, N.D. LaFrance et al. // Chest. – 1989. – Vol. 95 (4). – P. 822-830.
- Luyt C.E. Aerosolized antibiotics to treat ventilator-associated pneumonia / C.E. Luyt, A. Combes, A. Nieszowska et al. // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 154-158.
- Tablan O.C. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee / O.C. Tablan, L.J. Anderson, R. Besser et al. // MMWR Recomm. Rep. – 2004. – Vol. 53(RR-3). – P. 1-36.
- van 't Veen A. Influence of pulmonary surfactant on in vitro bactericidal activities of amoxicillin, ceftazidime, and tobramycin / A. van 't Veen, J.W. Mouton, D. Gommers et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1995. – Vol. 39 (2). – P. 329-333.
- van 't Veen A. Exogenous pulmonary surfactant as a drug delivering agent: influence of antibiotics on surfactant activity / A. van 't Veen, D. Gommers, J.W. Mouton et al // Br J Pharmacol. – 1996. – Vol. 118 (3). – P. 593-598.
- van 't Veen A. Lung clearance of intratracheally instilled ^{99m}Tc-tobramycin using pulmonary surfactant as vehicle / A. van 't Veen, D. Gommers, S.J.C. Verbrugge et al. // Br. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 126. – P. 1091-1096.
- Vermehren C. Lung surfactant as a drug delivery system / C. Vermehren, S. Frokjaer, T. Aurstad, J. Hansen // Int. J. Pharm. – 2006. – Vol. 307 (1). – P. 89-92.

УДК 615.23:615.33:579:615.03

О.О. Біркун, Ю.Л. Криворутченко, О.М. Постнікова, О.І. Коняєва, А.А. Бабанін, О.К. Загорулько
ОЦІНКА ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТУ НА АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ
ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ, АКТИВНИХ У ВІДНОШЕННІ
ПОЛІРЕЗИСТЕНТНИХ ЗБУДНИКІВ ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

У досліджах *in vitro* вивчений вплив екзогенного сурфактанту (Сузакрін, «Докфарм», Україна) на антибактеріальну активність амікацину (Аміцил, «Київмедпрепарат», Україна), цефепіму (Цефепім, «Nectar Lifesciences Ltd.», Індія) і колістиметату натрію (Коломіцин Ін'єкція, «Forest Laboratories UK Ltd.», Велика Британія) відносно золотистого стафілокока, клебсієли пневмонії та синьогнійної палички. Додавання препарату «Сузакрін» до амікацину не впливало на високу антибактеріальну активність останнього, тоді як його суспендування з цефепімом та колістиметатом натрію характеризувалось тенденцією, відповідно, до послаблення бактерицидної та збільшення бактериостатичної активності у відношенні культур золотистого стафілокока та синьогнійної палички. Композиції Сузакрін + амікацин та Сузакрін + цефепім можна рекомендувати для подальших доклінічних випробувань при моделюванні запальних процесів у легенях лабораторних тварин.

Ключові слова: екзогенний сурфактант; антибіотики; антибактеріальна активність; резистентність; госпітальна пневмонія.

UDC 615.23:615.33:579:615.03

A.A. Birkun, Y.L. Krivorutchenko, O.N. Postnikova, E.I. Konyaeva, A.A. Babanin, A.K. Zagorulko
ASSESSMENT OF INFLUENCE OF EXOGENOUS SURFACTANT ON ANTIBACTERIAL
PROPERTIES OF PREPARATIONS, WHICH ARE ACTIVE AGAINST MULTIDRUG-
RESISTANT CAUSATIVE AGENTS OF HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA

Influence of exogenous surfactant (Suzacrin, «Docpharm», Ukraine) on antibacterial activity of amikacin (Amicil, «Kievmedpreparat», Ukraine), cefepime (Cefepime, «Nectar Lifesciences Ltd.», India) and colistimethate sodium (Colomycin Injection, «Forest Laboratories UK Ltd.», UK) against *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* has been investigated *in vitro*. Addition of Suzacrin to amikacin had not effect on high antibacterial activity of the latter, whereas suspending of Suzacrin with cefepime and colistimethate sodium was characterized, respectively, by tendency for decrease of bactericidal and increase of bacteriostatic activity against *S. aureus* and *P. aeruginosa* isolates. It is possible to recommend Suzacrin + amikacin and Suzacrin + cefepime compositions for subsequent preclinical trials on modeling inflammatory processes in lungs of laboratory animals.

Key words: exogenous surfactant; antimicrobials; antibacterial activity; resistance; hospital-acquired pneumonia

Адреса для листування:
 м. Сімферополь, вул. Калініна, 51, кв. 1
 E-mail: HuskyGo@gmail.com

Надійшла до редакції:
 16.01.2012

Токсикологічна хімія

Рецензенти рубрики:

Болотов В.В.
д. хім. н., проф.



УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

С.В. БАЮРКА, С.А. КАРПУШИНА

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПАРОКСЕТИНУ, ПРИДАТНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

Розроблені методи ідентифікації та кількісного визначення нового антидепресивного засобу пароксетину за допомогою тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій, УФ-спектрофотометрії та екстракційної спектрофотометрії у видимій області.

Ключові слова: пароксетин; кольорові реакції; тонкошарова хроматографія; УФ-спектроскопія; екстракційна спектрофотометрія у видимій області; УФ-спектрофотометрія

ВСТУП

Пароксетин ((3S-транс)-3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-фторфеніл)-піперидину гідрохлорид гемігідрат) – антидепресант, який широко застосовується в сучасній медичній практиці [5, 7] та проявляє найвищий рівень селективного інгібування зворотнього нейронального захвату серотоніну (СІЗНЗС) серед лікарських засобів вказаної фармакологічної групи [19]. Антидепресанти, що відносяться до групи СІЗНЗС, неодноразово були причиною гострих та смертельних отруєнь [10, 14, 15]. Зокрема, для пароксетину відзначені такі побічні ефекти як гостра гепатотоксичність [18], звикання, агресія та розвиток суїцидальної поведінки [13, 23]. Зафіксовано випадки смертельних отруєнь пароксетином [20, 24]. Тому розробка методів хіміко-токсикологічного аналізу пароксетину є актуальною задачею.

Були запропоновані скринінгові системи для виявлення пароксетину за допомогою методу тонкошарової хроматографії [12], але перелік наведених рухомих фаз обмежений. На наш погляд, доцільно провести хроматографічне дослідження пароксетину з використанням рухомих фаз, рекомендованих Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів [2].

Були опрацьовані методики аналізу пароксетину в плазмі за допомогою газо-рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (ГРХ-МС) [12, 16, 19], високоефектив-

ної рідинної хроматографії з флуоресцентним детектором [12, 17], рідинної хроматографії (РХ) з МС-детектуванням [21, 25], а також сполучення РХ з тандемною мас-спектрометрією (РХ-МС-МС) [11, 22]. Вищеперелічені методики характеризуються високою чутливістю та специфічністю, але потребують ретельної підготовки проби до аналізу, зокрема, з використанням твердофазної екстракції [11, 17, 21] та спеціального дорогого обладнання, що робить їх малодоступними.

Метою нашого дослідження було визначення умов виявлення, ідентифікації та кількісного визначення пароксетину за допомогою доступних та широко впроваджених у практику хіміко-токсикологічного аналізу методів [4, 12]: тонкошарової хроматографії, хімічних реакцій, УФ-спектрофотометрії та екстракційної спектрофотометрії у видимій області.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Хроматографічне дослідження проводили з використанням пластинок для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) виробництва Естонії (сорбент КСКГ, фракція – 5÷20 мкм, товщина шару – 130±25 мкм, розмір пластинок – 20x20 см), Sorbfil (силікагель СТХ-1 ВЕ, тип підложки – ПЕТФ, зв'язуюча речовина – силіказоль, фракція – 8÷12 мкм, товщина шару – 100 мкм, розмір пластинок – 10x10 см), Merck виробництва Німеччини (силікагель GF₂₅₄, розмір пластинок – 10x20 см), Silufol UV-254 (силікагель, підложка – фольга, зв'язуюча речовина – крохмаль, розмір пластинок – 10x10 см) та рухомих фаз, які наведені в табл. 1. Як проявник пароксетину на хроматографічних пластинках

© С.В. Баюрка, С.А. Карпушина, 2012

Таблиця 1

ЗНАЧЕННЯ R_F ПАРОКСЕТИНУ У РІЗНИХ РУХОМИХ ФАЗАХ ТА ТОНКИХ ШАРАХ

| № п/п | Рухомі фази | Значення R _f пароксетину | | | |
|----------|--|-------------------------------------|---------|------|---------|
| | | ВЕТШХ | сорбфіл | Merk | силуфол |
| 1 | Метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (100:1,5) | 0,33 | 0,34 | 0,17 | 0,16 |
| 2 | Хлороформ-метанол (90:10) | 0,14 | 0,21 | 0,02 | 0,03 |
| 3 | Етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5) | 0,81 | 0,78 | 0,68 | 0,71 |
| 4 | Хлороформ- <i>n</i> -бутанол-25 % розчин амонію гідроксиду (70:40:5) | 0,88 | 0,78 | 0,97 | 0,96 |
| 5 | Метанол- <i>n</i> -бутанол (60:40) | 0,11 | 0,15 | 0,12 | 0,07 |
| 6 | Метанол | 0,10 | 0,10 | 0,12 | 0,07 |
| 7 | Ацетон | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | Етилацетат | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | Циклогексан-толуен-діетиламін (75:15:10) | 0,15 | 0,12 | 0,17 | 0,10 |
| 10 | Гексан- <i>i</i> -пропанол-25 % розчин амонію гідроксиду (24:6:0,3) | 0,26 | 0,37 | 0,28 | 0,13 |
| 11 | Толуен-ацетон-етанол-25 % розчин амонію гідроксиду (45:45:7,5:2,5) | 0,61 | 0,66 | 0,68 | 0,57 |
| 12 | Хлороформ-діоксан-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (47,5:45:5:2,5) | 0,48 | 0,53 | 0,45 | 0,56 |
| 13 | Хлороформ-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (12:24:1) | 0,52 | 0,60 | 0,41 | 0,50 |
| 14 | Хлороформ-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (25:5:0,3) | 0,26 | 0,28 | 0,22 | 0,15 |
| 15 | <i>n</i> -Бутанол-кислота ацетатна-вода (4:0,5:1) | 0,10 | 0,17 | 0,11 | 0,16 |
| 16 | Етилацетат-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (50:45:5) | 0,63 | 0,58 | 0,62 | 0,67 |
| 17 | Етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:2,5) | 0,46 | 0,42 | 0,43 | 0,22 |
| 18 | Бензен-метанол-діетиламін (90:10:10) | 0,85 | 0,90 | 0,82 | 0,87 |
| 19 | Гексан-етилацетат-етанол-25 % розчин амонію гідроксиду (30:10:5:1) | 0,23 | 0,30 | 0,21 | 0,16 |
| 20 | Етанол-ацетон-вода (1:1:2) | 0,22 | 0,25 | 0,21 | 0,18 |
| 21 | Гексан-толуен-діетиламін (75:15:10) | 0,16 | 0,18 | 0,20 | 0,11 |
| 22 | Хлороформ-гексан-етанол (1:1:1) | 0,47 | 0,42 | 0,35 | 0,37 |
| 23 | Хлороформ-ацетон (80:20) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | Хлороформ | 0 | 0 | 0 | 0 |

використовували реактив Драгендорфа у модифікації Муньє.

Кольорові реакції проводили у порцелянових чашках з хлороформними розчинами пароксетину (вміст речовини – від 0,1 до 20 мкг у пробі). Як реагенти використовували кольорові реактиви [4, 12]: концентровані кислоти сульфатну, нітратну, хлоридну, фосфатну, ацетатну, реактиви Маркі, Манделіна, Фреде, Лібермана, Ердмана.

УФ-спектри абсорбції пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної знімали на спектрофотометрі СФ-46 у діапазоні довжин хвиль 200-350 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм; як розчин порівняння використовували 0,1 М розчин кислоти хлоридної.

Для УФ-спектрофотометричного визначення пароксетину використовували абсорбцію при довжині хвилі 293 нм.

Методика побудови градувального графіка для УФ-спектрофотометричного визначення пароксетину.

Розчини пароксетину 1–11 готували наступним чином: 0,0100 г досліджуваної речовини вносили в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли у 0,1 М розчині кислоти хлоридної та дово-

дили об'єм розчину до мітки вказаним розчином кислоти (стандартний розчин з концентрацією 200 мкг / мл). У мірні колби місткістю 10 мл вносили 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0 та 5,5 мл стандартного розчину і доводили об'єми розчинів до мітки 0,1 М розчином кислоти хлоридної (розчини 1–11, відповідно, концентрації – 10; 20; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90; 100 та 110 мкг/мл). Вимірювали оптичну густину і будували графік залежності оптичної густини від концентрації.

Методика побудови градувального графіка для екстракційно-спектрофотометричного визначення пароксетину.

Розчини пароксетину 1–11 готували наступним чином: 0,0100 г пароксетину вносили в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняли у хлороформі та доводили об'єм розчину до мітки вказаним розчинником (стандартний розчин з концентрацією 200 мкг / мл).

У ділільну лійку вносили 5,0 мл ацетатного буферного розчину з рН 4,6, 5,0 мл 0,05 % розчину метилового оранжевого та по 0,075; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9 та 1,0 мл стандартного розчину пароксетину (вміст препарату в досліджуваних пробах становив, відповідно, 15;

20; 40; 60; 80; 100; 120; 140; 160; 180 та 200 мкг). В усіх випадках об'єм хлороформу доводили до 1 мл. До отриманої суміші додавали 15 мл хлороформу. Суміш у ділительній лійці струшували протягом 10 хв за допомогою механічного струшувача і залишали на 10 хв для розділення шарів. Збирали 14 мл хлороформного шару, відкидаючи першу порцію (близько 1 мл), і додавали до нього 2 мл 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі. Одержану суміш ретельно перемішували та визначали оптичну густину на спектрофотометрі СФ-46 при $\lambda_{\text{max}} = 540$ нм, використовуючи кювету з товщиною шару рідини 10 мм. Як розчин порівняння застосовували хлороформ. Величину рН буферного розчину контролювали потенціометрично. Вимірювали оптичну густину і будували графік залежності оптичної густини від концентрації пароксетину.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати хроматографічного дослідження пароксетину наведені в табл.1. Рухомі фази №1–9 рекомендовані Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів. Рухомі фази №10–24 використовуються у хіміко-токсикологічному аналізі для виявлення лікарських речовин основного характеру методом тонкошарової хроматографії [8, 9].

При використанні реактиву Драгендорфа у модифікації Мунье, як проявника пароксетину на хроматографічних пластинках спостерігали оранжевий колір плям препарату на жовтому фоні. Чутливість виявлення пароксетину при цьому знаходилась у межах 0,5–1,0 мкг препарату в пробі. Найбільш чутливою для виявлення пароксетину методом ТШХ була пластинка Sorbfil (чутливість 0,5 мкг препарату в пробі).

Пароксетин утворював забарвлення з концентрованими кислотами: сульфатною (темно-зелене, чутливість 6,0 мкг препарату в пробі), нітратною (коричневе, що швидко зникало, 3,0 мкг), реактивами Маркі (жовтувате, 1,0 мкг), Манделіна (рожево-фіолетове, що переходило у синє, 1,0 мкг), Фреде (рожево-фіолетове, що переходило у зелене, 0,5 мкг), Лібермана (рожево-фіолетове, що переходило у коричневе, 1,0 мкг), Ердмана (рожево-фіолетове, що переходило у бурувате, а потім у жовте, 3,0 мкг). З іншими кольоровими реактивами, які вказані вище, пароксетин забарвлення не утворював.

УФ-спектр абсорбції пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної мав чотири смуги поглинання при довжинах хвиль 233 ± 2 ; 265 ± 2 ; 272 ± 2 ; 293 ± 2 нм; питомі (A^1) та молярні (ϵ) коефіцієнти

світлопоглинання, відповідно, становили: 88 та 2908; 29 та 968; 38 та 1256; 90 та 2972.

Для розробки методики екстракційно-спектрофотометричного визначення пароксетину попередньо нами було встановлено, що кислотний азобарвник – метиловий оранжевий (0,05% водний розчин) утворював з пароксетином у середовищі ацетатного буферного розчину з рН 4,6 іонний асоціат, який екстрагувався хлороформом. Забарвлення розчинів іонних асоціатів виявилось малоінтенсивним, тому для підсилення чутливості методу утворені іонні асоціати руйнували додаванням до їх хлороформних розчинів 1% розчину кислоти сульфатної в абсолютному етанолі. При цьому одержували розчини, що мали значно вищу оптичну густину.

Було визначено також оптимальні умови проведення екстракційно-спектрофотометричного визначення [3]: об'єми розчину метилового оранжевого, ацетатного буферного розчину та хлороформу, кількість екстракцій іонного асоціату відповідним органічним розчинником, а також оптимальне значення рН буферного розчину, для чого нами було виготовлено ряд ацетатних буферних розчинів з рН від 3,0 до 8,0 [6].

Для кількісного визначення пароксетину в модельних розчинах УФ-спектрофотометричним та екстракційно-спектрофотометричним методами попередньо встановлювали градувальну залежність оптичної густини від концентрації, загальний вигляд якої описується рівнянням лінійної регресії виду: $y = bx + a$. Значення параметрів a та b розраховували за методом найменших квадратів [1]. Після перевірки значущості параметра a в отриманих рівняннях [1] було зроблено висновок про можливість переходу до рівняння виду $y = b \cdot x$ для градувальної залежності екстракційно-спектрофотометричного визначення. Метрологічні характеристики отриманих градувальних залежностей наведені в табл. 2.

Таблиця 2

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРАДУВАЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ОПТИЧНОЇ ГУСТИНИ ВІД ВМІСТУ ПАРОКСЕТИНУ ($Y = VX + A$), ОТРИМАНОЇ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ ТА ЕКСТРАКЦІЙНО- СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДАМИ

| Метод | r | b | a | S ² | Δb | Δa |
|-----------------------------------|--------|---------|-------|--------------------|--------------------|------|
| УФ-спектрофотометричний | 0,9993 | 0,0095 | -0,02 | 10 ⁻⁴ | 2·10 ⁻⁴ | 0,01 |
| Екстракційно-спектрофотометричний | 0,998 | 0,00606 | - | 3·10 ⁻⁴ | 6·10 ⁻⁵ | - |

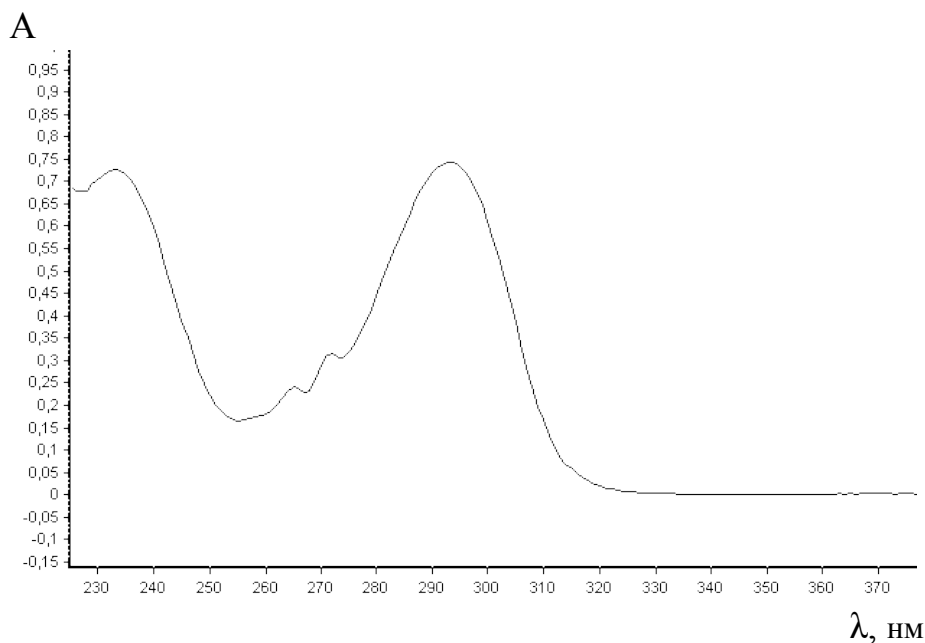


Рис. УФ-спектр світлопоглинання пароксетину гідрохлориду в 0,1 М розчині кислоти хлоридної (концентрація $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

Таким чином, рівняння градувальних залежностей для УФ-спектрофотометричного (1) та екстракційно-спектрофотометричного методів (2) мали вигляд:

$$A = 0,0095C - 0,02, \quad (1)$$

$$A = 0,00606C, \quad (2)$$

де: A – оптична густина;

C – концентрація розчину пароксетину, відповідно, мкг/мл або мкг в пробі.

Світлопоглинання розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 110 мкг / мл (УФ-спектрофотометричний метод) та від 15 до 200 мкг пароксетину в 15 мл кінцевого об'єму (екстракційно-спектрофотометричний метод), відносна невизначеність середнього результату становила $\pm 2,3\%$ та $\pm 2,8\%$ відповідно.

ВИСНОВКИ

Вивчено хроматографічну поведінку пароксетину у загальних та деяких часткових рухомих фазах, загальноприйнятих у токсикологічному скринінгу речовин основного характеру з використанням чотирьох типів тонких шарів.

Вивчено кольорові реакції виявлення пароксетину.

Досліджено УФ-спектр поглинання пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та визначено коефіцієнти світлопоглинання.

Розроблено методики УФ-спектрофотометричного та екстракційно-спектрофотометричного

го (за реакцією з метиловим оранжевим) кількісного визначення пароксетину. Світлопоглинання розчинів підлягало закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 10 до 110 мкг / мл (УФ-спектрофотометричний метод) та від 15 до 200 мкг пароксетину у пробі в 15 мл кінцевого об'єму (екстракційно-спектрофотометричний метод). Відносна невизначеність середнього результату складала для запропонованих методів $\pm 2,3\%$ та $\pm 2,8\%$ відповідно.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Алесковський В.Б. Физико-химические методы анализа. Практическое руководство: [учебн. пособие для вузов] / В.Б. Алесковський, В.В. Браун, М.И. Булатов и др.; Под ред. В.Б. Алесковского. – Л.: Химия, 1988. – 376 с.
2. Еремін С.К. Анализ наркотических средств / С.К. Еремін, Б.Н. Изотов, Н.В. Веселовская. – М.: Мысль, 1993. – 272 с.
3. Коренман И.М. Фотометрический анализ; Методы определения органических соединений. Изд. 2-е; перераб. и доп. / И.М. Коренман – М.: Химия, 1975. – 359 с.
4. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія / В.П. Крамаренко. – К.: Вища шк., 1995. – 423 с.
5. Крылов В.И. Антидепрессанты в общей медицинской практике. Эффективность и безопасность терапии / В.И. Крылов // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – Вып. 5. – С. 22-32.

6. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю.Ю. Лурье. – М.: Химия, 1989. – 448 с.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. / М. Д. Машковский. – М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2006. – С. 106.
8. Николаева Э.Г. Изолирование амитриптилина из трупного материала ацетонитрилом / Э. Г. Николаева // СМЭ. – 1990. – Т. 33, №1. – С. 39-40.
9. Чернова Л.В. Химико-токсикологический анализ комбинированных отравлений некоторыми психотропными препаратами трициклической структуры / Л.В. Чернова, В.А. Карташов, Е.Ю. Коншина // СМЭ. – 1991. – Т. 34, №1. – С. 34-36.
10. Bateman N.D. Antidepressants: Poisonous substances / N.D. Bateman. – Amsterdam: Elsevier, 2007. – P. 587-589.
11. Castro A. High-throughput on-line solid-phase extraction – liquid chromatography – tandem mass spectrometry method for the simultaneous analysis of 14 antidepressants and their metabolites in plasma / A. Castro, M. d. M. R. Fernandez, M. Laloup et al. // J.Chromatogr. A. – 2007. – Vol. 1160, №1. – P. 3-12.
12. Clark's analysis of Drugs and Poisons: 3rd ed. [Електронний ресурс] / Laurent Y. Galichet. – 80 Min / 700 MB. – Pharmaceutical Press, 2005.– 1 електрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см.– Систем. вимоги: Pentium; 128 Mb RAM; CD-ROM Windows XP / Vista.– Назва з титул. екрану.
13. Cotton S. Soundbite molecules / S. Cotton // Educ. Chem. – 2003. – Vol. 40, №5. – P. 117.
14. Isbister G.K. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose / G.K. Isbister, S.J. Bowe, A. Dawson et al. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2004. – №42. – P. 277-285.
15. Jönsson A., Holmgren P., Ahlner J. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002 // Forens. Sci. Int. – 2004. – Vol. 143. – P. 53-59.
16. Leis H.J. Improved sample preparation for the quantitative analysis of paroxetine in human plasma by stable isotope dilution ion chemical ionisation gas chromatography-mass spectrometry / H.J. Leis, W. Windischhofer, G. Fauler // J. Chrom. B. – 2002. – Vol. 779. – P. 353–357.
17. Mandrioli R. Determination of the antidepressant paroxetine and its three main metabolites in human plasma by liquid chromatography with fluorescence detection / R. Mandrioli, L. Mercolini, A. Ferranti et al. // Anal. chim. acta. – 2007. –Vol. 591. – P. 141-147.
18. Odeh M. Severe hepatotoxicity with jaundice associated with paroxetine / M. Odeh, Misselevch I., Boss J.H. et al // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2494-2496.
19. Segura M. Synthesis of the major metabolites of Paroxetine / M. Segura, L. Roura, R. de la Torre et al. // Bioorg. Chem. – 2003. – 31. – P. 248-258.
20. Singer P.P. An uncommon fatality due to moclobemide and paroxetine / P.P. Singer, G.R. Jones // J. Anal. Tox. – 1997. – Vol. 21. – P. 518-520.
21. Shinozuka T. Solid-phase extraction and analysis of 20 antidepressant drugs in human plasma by LC/MS with SSI method / T. Shinozuka, M. Terada, E. Tanaka // Forens. Sci. Int. – 2006. – V. 162. – P. 108–112.
22. Thieme D. Improved screening capabilities in forensic toxicology by application of liquid chromatography – tandem mass spectrometry / D. Thieme, H. Sachs // Anal. chim. acta. – 2003. – Vol. 492. – P. 171-186.
23. UK law firm sets up Seroxat Users Group // Scrip. World Pharm. News. – 2002. – № 2763. – P. 4.
24. Vermeulen T. Distribution of paroxetine in three postmortem cases // T. Vermeulen // J. Anal. Toxicol. – 1998. – Vol. 22. – P. 541-544.
25. Zhu Z. High performance liquid chromatography – mass spectrometry method for the determination of paroxetine in human plasma / Z. Zhu, L. Neirinck // J. Chrom. B. – 2002. – Vol.780. – P. 295-300.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

С.В. Баярка, С.А. Карпушина

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ПАРОКСЕТИНА, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

Разработаны методы идентификации и количественного определения нового антидепрессивного средства пароксетина с помощью тонкослойной хроматографии, цветных реакций, УФ-спектрофотометрии и экстракционной спектрофотометрии в видимой области.

Ключевые слова: пароксетин; цветные реакции; жирно тонкошаровая хроматография; УФ-спектрография; экстракционная спектрофотометрия в видимой области; УФ-спектрофотометрия.

UDC 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

S.V. Baiurka, S.A. Karpushina

**DEVELOPMENT OF IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS
OF PAROXETINE SUITABLE FOR THE CHEMICAL TOXICOLOGICAL ANALYSIS**

The methods of identification and quantitative determination of a new antidepressant paroxetine, by means of thin layer chromatography, colour reactions, UV-spectrophotometry and extraction spectrophotometry in the visible region have been developed.

Key words: paroxetine; color reactions; thin layer chromatography; UV-spectrophotometry in the visible region; UV-spectrophotometry

Адреса для листування:
м. Харків, вул. Блюхера, 4,
НФАУ, кафедра токсикологічної,
хімії
Тел. (057) 67-91-92

Надійшла до редакції:
20.12.2011

**ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ
В ЖУРНАЛІ «УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»**

1. Дорозгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10–11 сторінок), присвячені біофармацевтичним дослідженням лікарських препаратів, експериментальній фармакології, біохімії, фармакогнозії та фармхімії. Перевага в опублікуванні надається статтям, які містять дані щодо використання результатів біологічних, біохімічних, фармакологічних і біофармацевтичних досліджень.
2. Текст статті друкується кеглем № 14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва — 3 см, справа — 1 см, зверху та знизу — по 2 см) і починається з таких даних: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів (рівняти по лівому краю), назва організації (курсив, рівняти по лівому краю), в яких виконана робота (якщо авторів декілька, відомості про кожного подаються окремими рядками), назва статті (жирним шрифтом, рівняти по лівому краю), анотація укр. мовою (по центру: АНОТАЦІЯ; з абзацу: текст анотації; з абзацу: Ключові слова: перелік ключових слів (понять) у кількості 3–8. Далі з абзацу (через пропущений рядок) починається текст статті.
3. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті і виділяти обов'язкові структурні елементи:
 - 3.1. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими або практичними питаннями.
 - 3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано вирішення даної проблеми і на які спирається автор.
 - 3.3. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття.
 - 3.4. Формулювання цілей (завдання) статті.
 - 3.5. Викладення основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів.
 - 3.6. Висновки з проведеного дослідження та перспективи подальшого розвитку даного напрямку.
 - 3.7. Перелік використаних джерел інформації, розташованих за алфавітом (спочатку — роботи вітчизняних авторів, потім — зарубіжних). Цитовані джерела позначаються у тексті цифрами (у квадратних дужках). Джерел інформації має бути не менше п'яти; оформлення — за останніми вимогами ВАК.
4. Стаття супроводжується трьома анотаціями: українською (на початку статті, якщо вона написана українською мовою), російською та англійською (в кінці статті). Анотації повинні містити: індекс УДК, ініціали та прізвища всіх авторів, назву статті, ключові слова. Зразок оформлення анотацій:

УДК
Инициалы и фамилии авторов
НАЗВАННЯ СТАТТІ
АННОТАЦІЯ
Текст (с абзаца)
Ключевые слова

UDC
L. P. Dorokhova
DIRECTIONS OF THE ARTICLE
RESUME
The view the constant
Key words

5. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw (версія не пізніше 11); ISIS draw; діаграми та рисунки — у форматі Excel або Corel Draw (версія не пізніше 11); рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300–600dpi Gray Scale (256 градацій сірого), JPG не менше 1 Мб. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см. Кожен рисунок, діаграма, таблиця подаються в окремому файлі.
6. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.
7. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотньому боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності — верх і низ.
8. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розташування рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.
9. Усі матеріали подаються до редакції у двох екземплярах. Один екземпляр друкується так, як передбачено автором розташування всього графічного і текстового матеріалу. Другий екземпляр статті підписується всіма авторами і оформляється окремо: текст, рисунки, діаграми, схеми.
10. Стаття супроводжується експертним висновком, рецензією та направленням від організації (для авторів НФаУ — це розпорядження «До друку» за підписом відповідальної особи НФаУ).
11. До статті на окремому аркуші та в електронному вигляді додаються відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування; номери телефонів і факсів, E-mail.
12. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.
13. Статті, відслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання. В авторській коректурі допускається виправлення лише помилок набору.
14. До друкованого варіанту статті (2 екз.) додається електронна копія на дискеті (або на іншому виді електронного носія) у форматі MS Word.
15. Статті приймаються відповідальним секретарем журналу Галузінською Л.В. за адресою: м. Харків, вул. Мельникова, 12, кафедра біохімії.
К. т. (057) 706-30-99, (067) 119-94-85. E-mail: azagayko@mail.ru, ljubvgaluzinskaja@rambler.ru.

ЗМІСТ

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТІВ

К.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко4

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ КЛОТРИМАЗОЛУ

Н.П. Половко, В.І. Гусаров, С.М. Губарь, С.М. Коваленко, Т.М. Ковальова7

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС»

Ю.В. Левачкова, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко 11

ВИВЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СУБСТАНЦІЇ – ОДИН З ЕТАПІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

В.О. Шевченко 14

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ МОНІТОРИНГ ЗМІН ТЕРМІНІВ ПРИДАТНОСТІ ОСНОВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

А.М. Кричковська, І.П. Пузанова, Б.П. Громовик, М.В. Стасевич,
Л.Р. Журахівська, І.М. Хоменко, В.П. Новіков 18

ФАРМАКОЛОГІЯ

ВПЛИВ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ НА КРОВОПОСТАЧАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ

В.В. Шведський 24

**ВСТАНОВЛЕННЯ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ОСНОВ
ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
КОМПОНЕНТІВ НОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ**

І.С. Чекман, Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова, Т.Ю. Небесна, А.Л. Загайко 28

**ВПЛИВ НАНОЕМУЛЬСІЇ ЛІПОСОМ
З ПОЛІФЕНОЛАМИ ВІНОГРАДНОГО
НАСІННЯ НА СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ
КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА
ПРИ ЇЇ ВИРАЗКОВОМУ УРАЖЕННІ**

А.О. Тюпка, А.Л. Загайко, Н.М. Кононенко..... 33

**ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ ТА
МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЇ МАЗІ «ПРОЛІДОКСИД»**

О.В. Ткачова 37

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ
IRIS PSEUDOCARUS**

Н.А. Хохлова, Н.В. Деркач, О.А. Затыльникова, В.Н. Ковалев, В.А. Волковой 42

**ВИВЧЕННЯ ЛІПОТРОПНОЇ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ
ЕКСТРАКТІВ З НАСІННЯ ВІНОГРАДУ НА МОДЕЛІ
ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ**

А.Л. Загайко, С.В. Заїка, О.А. Красильнікова, І.В. Сенюк 46

**ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ
ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ**

І.В. Луцак, С.Ю. Штриголь 50

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ
ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ НА ОСНОВІ
ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ
В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ОЦТОВОКИСЛОГО
УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА**

І.А. Зупанець, Т.С. Сахарова, О.О. Андрєєва, А.М. Семенов 56

ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАКОГНОЗІЯ

ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛИСТКІВ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОСЛИН РОДИНИ ЛИПОВІ

М.І. Луканюк, С.М. Марчишин 62

ВСТАНОВЛЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ КВІТОК ТА ЛИСТЯ ПІВОНІЇ ЛІКАРСЬКОЇ СОРТІВ «ALBA PLENA» ТА «ROSEA PLENA»

І.М. Сахацька, В.С. Кисличенко, І.О. Журавель, Н.Є. Бурда..... 67

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НІКОТИНАМІДУ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ

С.В. Гарна, К.І. Проскуріна, В.А. Георгіянц 73

ТЕРПЕНОЇДНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ ДЕЯКИХ ПРЕДСТАВНИКІВ ПІДРОДУ SCLAREA РОДУ SALVIA

О.М. Кошовий..... 77

ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ СУЦВІТЬ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ (ARNICA MONTANA L.)

Н.М. Воробець, О.Б. Піняжко 82

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ СУХОГО У СУПОЗИТОРІЯХ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТРЕЦИВІТ-ПРОСТ»

К.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко..... 86

МІКРОБІОЛОГІЯ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІДТВОРЕННЯ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА ПІД ВПЛИВОМ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Н.І.Філімонова, В.О.Пасісниченко, Мохамад Мехді Ельааті 92

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, Е.И. Коняева,

А.А. Бабанин, А.К. Загорулько 96

ТОКСИКОЛОГІЧНА ХІМІЯ

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПАРОКСЕТИНУ, ПРИДАТНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

С.В. Баюрка, С.А. Карпушина104

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

| | | | |
|--|----|---|----|
| БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТІВ <i>К.В. Толочко, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко</i> | 4 | BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH OF RECTAL SUPPOSITORIES FOR TREATMENT OF PROSTATITIS <i>K.V. Tolochko, T.G. Yarnych, V.M. Chushenko</i> | 4 |
| БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ КЛОТРИМАЗОЛУ <i>Н.П. Половко, В.І. Гусаров, С.М. Губарь, С.М. Коваленко, Т.М. Ковалева</i> | 7 | BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF GEL OF CLOTRIMAZOL <i>N.P. Polovko, V.I. Gusarov, S.N. Gubar, S.N. Kovalenko, T.N. Kovaleva</i> | 7 |
| БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕСАРІЇВ «КЛІМЕДЕКС» <i>Ю.В. Левачкова, Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко</i> | 11 | BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATIONS OF PESSARIES «KLIMEDEX» <i>Yu.V. Levachkova, T.G. Yarnych, V.M. Chushenko</i> | 11 |
| ВИВЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СУБСТАНЦІЇ – ОДИН З ЕТАПІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ <i>В.О. Шевченко</i> | 14 | STUDY OF BASIC PHYSICAL AND CHEMICAL INDEXES OF SUBSTANCE – ONE OF PHARMACEUTICAL DESIGN TIMES <i>V.A. Shevchenko</i> | 14 |
| РЕТРОСПЕКТИВНИЙ МОНІТОРИНГ ЗМІН ТЕРМІНІВ ПРИДАТНОСТІ ОСНОВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ <i>А.М. Кричківська, І.П. Пузанова, Б.П. Громолик, М.В. Стасевич, Л.Р. Журахівська, І.М. Хоменко, В.П. Новіков</i> | 18 | RETROSPECTIVE MONITORING OF CHANGES OF EXPIRATION DATES OF BASIC DRUGS <i>A.M. Krychkovska, I.P. Puzanova, B.P. Gromovik, M.V. Stasevych, I.M. Khomenko, L.R. Zhurakhivska, V.P. Novikov</i> | 18 |
| ВПЛИВ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ НА КРОВОПОСТАЧАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА ШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ <i>В.В. Шведський</i> | 24 | INFLUENCE OF DIACAMPH HYDROCHLORIDE ON BRAIN BLOOD SUPPLY IN ISCHEMIA-REPERFUSION ON A BACKGROUND OF ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS IN RATS <i>V.V. Shvedskiy</i> | 24 |
| ВСТАНОВЛЕННЯ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ ОСНОВ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОМПОНЕНТІВ НОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ КОМПОЗИЦІЇ <i>І.С. Чекман, Т.В. Звягінцева, Г.О. Сирова, Т.Ю. Небесна, А.Л. Загайко</i> | 28 | DETERMINATION OF QUANTUM-CHEMICAL FUNDAMENTALS OF PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF A NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION <i>I.S. Chekman, T.V. Zviaginzeva, A.O. Syrovaya, T.U. Nebesnaya, A.L. Zagaiko</i> | 28 |
| ВПЛИВ НАНОЕМУЛЬСІЇ ЛІПОСОМ З ПОЛІФЕНОЛАМИ ВІНОГРАДНОГО НАСІННЯ НА СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ЇЇ ВИРАЗКОВОМУ УРАЖЕННІ <i>А.О. Тюрка, А.Л. Загайко, Н.М. Кононенко</i> | 33 | INFLUENCE OF THE NANOEMULSION OF LIPOSOMES WITH POLYPHENOLS OF GRAPE SEEDS ON THE STRUCTURAL COMPONENTS OF CELLS OF A GASTRIC MUCOSA BY IT'S ULCERATIO <i>A.A. Tyurka, A.L. Zagaiko, N.M. Kononenko</i> | 33 |
| ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПАРАТИВНОЇ ТА МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧОЇ ДІЇ МАЗІ «ПРОЛІДОКСИД» <i>О.В. Ткачова</i> | 37 | RESEARCH OF REPARATIVE AND OF TOPICAL ANESTHESIA EFFECT OF OINTMENT «PROLIDOXID» <i>O.V. Tkachova</i> | 37 |
| ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ IRIS PSEUDOCARUS <i>Н.А. Хохлова, Н.В. Деркач, О.А. Затылникова, В.Н. Ковалев, В.А. Волковой</i> | 42 | PHARMACOLOGICAL STUDY OF IRIS PSEUDOCARUS <i>N.A. Khokhlova, N.V. Derkach, O.A. Zatylnikova, V.N. Kovalev, V.A. Volkovoy</i> | 42 |
| ВИВЧЕННЯ ЛІПОТРОПНОЇ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ З НАСІННЯ ВІНОГРАДУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ <i>А.Л. Загайко, С.В. Зайка, О.А. Красильнікова, І.В. Сенюк</i> | 46 | RESEARCH OF THE LIPOTROPIC ACTIVITY OF GRAPE SEEDS POLYPHENOL EXTRACTS ON THE MODEL ACUTE TETRACHLORMETAN HEPATITIS <i>A.L. Zagayko, S.V. Zaika, O.A. Krasilnikova, I.V. Senyuk</i> | 46 |
| ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ <i>І.В. Луцак, С.Ю. Штриголь</i> | 50 | PSYCHOTROPIC PROPERTIES OF ASPEN BARK EXTRACT <i>I.V. Lutsak, S.Yu. Shtrygol'</i> | 50 |
| ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ОЦТОВОКИСЛОГО УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА <i>І.А. Зупанець, Т.С. Сахарова, О.О. Андрєєва, А.М. Семенов</i> | 56 | EXPERIMENTAL STUDY OF GASTROPROTEKTORNOGO OF ACTION OF COMBINATION ON BASIS OF DERIVATES OF GLYUKOZAMINA WITH QUERCETINUM IN THE CONDITIONS OF CHRONIC UKSUSNOKISLOGO DEFEAT OF MUCOUS MEMBRANE OF STOMACH <i>I.A. Zupanets, T.S. Sakharova, O.O. Andreeva, A.M. Semenov</i> | 56 |

| | |
|--|---|
| ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛИСТКІВ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОСЛИН РОДИНИ ЛИПОВІ <i>М.І. Луканюк, С.М. Марчишин</i> 62 | FATTY ACIDS CONTENT OF SOME SPECIES OF LINDEN <i>M.I. Lukanyuk, S.M. Marchyshyn</i> 62 |
| ВСТАНОВЛЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ КВІТОК ТА ЛИСТЯ ПІВОНІЇ ЛІКАРСЬКОЇ СОРТИВ «ALBA PLENA» ТА «ROSEA PLENA» <i>І.М. Сахацька, В.С. Кисличенко, І.О. Журавель, Н.Є. Бурда</i> 67 | <i>I.M. Sakhatska, V.S. Kyslychenko, I.A. Zhuravel, N.Ye. Burda</i> 67 |
| ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ НІКОТИНАМІДУ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ <i>С.В. Гарна, К.І. Проскуріна, В.А. Георгіяниці</i> 73 | VALIDATION OF TECHNIQUE OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF NICOTINAMIDE IN COMPLEX HERBAL REMEDY BY THE METHOD OF SPECTROPHOTOMETRY <i>S.V. Garna, K.I. Proskurina, V.A. Georgiyants</i> 73 |
| ТЕРПЕНОЇДНИЙ СКЛАД ЛИСТЯ ДЕЯКИХ ПРЕДСТАВНИКІВ ПІДРОДУ SCLAREA РОДУ SALVIA <i>О.М. Кошовий</i> 77 | TERPENOIDS COMPOSITION OF LEAVES OF SOME REPRESENTATIVES OF SCLAREA OF GENUS SALVIA <i>O.M. Koshovy</i> 77 |
| ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ СУЦВІТЬ АРНІКИ ГІРСЬКОЇ (ARNICA MONTANA L.) <i>Н.М. Воробець, О.Б. Пinyaжко</i> 82 | PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE INFLORESCENCES OF MOUNTAIN ARNICA (ARNICA MONTANA L.) <i>N.M. Vorobets, O.B. Pinyazhko</i> 82 |
| КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСТРАКТУ КОРИ ОСИКИ СУХОГО У СУПОЗИТОРІЯХ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ТРЕСВІТ-ПРОСТ» <i>К.В. Толочко, Т.Г. Ярих, В.М. Чушенко</i> 86 | QUALITATIVE ANALYSIS OF ASPEN'S CORTEX DRY EXTRACT IN SUPPOSITORIES UNDER THE CONDITIONAL NAME «TRESVIT-PROST» <i>K.V. Tolochko, T.G. Yarykh, V.M. Chushenko</i> 86 |
| ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВІДТВОРЕННЯ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА ПІД ВПЛИВОМ ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ <i>Н.І.Філімонова, В.О.Пасісниченко, Мохамад Мехді Ельааті</i> 92 | AN EXPERIMENTAL REPRODUCTION OF INTESTINAL DYSBIOSIS UNDER THE INFLUENCE OF NSAIDs <i>N.I. Filimonova, V.A. Pasisnychenko, Mohamad Mehdi Elaati</i> 92 |
| ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ <i>А.А. Биркун, Ю.Л. Криворутченко, О.Н. Постникова, Е.И. Коняева, А.А. Бабанин, А.К. Загоруйко</i> 96 | ASSESSMENT OF INFLUENCE OF EXOGENOUS SURFACTANT ON ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF PREPARATIONS, WHICH ARE ACTIVE AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT CAUSATIVE AGENTS OF HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA <i>A.A. Birkun, Y.L. Krivorutchenko, O.N. Postnikova, E.I. Konyaeva, A.A. Babanin, A.K. Zagorulko</i> 96 |
| РОЗРОБКА МЕТОДІВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПАРОКСЕТИНУ, ПРИДАТНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ <i>С.В. Байурка, С.А. Карпушина</i> 104 | DEVELOPMENT OF IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS OF PAROXETINE SUITABLE FOR THE CHEMICAL TOXICOLOGICAL ANALYSIS <i>S.V. Baiurka, S.A. Karpushina</i> 104 |

Для нотаток

Літературний редактор: А. Л. Краснікова
Комп'ютерна верстка: Н. В. Карпенко
Коректор: А. Л. Краснікова

Підписано до друку _____.____.2012 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Ум. друк. арк. 14,75. Наклад 1500 пр.

Редакція: ТОВ фірма «НТМТ»
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна, 58, к. 106
Тел./факс. (057)763-03-72
E-mail: ntmt@mail.ru,
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»