МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВЛАДИМИРОВА ІННА МИКОЛАЇВНА

УДК: 615.074:615.322:615.453:615.451:616:441

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПІДХОДІВ ДО ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
Георгіянц Вікторія Акопівна
Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Гризодуб Олександр Іванович
Державне підприємство
«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», директор

доктор фармацевтичних наук, професор
Ветютнева Наталія Олександрівна
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів

доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник
Мартинов Артур Вікторович
Державна установа "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України",
вчений секретар

Захист відбудеться 6 червня о 10^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «30» квітня 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор О.А. Рубан

ВСТУП

Актуальність теми. Підвищення інтересу до проблем тиреоїдної патології за останні роки спричинене її зростаючою поширеністю серед населення України, високою частотою тимчасової і стійкої непрацездатності, що визначає соціальну значущість захворювань. Захворювання ЩЗ посідають друге місце серед ендокринної патології зі сталою тенденцією до зростання. Причини захворювання ЩЗ різноманітні. До них належать неправильне харчування, вживання недоброякісної води, несприятливі екологічні умови, у тому числі й радіаційні, генетичні фактори тощо.

Найактуальнішою проблемою сучасної тиреоїдології визнана зобна ендемія. Ендемічний зоб – основний наслідок нестачі йоду в довкіллі, тому впродовж тривалого часу вважався єдиним проявом такого стану. На сьогодні доведено, що, крім зоба, дефіцит йоду має також інший негативний вплив на здоров'я населення. У літературі введено термін ЙДЗ, який використовується для позначення всіх несприятливих впливів дефіциту йоду на ріст і розвиток організму і, насамперед, на формування мозку дитини. Нестача йоду може позначитися на роботі життєво важливих органів і привести до затримки фізичного розвитку. В умовах дефіциту йоду ризик будь-якого хронічного захворювання підвищується на 30-40 %. За визначенням ВООЗ, йододефіцитні захворювання є найбільш поширеними серед неінфекційних захворювань у світі.

Препарати, зареєстровані на фармацевтичному ринку України, що застосовуються при даних патологіях, представлені лише синтетичними лікарськими засобами на основі калію йодиду у формі таблеток, що створює певні труднощі при застосуванні у окремих вікових категоріях населення, а також обмеження та протипоказання для застосування при певних захворюваннях організму. Для раціонального вибору, індивідуалізації терапії, розширення арсеналу фармакотерапевтичних засобів та лікарських форм доцільним є впровадження та стандартизація нових підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для профілактики та лікування захворювань щитоподібної залози, що передбачають розробку методів та визначення параметрів стандартизації вихідної сировини, напівпродуктів та готових форм.

Зв'язок з науковими планами, програмами, темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми Національного фармацевтичного університету «Розробка та стандартизація препаратів для профілактики та лікування йододефіцитних станів у дітей» (термін виконання 2010-2013 рр., № держреєстрації 0111 U 001881). Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (номер державної реєстрації 0103 U 000476) та «Управління якістю у сфері створення, виробництва та обігу лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0108 U 0009176) і проблемної комісії МОЗ та АМН України з напрямку «Фармація» (протокол № 61 від 16 грудня 2009 р.).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи було теоретичне і експериментальне обґрунтування стандартизації методологічних підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для профілактики і лікування основних типів порушень функцій ЩЗ, формулювання можливостей та принципів застосування лікарських рослин при захворюваннях ЩЗ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- провести аналіз наукових літературних даних щодо сучасного стану та поширеності захворювань ЩЗ, основних напрямків профілактики, фармакотерапії та фітотерапії порушень функцій ЩЗ;
- розробити алгоритми цілеспрямованого пошуку об’єктів рослинного походження для профілактики та лікування груп захворювань ЩЗ;
- провести експериментальні дослідження щодо стандартизації обраних видів ЛРС, одержаних рослинних субстанцій та готових форм; розробити нормативну документацію на ЛРС, напівпродукти та готову продукцію промислового виробництва;
- експериментально визначити кількісний вміст основних груп БАР в сировині, дослідити різні класи йодовмісних сполук в ЛРС. Розробити методику кількісного визначення органічних йодовмісних сполук методом ВЕРХ;
- провести скринінгові фармакологічні дослідження тиреотропних властивостей отриманих рослинних субстанцій та за результатами фармакологічного вивчення обрати рослинні об’єкти для поглибленого фармакологічного дослідження;
- провести дослідження щодо розробки складу і промислової технології одержання добавки дієтичної для профілактики захворювань ЩЗ. Визначити параметри стандартизації отриманого рослинного засобу;
- провести експериментальні дослідження щодо розробки способу комплексної переробки сланей ламінарії з отриманням рослинних засобів з різним спектром фармакологічної дії. Визначити параметри стандартизації отриманих рослинного засобів;
- одержати рослинні субстанції для поглибленого фармакологічного дослідження їх тиреотропних властивостей на моделях гіпотиреозу у щурів та дослідження впливу даних субстанцій на морфологічний стан ЩЗ щурів з експериментальним гіпотиреозом. Узагальнити та обговорити отримані експериментальні дані;
- одержати рослинні субстанції ламінарії шляхом комплексної переробки для фармакологічних досліджень противірусних властивостей (у відношенні вірусу грипу та вірусу герпесу) і антибактеріальних властивостей засобу. Узагальнити та обговорити отримані експериментальні дані;
- сформулювати на основі проведених експериментальних досліджень можливості та принципи застосування ЛР при захворюваннях ЩЗ.

Об’єкт дослідження. Теоретичне та експериментальне обґрунтування стандартизації підходів до вибору ЛРС при захворюваннях ЩЗ та можливості створення фітозасобів з різним спектром фармакологічної дії.

Предмет дослідження. Стандартизація, визначення макро- та мікроскопічних діагностичних ознак, дослідження хімічного складу (неорганічні та органічні йодовмісні сполуки, флавоноїди, полісахариди, алкалоїди, органічні кислоти, макро- та мікроелементи) та фармакологічних властивостей ЛРС: слані ламінарії японської (Laminaria japonica Aresch.), ламінарії цукристої (Laminaria saccharina L.), слані фукусу пухирчатого (Fucus vesiculosus L.), слані фукусу зубчастого (Fucus serratus L.), слані аскофілуму вузлуватого (Ascophullum nodosum (L.)Le Jolis.), слані цетрарії ісландської (Cetraria islandica (L.) Ach.), листець ряски малої (Lemna minor S.F.Gray), трава нетреби звичайної (Xanthium strumarium L.), трава дроку красильного (Genista tinctoria L.), трава вовконогу європейського (Lycopus europaeus L.), листя фейхоа (Feijoa sellowiana Berg.), плоди фейхоа свіжі (Feijoa sellowiana Berg.); субстанцій з вищенаведеної ЛРС: водні екстракти (1:10); 5 %, 10 %, 30 %, 50 % настойки спиртові (1:5); сухі екстракти (1:10 водні) ламінарії та нетреби звичайної; 30 % настойка ламінарії під умовною назвою «Йодоламін»; водний екстракт ламінарії, отриманий шляхом комплексної переробки після видалення олігосахаридів під умовною назвою «Йодоламін+»; олігосахариди ламінарії під умовною назвою «Оліговір»; тверді желатинові капсули «Тиреофіт»; визначення маркерів впливу на ЩЗ.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань були використані методи: ТШХ, ВЕРХ, ГХ/МС, титриметричні, гравіметричні, спектрофотометричні, електрохімічні, методи анатомічного аналізу, технологічні, фармако-технологічні, мікробіологічні, специфічні якісні реакції. Елементний склад вивчали методом атомно-емісійної спектрографії. Фармакологічні дослідження проводили in vitro та in vivo. Результати експериментальних досліджень статистично оброблені, запропоновані методики контролю якості є прийнятними за результатами валідаційних досліджень відповідно до вимог ДФУ.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше теоретично обґрунтовані та практично доведені методологічні підходи до цілеспрямованого пошуку лікарських рослин та розроблених на їх основі лікарських засобів для профілактики і лікування захворювань ЩЗ; розроблені алгоритми цілеспрямованого пошуку об’єктів рослинного походження для профілактики та лікування груп захворювань ЩЗ.

Вперше на основі проведених експериментальних досліджень сформульовано можливості та запропоновано принципи застосування ЛР при захворюваннях ЩЗ. На основі оригінального методологічного підходу обрано рослинні об’єкти, що є перспективними для створення фітотерапевтичних засобів.

Вперше здійснено стандартизацію ЛРС сланей ламінарії японської ламінарії цукристої, сланей фукусу пухирчатого, сланей фукусу зубчастого, сланей аскофілуму вузлуватого, сланей цетрарії ісландської, листеця ряски малої, трави нетреби звичайної, трави дроку красильного, трави вовконогу європейського, листя та плодів фейхоа відповідно до вимог ДФУ.

Вперше експериментально визначений кількісний вміст основних груп БАР в досліджуваних видах сировині (флавоноїди, полісахариди, алкалоїди, органічні кислоти, макро- та мікроелементи), при цьому розроблено методику визначення

тропанових алкалоїдів в траві нетреби звичайної. Вперше проведено систематизовані порівняльні дослідження вмісту органічних і неорганічних сполук йоду у сланях ламінарії. Розроблено оригінальну методику кількісного визначення органічних йодовмісних сполук методом ВЕРХ в сланях ламінарії і визначено її валідаційні характеристики. Проведено порівняльне визначення вмісту загального йоду в ЛРС слані ламінарії, фукусу пухирчатого, аскофілуму вузлуватого, цетрарії ісландської, трава нетреби звичайної, вовконогу європейського, дроку красильного, листя і плоді фейхоа титриметричним і вольтамперометричним методами.

Вперше одержані рослинні субстанції з досліджуваних видів ЛРС – сухі екстракти, водні екстракти, 5 %, 10 %, 30 %, 50 % настойки спиртові, для яких проведені скринінгові та поглиблені фармакологічні дослідження тиреотропних властивостей. Встановлено відмінності механізму тиреотропної дії, обумовленої різними класами йодовмісних сполук в ЛРС.

Вперше теоретично обґрунтований, сформульований і експериментально підтверджений спосіб комплексної переробки сланей ламінарії. Результатом експериментальних досліджень стала розробка оригінальних фітотерапевтичних засобів тиреоїдстимулюючої дії «Йодоламін» і «Йодоламін+» та противірусної дії «Оліговір». Для олігосахаридів ламінарії («Оліговір») вперше встановлена противірусна дія у відношенні вірусу грипу та герпесу.

Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентами України на корисну модель № 54280 «Біологічно активна добавка «Тиреофіт», № 77225 «Екстракційно–фотометричний спосіб визначення тропанових алкалоїдів у траві нетреби звичайної». Направлена заявка щодо видачі патенту на винахід № а201303144 від 15.03.2013 р. «Спосіб комплексної переробки сланей ламінарії з отриманням засобів з широким спектром терапевтичної дії».

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведених досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано стандартизовані підходи до цілеспрямованого пошуку лікарських рослин та лікарських засобів на їх основі для профілактики та лікування захворювань ЩЗ. Це дозволило раціоналізувати вибір, індивідуалізувати терапію, розширити арсенал фітотерапевтичних засобів та лікарських форм, створити новий вітчизняний засіб «Тиреофіт» та розробити засоби «Йодоламін», «Йодоламін+» і «Оліговір», що включені до плану розробок ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир).

Розроблено монографії ДФУ 1.2 «Бурі водорості», ДФУ 1.4 «Ламінарії слані», проект монографії ДФУ «Цетрарія ісландська»; інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров’я № 179–2012 «Науково-практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації трави нетреби звичайної», № 17–2013 «Науково-практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації ряски малої», № 180–2013 «Науково-практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації трави вовконогу європейського», № 177–2013 «Науково-практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації трави дроку красильного», № 178–2013 «Науково-практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації листя фейхоа», № 179–2013 «Науково-практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації плодів фейхоа свіжих».

Розроблені методики кількісного визначення тропанових алкалоїдів в траві нетреби звичайної та органічних йодовмісних сполук в сланях ламінарії мають практичне значення для лабораторій, пов'язаних з контролем якості та аналізом ЛРС.

Методи контролю якості для засобів «Йодоламін», «Йодоламін+» і «Оліговір», розроблені в результаті досліджень, впроваджені в практичну роботу лабораторії з контролю якості лікарських засобів ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» м. Житомир.

Спосіб комплексної переробки сланей ламінарії, розроблений у результаті досліджень, апробований в промислових умовах ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» м. Житомир.

Розроблена у результаті досліджень добавка дієтична «Тиреофіт» впроваджена у промислове виробництво в умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» м. Харків (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України № 05.03.02-04/48929 від 15.07.2010 р.).

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-практичну діяльність профільних кафедр ряду вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів України; практичну діяльність лабораторій з контролю якості лікарських засобів та виробів медичного призначення Державних служб з лікарських засобів ряду областей України (Полтавська, Тернопільська, Сумська, Волинська, Харківська).

Особистий внесок здобувача. Співавторами дисертанта у наукових публікаціях, здебільшого, є науковий консультант та науковці, що здійснювали фармакологічні дослідження. У комплексних дослідженнях, що були проведені разом зі співавторами дисертантом особисто здійснено:

- аналіз наукових літературних даних з метою визначення основних напрямків дослідження;
- теоретичне обґрунтування і визначення раціональних підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань ЩЗ;
- усі експериментальні дослідження, крім фармакологічних;
- узагальнення та інтерпретація одержаних результатів.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях різного рівня: Международная научно-практическая конференция «Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства» (Шымкент, 2009); The 42nd IUPAC Congress (Scotland, UK, 2009); The 13th International Congress Phytopharm 2009 (Gernany, 2009); 65-й региональная конференция по фармации и фармакологии (Пятигорск, 2010); IV научная конференция молодых ученых-медиков (Курск, 2010); Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2010); VII Міжнародна медико-фармацевтична конференція студентів та молодих вчених (84-й щорічний науковий форум) (Чернівці, 2010); The 14th International Congress Phytopharm 2010 (St. Petersburg, 2010); VII Національний з'їзд фармацевтів України

«Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2011); 80-а Ювілейна науково-практична конференція студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2011); Науковий симпозіум «Нетрадиційні методи лікування з позицій доказової медицини. Фітотерапія. Часопис – 10 років» (Київ, 2012); III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012); Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013); I Міжнародна науково-практична конференція «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (Харків, 2013)**;** XXX Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2013).

Публікації. За результатами дисертаційних досліджень опубліковано: 28 статей, у тому числі – 26 у наукових фахових виданнях, з яких 4 – у зарубіжних фахових виданнях; 2 патенти на корисну модель, 20 тез доповідей, 6 інформаційних листів, 1 технічні умови України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури та 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний зміст дисертаційної роботи викладено на 253 сторінках. Робота ілюстрована 28 таблицями 95 рисунками. Список використаних джерел містить 417 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1. Сучасний стан та поширеність захворювань щитоподібної залози. Основні напрямки профілактики, фармакотерапії та фітотерапії порушень функцій щитоподібної залози. Роль добавок дієтичних при захворюваннях щитоподібної залози. (Огляд літератури). Огляд літератури містить короткі відомості щодо історичних аспектів дослідження ЩЗ, її фізіологічної ролі та функцій в організмі, видів гормонів ЩЗ та їх біологічного значення. Проаналізовано сучасний стан та поширеність захворювань ЩЗ в Україні; основні типи порушень функцій ЩЗ, що обумовлені зниженням рівню ТГ в крові (гіпотиреоз), підвищенням рівню ТГ (гіпертиреоз) та патології, що перебігають без зміни функцій ЩЗ (дифузний або вузловий зоб), йододефіцитні захворювання; методи профілактики захворювань ЩЗ; асортимент тиреотропних препаратів в Україні; основні напрямки фітотерапії для корекції патологічних станів ЩЗ; роль добавок дієтичних при захворюваннях ЩЗ.

Розділ 2. Обґрунтування вибору об’єктів дослідження та методи дослідження. Встановлено, що ринок тиреотропних препаратів в Україні характеризується одноманітністю лікарських форм; перевагою імпортних виробників; відсутністю препаратів рослинного походження.

Для раціонального вибору та індивідуалізації фітотерапії пропонуються розроблені алгоритми цілеспрямованого пошуку об’єктів рослинного походження

для профілактики та лікування груп захворювань ЩЗ (рис. 1-3), що включають наступні етапи:

І етап: визначення групи захворювання ЩЗ (захворювання ЩЗ, обумовлені зниженою функцією, збільшеною функцією або перебігають без зміни функції ЩЗ); визначення причин виникнення захворювання (зміни функцій пов'язані з патологічним процесом у ЩЗ чи у гіпоталамо-гіпофізарній системі); визначення основних ланок патологічного процесу (формування клінічної картини захворювання).

ІІ етап: визначення напрямків лікарської терапії (етіотропна, патогенетична чи симптоматична); визначення можливості застосування ЛРС та засобів на її основі.

ІІІ етап: стандартизація ЛРС, напівпродуктів та готових форм; фармакологічні дослідження ЛРС, напівпродуктів та готових форм; фармако-технологічні дослідження ЛРС, напівпродуктів та готових форм.

Отже, на основі вищевикладеного, для детального фітохімічного та фармакологічного дослідження нами були обрана ЛРС, що містить різні групи БАР з тиреотропною дією, – неорганічні й органічні сполуки йоду, поліфенольні кислоти, флавоноїди.

Дослідження і стандартизація ЛРС та одержаних субстанцій проводилась за методиками, наведеними в ДФУ, ДФ СРСР XI видання або Європейської фармакопеї (ЄФ). В розділі наведені основні методики, використані в експериментальній частині дисертації, обладнання та матеріали для проведення дослідження.

Розділ 3. Дослідження та стандартизація обраних видів лікарської рослинної сировини. Після проведеного інформаційного пошуку стосовно досліджуваних видів ЛРС було визначено, що не всі види сировини є стандартизованими та мають сучасну нормативну базу. Для досліджуваних видів ЛРС були визначені параметри стандартизації у відповідності до сучасних вимог ДФУ та ЄФ.

Слані фукусу, слані аскофілуму. Якість сировини фукусу пухирчатого, фукусу зубчастого та аскофілуму вузлуватого регламентована монографією ЄФ 6.0 «Kelp». Були досліджені п’ять серії сировини фукусу та аскофілуму, присутні на фармацевтичному ринку України, для з’ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази (ДФУ) з ЄФ та введення до ДФУ монографії «Бурі водорості». Результати проведених досліджень встановили відповідність досліджуваних зразків ЛРС за всіма показниками.

При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- та мікроскопічні ознаки (рис. 4-5), якісні реакції визначення (альгінати), сторонні домішки, вміст важких металів (арсен (не більше 90 ppm), кадмій (не більше 4 ppm), свинець (не більше 5 ppm), ртуть (не більше 0.01 ppm)), індекс набухання (не менше 6.0), втрата в масі при висушуванні (не більше 15 %), загальна зола (не більше 24 %), зола, не розчинна у кислоті хлористоводневій (не більше 3 %)), кількісний вміст загального йоду (не менше 0,03 % і не більше 0,2 % (у перерахунку на суху сировину)).

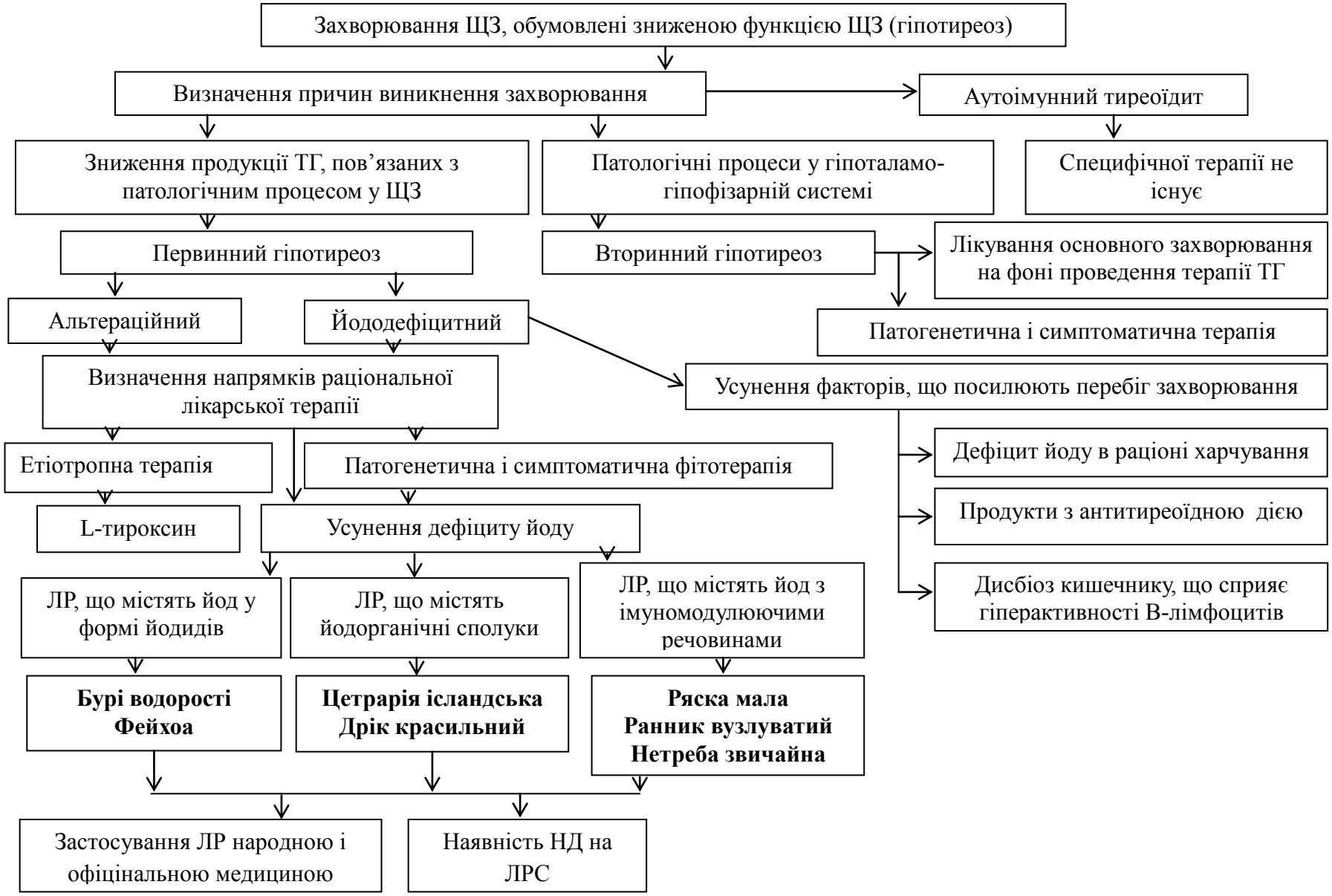


Рис. 1. Алгоритм вибору ЛРС при захворюваннях ЩЗ, обумовлених зниженою функцією ЩЗ

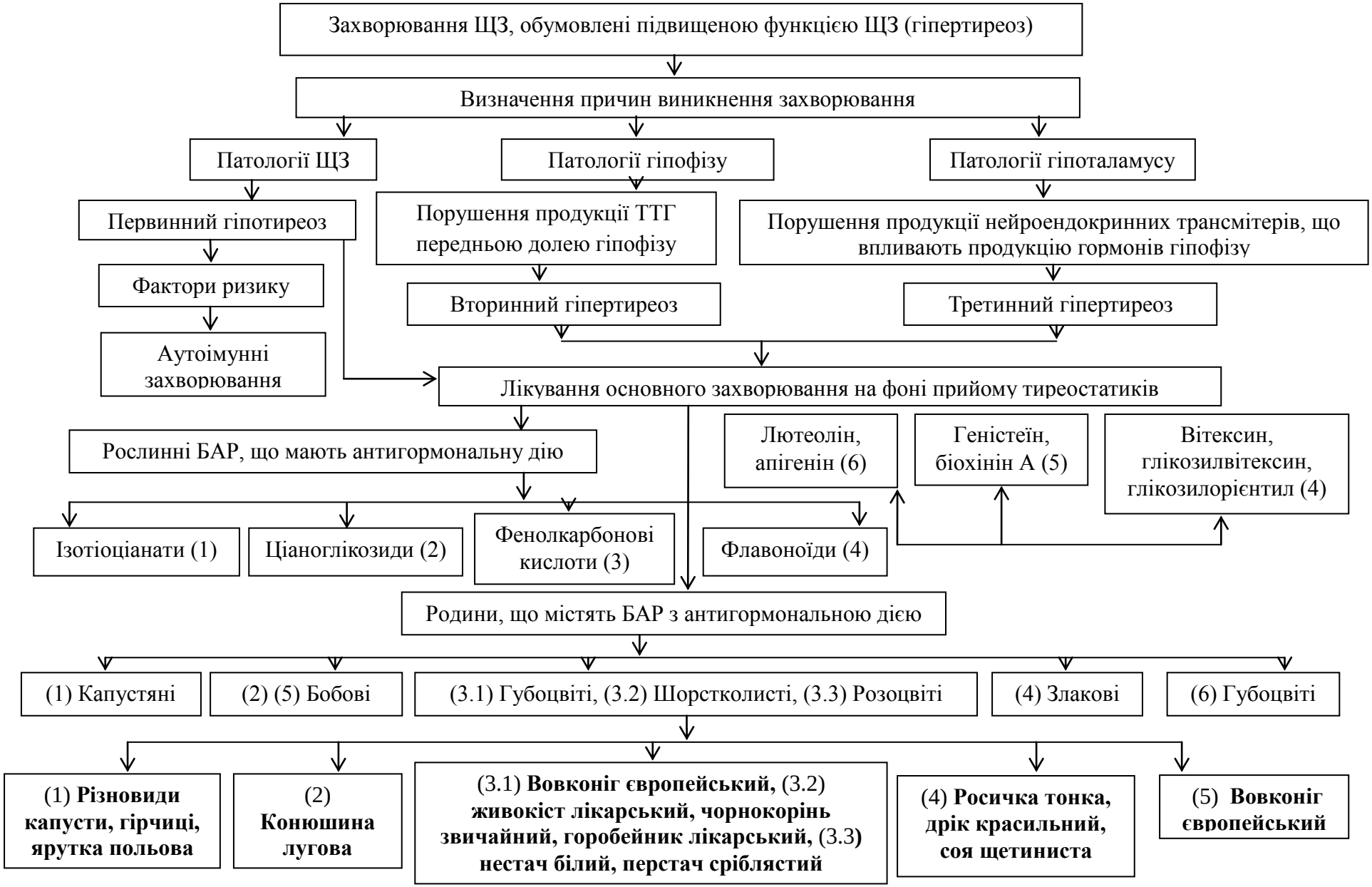


Рис. 2. Алгоритм вибору ЛРС при захворюваннях ЩЗ, обумовлених підвищеною функцією ЩЗ

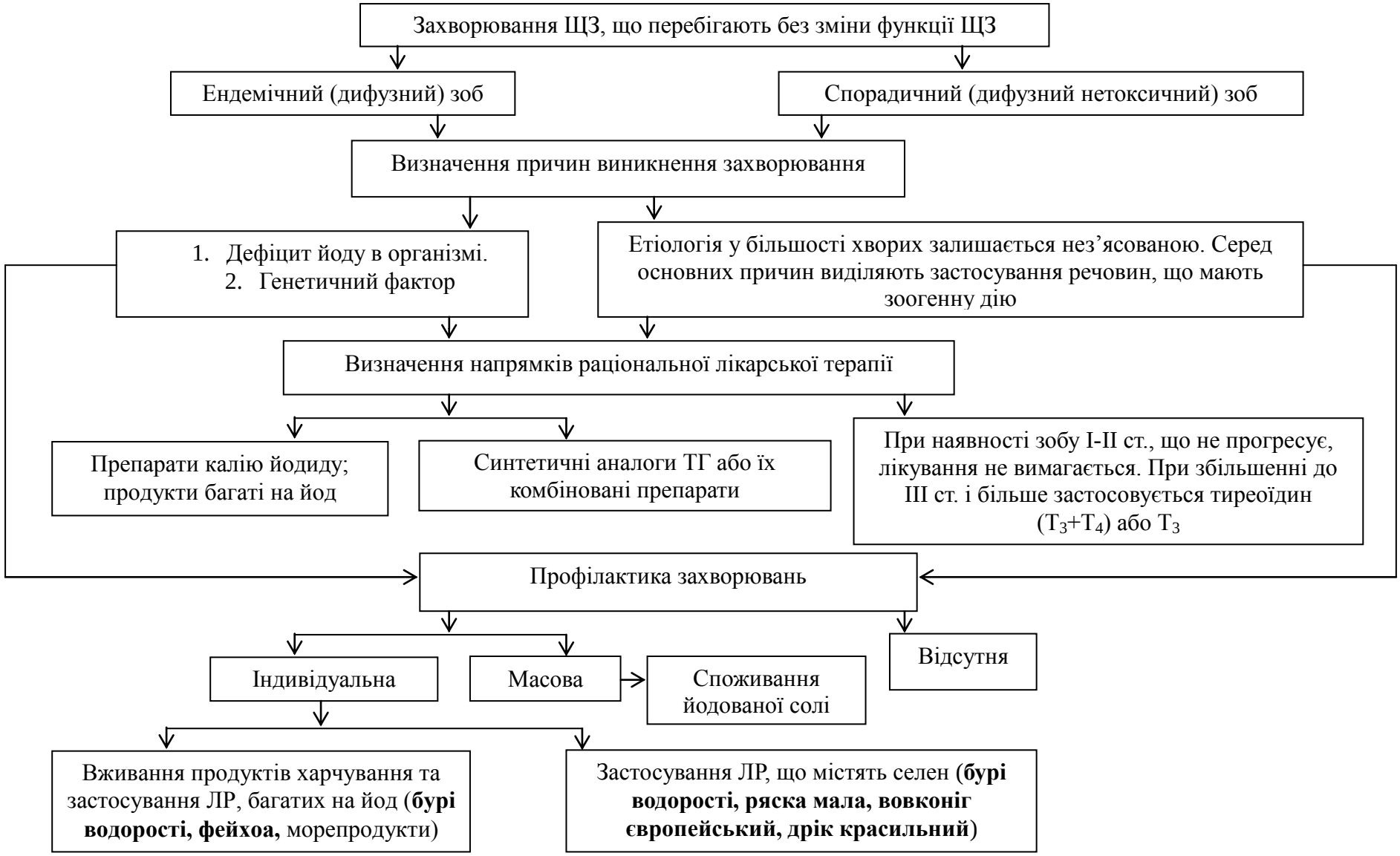


Рис. 3. Алгоритм вибору ЛРС при захворюваннях ЩЗ, що перебігають без зміни функції ЩЗ

За результатами досліджень підготовлена і введена до ДФУ 1.3 монографія «Бурі водорості».

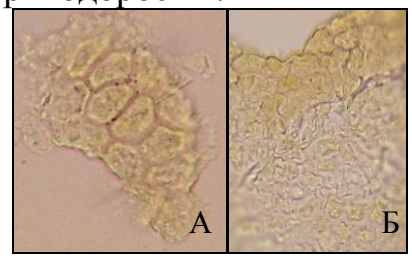


Рис. 4. Меристодерма (А) та корові клітини (Б) слані фукусу пухирчатого

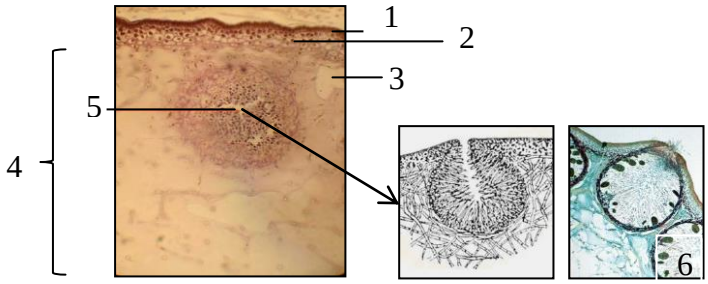


Рис. 5. Фрагменти поперечних зрізів пластинки слані фукусу пухирчатого: 1 – меристодерма і кора, 2 – проміжна псевдопаренхіма, 3 – вмістища зі слизом, 4 – серцевинна частина, 5 – чоловічий концептакул, 6 – жіночий концептакул

Слані ламінарії. На території України на сьогодні (до часу виходу Доповнення IV до ДФУ) діючою нормативною документацією на слані ламінарії була стаття ДФ СРСР XI «Слоевища ламинарии». З метою гармонізації вимог існуючої законодавчої бази – статті ДФ СРСР XI «Слоевища ламинарии» з ЄФ та розробки національної монографії до ДФУ досліджено дев’ять серій сировини сланей ламінарії.

При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- та мікроскопічні ознаки (рис. 6), якісні реакції визначення (альгінати), сторонні домішки (не більше 2 %), вміст важких металів (арсен (не більше 90 ppm), кадмій (не більше 4 ppm), свинець (не більше 5 ppm), ртуть (не більше 0,01 ppm)), індекс набухання (не менше 10,0), втрата в масі при висушуванні (не більше 15 %), загальна зола (не більше 40 %), зола, не розчинна у кислоті хлористоводневій (не більше 2 %)), кількісний вміст загального йоду (не менше 0.01 % (у перерахунку на суху сировину)) та полісахаридів (не менше 8.0 % (у перерахунку на суху сировину)).

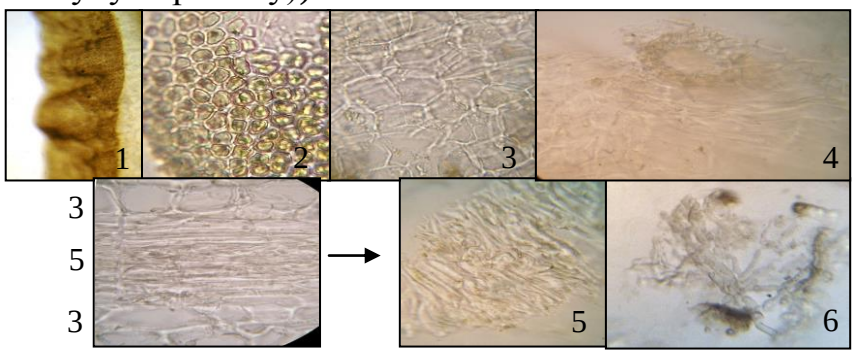


Рис. 6. Елементи порошку слані ламінарії: 1 – меристодерма, 2 – паренхімні клітини; 3 – вмістища зі слизом у паренхімі, 4 – «ситовидні» клітини, 5 – «гіфові» клітини

При розробці національної монографії нами запропоновано до розділу *«Ідентифікація В»* додати мікроскопічне дослідження порошку сировини; в розділі *«Ідентифікація С»* якісні реакції проводити шляхом визначення солей альгінових кислот – альгінатів натрію; в розділі *«Кількісне визначення»* методику визначення йоду шляхом спалювання у колбі з киснем замінити на методику лужної мінералізації, наведену у ДФУ 1.3 монографії «Бурі водорості», для визначення

полісахаридів застосовувати методику, наведену у ДФУ 1.2 монографія «Алтеї корені»; показник *«Визначення піску»* замінити на показник *«Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті»*. До визначення показників якості сировини запропоновано додати такі – визначення *показника набухання* сировини та визначення вмісту важких металів (*арсен, кадмій, свинець, ртуть*) у відповідності з сучасними вимогами ДФУ. За результатами досліджень підготовлена і введена до ДФУ 1.4 монографія «Ламінарії слані[N]».

Слані цетрарії. В Україні на сьогодні діючою нормативною документацією на даний вид ЛРС є стаття ЄФ 6.0 «Iceland moss». Були досліджені показники якості восьми серій сланей цетрарії ісландської з метою встановлення їх відповідності вимогам ЄФ та введення до ДФУ монографії на даний вид сировини.

При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- та мікроскопічні ознаки (рис. 7), тонкошарова хроматографія (визначення анетолу і кислоти кофейної), сторонні домішки (не більше 5 %); допустимий вміст свинцю (не більше 10 ppm); втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %); загальна зола (не більше 3 %); показник набухання (не менше 4,5). За результатами досліджень підготовлений проект монографії «Цетрарія ісландська».

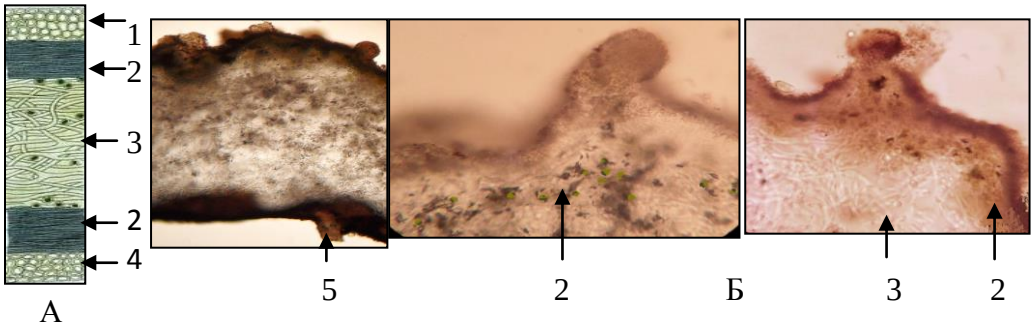


Рис. 7. Внутрішня будова стрічковидних лопатей талому цетрарії ісландської: А – схема, Б – поперечні зрізи: 1 – верхній коровий шар, 2 – гонідіальні шари, 3 – серцевина, 4 – нижня кора, 5 – ризини

На сировину листець ряски малої, трава нетреби звичайної, трава дроку красильного, трава вовконогу європейського, листя фейхоа, плоди фейхоа свіжі в Україні відсутня нормативна документація. На дані види ЛРС були розроблені інформаційні листи про нововведення, які визначають показники якості даних видів сировини у відповідності до вимог ДФУ.

Листець ряски малої, трава дроку красильного, трава вовконогу європейського, листя фейхоа. При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- та мікроскопічні ознаки, якісні реакції), сторонні домішки; втрата в масі при висушуванні; загальна зола; зола, не розчинна у кислоті хлористоводневій), кількісний вміст загального йоду та флавоноїдів.

Трава нетреби звичайної. При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- та мікроскопічні ознаки, якісні реакції), сторонні домішки; втрата в масі при висушуванні; загальна зола;

зола, не розчинна у кислоті хлористоводневій), кількісний вміст загального йоду та полісахаридів.

Плоди фейхоа свіжі. При стандартизації сировини було визначено та здійснено нормування показників: ідентифікація (макро- та мікроскопічні ознаки, якісні реакції), сторонні домішки; втрата в масі при висушуванні; загальна зола; зола, не розчинна у кислоті хлористоводневій), кількісний вміст загального йоду та органічних кислот.

Для досліджуваних видів ЛРС був проведений порівняльний аналіз вмісту макро- та мікроелементів, що визначали атомно-емісійним спектрографічним методом та атомно-абсорбційним методом (вміст селену). За результатами дослідження був визначений вміст 14 макро- та мікроелементів.

При визначенні мінеральних речовин в ЛРС ми приділили увагу елементам, які мають першочергове значення при захворюваннях ЩЗ, при дефіциті або дисбалансі яких може порушуватись функціонування ЩЗ, застосування яких може усувати негативні симптоматичні прояви при захворюваннях ЩЗ.

Серед таких елементів, що були визначені в ЛРС, слід відзначити ферум, цинк, купрум, марган, магній, кальцій (табл. 1).

Таблиця 1

Результати визначення мінерального складу ЛРС

Зразок	Вміст елементу, мкг/100 г						
	Fe	Zn	Cu	Mn	Mg	Ca	Se
Слані ламінарії	30	<0,01	0,5	30	1200	1600	0,81
Слані фукусу	24	<0,01	0,3	34	800	1200	<0,15
Слані цетрарії	17	8	0,13	4,2	34	68	<0,15
Листець ряски	934	<0,01	0,78	155	935	4990	0,72
Трава нетреби	1,6	<0,01	0,27	8,1	81	215	<0,15
Трава дроку	12	<0,01	0,19	7,5	69	290	<0,15
Трава вовконогу	16	0,81	4,0	20	485	670	<0,15
Листя фейхоа	5,1	<0,01	0,26	1,0	310	1030	<0,15
Плоди фейхоа свіжі	14,2	<0,01	0,31	5,3	410	2100	0,31

Примітка: Co<0.003; Cd<0,001; As<0,001; Hg<0,001; Sr<0,1.

Найбільший вміст даних елементів мав листець ряски (мкг/100 г): ферум – 934, марган – 155, магній – 935, кальцій – 4990, купрум – 0,78. Високий вміст цинку був визначений у сланях цетрарії – 8 мкг/100 г та траві вовконогу – 0,81 мкг/100 г.

Високий вміст селену слід відзначити в сланях ламінарії (0,81 мг/кг), листеці ряски (0,72 мг/кг) та свіжих плодах фейхоа (0,31 мг/кг). В інших видах ЛРС вміст селену був визначений як <0,15 мг/кг, що обумовлено чутливістю методу.

Методи ідентифікації та кількісного визначення йодовмісних сполук визначаються хімічними формами йоду в досліджуваних об’єктах. Йод в рослинних об’єктах міститься в органічній та неорганічній формах. Практично всі методи аналізу йоду вимагають попередньої підготовки проби, яка є одним з відповідальних

етапів аналізу з визначення вмісту йоду в сировині. Для визначення сполук йоду ми обрали аналітичні методи, що застосовуються в аналізі об'єктів рослинного походження, є достатньо експресними при виконанні, дають можливість отримувати відтворювані та достовірні результати аналізу та мають високу чутливість.

В досліджуваних видах ЛРС визначення йоду проводили шляхом лужної мінералізації сировини з подальшим визначенням загального йоду титриметричним методом (титрант – 0,01 М розчин натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль) (ДФУ 1.3 «Бурі водорості»). Серед сучасних методів визначення йоду в об'єктах біологічного походження, зокрема у рослинних та продуктах харчування, ряд переваг має вольтамперометрія (ВА). Вольтамперометричний метод визначення йоду базується на переведенні всіх форм йоду в одну електрохімічно активну форму йодиду (I^-) з подальшим визначенням йодид-іонів за допомогою інверсійної вольтамперометрії (ІВА).

Нам було цікаво порівняти результати визначення йоду обома аналітичними методами (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення вмісту загального йоду

Найменування лікарської рослинної сировини	Вміст йоду, %	
	Метод ІВА	Титриметричний метод
Трава нетреби звичайної	0, 0009	0,019
Листя фейхоа	0,0010	0,024
Плоди фейхоа свіжі	0,0025	0,037
Слані цетрарії ісландської	0,0010	0,023
Трава вовконігу європейського	0,00363	0,016
Трава дроку красильного	0,00395	0,013
Листець ряски малої	0,00655	0,028
Слані фукусу пухирчатого	0,0135	0,050
Слані ламінарії	0,0310	0,110

Примітка: n=4, P=0,95;

Результати табл. 2 свідчать, що при визначенні обома методами спостерігаються однакові тенденції щодо кількісного вмісту йоду в досліджуваних лікарських рослинах. Відмінність вмісту загального йоду в рослині, визначеного обома методами, можна пояснити різною чутливістю методів, відмінністю пробопідготовки та специфічністю. Все ж таки метод ІВА більше застосовується для визначення йоду в харчових продуктах, хоча і є достатньо експресним і точним при виконанні. Титриметричний метод є фармакопейним методом визначення йоду в ЛРС і характеризується досить жорсткою мінералізацією і забезпечує визначення всіх хімічних форм йоду.

За результатами дослідження встановлено, що найбільшим вмістом йоду серед наведених зразків характеризується природні джерела даного мікроелементу – бурі водорості (ламінарія, фукус), а також представник прісних водоймищ – ряска. Серед

наземних рослин практично однаковий вміст йоду спостерігався у траві дроку красильного та вовконогу європейського. При аналізі зразків фейхоа слід відзначити, що більшим вмістом йоду характеризуються плоди в порівнянні з листям. Найменшим вмістом йоду серед рослинних зразків, що досліджувались, характеризуються трава нетреби звичайної та слані цетрарії.

Відомим є факт, що у представників родини ламінарієвих, крім неорганічних сполук, йод міститься у вигляді певних йодорганічних сполук (галогенопохідних алканів і фенолів, моно- та дийодтирозину тощо). Тому у сланях ламінарії, як представника родини ламінарієвих, вирішено було дослідити наявність йодорганічних сполук хроматографічними методами.

Методом ГХ/МС були визначені леткі йодовмісні сполуки тільки в сланях ламінарії, які представлені галогеновуглеводнями: 1-йодпропан, 1-йодпентан, хлорйодметан, 1-йодгексан і 1-йодгептан (табл. 3). Структури даних сполук були встановлені в порівнянні з мас-спектрами бібліотечних мітчиків. В інших видах сировини даним методом наявність йодорганічних сполук не встановлена.

З метою розширення відомостей щодо хімічного вмісту досліджуваних видів сировини, а саме класів хімічних сполук, що мають важливе значення при порушеннях ЩЗ, нами були визначені й інші групи БАР в сировині (табл. 3).

Таблиця 3

Результати визначення БАР в сировині методом ГХ/МС

Найменування класу сполук	Вміст, мг/кг							
	Слані ламінарії	Слані фукусу пухирчатого	Слані цетрарії ісландської	Листець ряски малої	Трава нетреби звичайної	Трава дроку красильного	Трава вовконогу європейського	Листя фейхоа
Жирні кислоти та їх похідні	1,4	-	4,9	11,1	15,3	4,8	46,3	12,0
Альдегіди, кетони, ацеталі, спирти	18,7	49,1	76,4	21,5	70,8	3,8	35,1	30,4
Алкани	3,7	22,5	-	21,3	41,6	251,2	397,8	29,6
Олефіни	8,3	-	7,8	8,1	2,6	4,5	-	5,3
Фітостерини	1,2	-	-	52,8	34,5	41,4	72,7	63,9
Тритерпенові сапоніни похідні оленану	-	-	-	-	14,9	6,7	25,9	-
Флавони	-	-	-	-	-	-	63,3	153,1
Феноли та їх ефіри	-	-	611,1	-	-	-	-	-
Лишайникові кислоти	-	-	29,6	-	-	-	-	-

Продовж. табл. 3

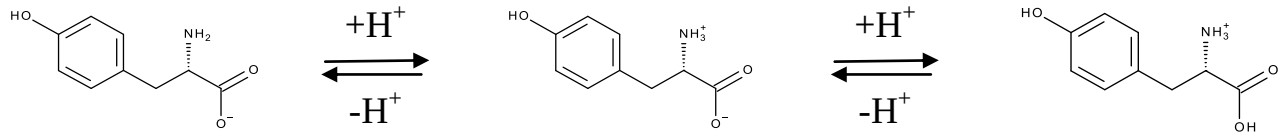
Нортерпеноїди	-	6,2	-	-	-	-	-	-
Галогеновуглеводні		-	-	-	-	-	-	-
1-йодпропан	2,1							
1-йодпентан	1,7							
хлорйодметан	1,3							
1-йодгексан	0,7							
1-йодгептан	0,5							

Примітка: «-» - сполука не визначена.

Особливе значення при захворюваннях ЩЗ представляють речовини групи терпеноїдів, що володіють протизапальною, антимікробною, спазмолітичною активністю; монотерпеновий лактон лоліолід, що має протипухлинну активністю; фітостерини – кемпестерол, стигмастерол, γ-ситостерол, які є структурною одиницею клітинних мембран, вихідними речовинами для синтезу стероїдних гормонів, вітамінів, жовчних кислот, сапонінів.

Для експериментального підтвердження присутності в сланях ламінарії йодованих похідних тирозину був застосований метод ВЕРХ. Розробку методики кількісного визначення тирозину та його йодованих похідних проводили методом ВЕРХ на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ (керівник докт.хім.н., проф. Коваленко С.М.) за участю с.н.с. Губарь С.М. та м.н.с. Гусарова В.І.

Розробці методики визначення тирозину та його йодованих похідних передував підбір умов хроматографування, за яких було б можливе одночасне визначення усіх компонентів. Для визначення pH, за яким молекула тирозину буде повністю протонована (депротонована) провели визначення pK_a тирозину за допомогою програми ACDlabs. Визначено, що у диапазоні pH від 2,25±0,10 до 10,01±0,15 можлива присутність принаймні двох форм, тому при хроматографуванні доцільно використовували рухомі фази з pH менше 2,15 або вище 10,26 (рис. 8).



pKa(HL/H+L)=10.01 ± 0.15 pKa(H2L/H+HL)=9.09 ± 0.10 pKa(H3L/H+H2L)=2.25 ± 0.10

Рис. 8. Можливі іонні форми тирозину.

З використанням розробленої методики був визначений кількісний вміст тирозину, монойодтирозину та дийодтирозину у сланях ламінарії (табл. 4). Для підтвердження коректності розробленої методики використано відповідні стандартні зразки.

Вміст органічних йодовмісних сполук в інших видах сировини даним методом визначався як фоновий, було неможливим встановити кількісний вміст.

Таблиця 4

Вміст тирозину та його похідних у сировині слані ламінарії

Аналіт	Вміст у сировині		
	%	мкг/г	*ppm*
Тирозин	0,00601	60,08	60,08
Монойодтирозин	0,00083	8,26	8,26
Дийодтирозин	0,00017	1,69	1,69

Для підтвердження коректності застосування розробленої методики для визначення тирозину та його йодованих похідних в сланях ламінарії були досліджені валідаційні характеристики. Визначення придатності хроматографічної системи включала визначення:

- фактора симетрії;
- інструментальної точності (RSD%).

Валідаційними характеристиками методу кількісного визначення були:

- прогноз повної невизначеності аналізу;
- специфічність;
- лінійність;
- правильність;
- прецизійність:
  - збіжність (повторюваність);
  - проміжна (внутрішньолабораторні) прецизійність;
- стабільність у часі аналітичних розчинів;

Всі параметри відповідали необхідним критеріям. Методика є коректною і може бути використана для кількісного визначення D,L-тирозину, 3-йодо-L-тирозину, 3,5-дийодо-L-тирозину методом ВЕРХ.

Розділ 4. Розробка рослинних субстанцій та засобів на основі лікарської рослинної сировини.

Для оптимізації процесу екстрагування нами були визначені технологічні параметри ЛРС: ступінь подрібнення сировини; питома поверхня часток сировини; поглинання сировиною екстрагента; питома, об′ємна та насипна маси, пористість і нарізність, вільний об’єм шару сировини (табл. 5-6).

Таблиця 5

Результати визначення вмісту вологи, питомої, об′ємної та насипної маси

Найменування ЛРС	Вміст вологи, %	Питома маса, г/см^3	Об′ємна маса, г/см^3	Насипна маса, г/см^3
Слані ламінарії	11,89±0,23	1,4913±0,0253	0,821±0,018	0,192±0,014
Слані фукусу	10,59±0,31	1,4840±0,0227	0,801±0,034	0,188±0,019
Слані цетрарії	9,72±0,24	1,4581±0,0301	0,798±0,023	0,203±0,012
Листець ряски малої	11,00±0,19	1,4312±0,0327	0,701±0,019	0,225±0,017

Продовж. табл. 5

Трава нетреби звичайної	11,09±0,23	1,3865±0,0298	0,578±0,031	0,117±0,015
Трава вовконогу європейського	7,04±0,32	1,4113±0,0224	0,561±0,023	0,107±0,020
Трава дроку красильного	7,47±0,25	1,4309±0,0309	0,595±0,028	0,112±0,013
Листя фейхоа	7,40±0,24	1,2956±0,0205	0,499±0,021	0,104±0,015

Таблиця 6

Результати визначення пористості, нарізності та вільного об'єму шару

Найменування сировини	Пористість сировини	Нарізність шару	Вільний об'єм шару
Слані ламінарії	0,4495	0,766	0,871
Слані фукусу	0,4602	0,765	0,873
Слані цетрарії	0,4527	0,746	0,861
Листець ряски малої	0,5102	0,679	0,843
Трава нетреби звичайної	0,5831	0,809	0,916
Трава вовконогу європейського	0,6025	0,809	0,924
Трава дроку красильного	0,5842	0,812	0,922
Листя фейхоа	0,6149	0,792	0,919

Для визначення впливу БАР на функції ЩЗ нами були отримані водні екстракти, 30 % і 50 % настойки.

Логічним продовженням наших попередніх досліджень стало вивчення мінерального складу отриманих рослинних субстанцій, що є необхідним для більш повного уявлення стосовно їх складу та тиреотропної дії (табл. 7).

Таблиця 7

Кількісний вміст макро- та мікроелементів в рослинних субстанціях

Назва субстанції	Вміст в мкг/100г							
	Fe	Mn	Mg	Ca	Cu	Zn	Se (мкг/л)	I (мкг/мл)
Водний екстракт ламінарії	0,96	0,3	54	36	<0,01	<0,01	<3,0	183±15
30 % настойка ламінарії	0,02	0,04	45	137	0,07	0,11	<3,0	75±6
50 % настойка ламінарії	0,03	0,06	87	145	0,09	0,14	<3,0	73±7
5 % настойка ламінарії	5,4	0,13	162	324	0,027	0,54	3,8	69±6
10 % настойка ламінарії	0,04	0,02	180	120	0,02	<0,01	6,6	130±9

Продовж. табл. 7

Водний екстракт ряски	1,0	1,9	11,7	19,5	0,01	0,03	<3,0	4,6 ± 0,5
30 % настойка ряски	0,24	0,34	10,2	3,4	0,05	0,02	<3,0	1,5±0,3
50 % настойка ряски	0,92	1,8	20,7	9,2	0,04	<0,01	14	2,5±0,7
Водний екстракт фукусу	0,7	0,17	21,0	68	0,13	8,0	40	10±1
30 % настойка фукусу	1,7	0,03	16,8	28	0,02	0,03	<3,0	7±2
50 % настойка фукусу	0,03	0,34	20,7	17,2	0,03	<0,01	<3,0	5±2
Водний екстракт дроку	0,19	0,09	5,7	15,2	<0,01	0,02	<3,0	0,6±0,2
30 % настойка дроку	0,05	0,24	7,2	12,0	0,012	<0,01	<3,0	1,3±0,5
50 % настойка дроку	1,35	0,15	18	24	0,15	0,3	<3,0	0,4±0,1
Водний екстракт вовконогу	0,23	0,01	8,7	17,4	0,01	0,03	<3,0	0,6±0,1
30 % настойка вовконогу	0,18	0,04	11	22,2	0,09	0,02	<3,0	0,4±0,1
50 % настойка вовконогу	1,1	1,1	13,2	17,6	0,055	0,22	<3,0	0,4±0,1
Водний екстракт цетрарії	0,52	0,65	3,9	10,4	<0,01	0,65	<3,0	1,8±0,2
30 % настойка цетрарії	0,03	0,03	1,5	3,6	<0,01	0,06	<3,0	1,1±0,3
50 % настойка цетрарії	0,3	0,5	3,0	7,0	<0,01	0,5	<3,0	2,5±0,2
Водний екстракт листя фейхоа	0,18	0,09	5,4	14,4	<0,01	0,18	<3,0	3,5±0,4
30 % екстракт листя фейхоа	0,10	0,06	4,7	10,0	<0,01	0,11	<3,0	3,0±0,2
50 % екстракт листя фейхоа	0,16	0,07	3,9	12,8	<0,01	0,15	<3,0	2,3±0,4
Водний екстракт плодів фейхоа	0,06	0,03	3,6	2,4	0,09	0,01	<3,0	1,5±0,3
30 % екстракт плодів фейхоа	0,01	<0,01	1,2	3,3	<0,01	<0,01	<3,0	1,3±0,3
50 % екстракт плодів фейхоа	0,03	0,01	5,0	10,0	<0,01	<0,01	<3,0	1,5±0,2

Як видно з даних табл. 8, рослинні субстанції характеризувались порівняно високим вмістом досліджуваних макро- і мікроелементів. Слід відзначити високий вміст купруму (мкг/100г) в 50 % настойках вовконогу (0,055) і дроку (0,15), 30 % (0,05) і 50 % настойках (0,04) ряски, настойках ламінарії і фукусу, водному екстракті плодів фейхоа (0,09).

Цинк був визначений практично в усіх рослинних субстанціях. Найбільший вміст (мкг/100 г) мав водний екстракт фукусу (8,0), слід відзначити також водний екстракт цетрарії (0,65) і 5 % настойку ламінарії (0,54). Високий вміст феруму (мкг/100 г) мали 5 % настойка ламінарії (5,4), 30 % настойка фукусу (1,7), 50 % настойка дроку (1,35), 50 % настойка вовконогу (1,1).

За кількісним вмістом маргану великих відмінностей у зразках немає. Найбільший вміст (мкг/100 г) мали екстракти ряски – водний екстракт (1,9), 30 % настойка (0,34), 50 % настойка (1,8), 50 % настойка фукусу (0,34), 30 % настойка дроку (0,24), водний екстракт цетрарії (0,65).

Найбільшим вмістом (мкг/100 г) кальцію характеризувались зразки ламінарії – 5 % настойка (324), 10 % настойка (120), 30 % настойка (137), 50 % настойка (145).

Найбільшим вмістом йоду характеризувались зразки ламінарії, фукусу та ряски, при збільшенні концентрації спирту етилового суттєвого збільшення вмісту загального йоду не спостерігалось.

Найбільший вміст селену (мкг/л) мав водний екстракт фукусу (40) і 50 % настойка ряски (14). Цікавим є той факт, що співвідношення йод:селен у цих зразках складало 1:4(5), що може обумовлювати схожий механізм впливу на ЩЗ. Серед досліджуваних субстанцій високий вміст йоду і селену одночасно мали зразки ламінарії – 5 % настойка (3,8), 10 % настойка (6,6). Хоча співвідношення йод:селен мало інший характер і складало 18(19):1. В інших видах ЛРС вміст селену був визначений як <3,0 мкг/л, що обумовлене чутливістю даного методу.

З метою порівняльного вивчення вираженості тиреотропної дії одержаних рослинних субстанцій та вибору об’єктів для поглибленого фармакологічного дослідження проведено вивчення їх тиреотропних властивостей (первинний фармакологічний скринінг) стандартним методом «зобної реакції» на щурах на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ (завідувач – д.ф.н., проф. Яковлєва Л.В.) під керівництвом д.б.н., проф. кафедри фізіології та анатомії людини НФаУ Кравченко В.М. Наявну тиреотропну активність оцінювали за рівнем в сироватці крові тиреоїдних гормонів (ТГ) – трийодтироніну (T_3) та тетрайодтироніну (T_4). Підвищення концентрації ТГ в сироватці крові піддослідних тварин, в порівнянні з контрольною групою, обумовлювало тиреоїдстимулюючий вплив на ЩЗ, а зниження концентрації – навпаки тиреостатичний (антитиреоїдний).

Кількісне визначення показників T_3 та T_4 проводили з використанням імуноферментних тест-систем. Дослідження з визначення вмісту ТГ в плазмі крові щурів проводили на базі лабораторії радіаційної ендокринології ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України" під керівництвом зав. лаб., докт.біол.н., проф. Мітряєвої Н.А.

Проведені скринінгові експериментальні дослідження дозволили встановити вплив усіх досліджуваних об’єктів на функціональний стан ЩЗ різного ступеню та різної спрямованості. Переважну тиреоїдстимулюючу дію мали зразки з ЛРС ламінарії, фукусу пухирчатого, цетрарії ісландської, ряски малої, дроку красильного, листя та плодів фейхоа. Переважну тиреостатичну дію мали зразки з ЛРС вовконогу європейського. За результатами первинного фармакологічного

скринінгу були обрані рослинні об’єкти для поглибленого фармакологічного вивчення – слані ламінарії.

На основі даної ЛРС розроблений склад добавки дієтичної «Тиреофіт», який захищено патентом України на корисну модель (Патент № 54280). Крім того, до складу добавки введено й іншу йодовмісну сировину – траву нетреби звичайної, що має іншу спрямованість тиреотропної дії, тому поєднання даних видів сировини обумовлює комплексну дію для профілактики захворювань ЩЗ. Дослідження з отримання та стандартизації напівпродуктів та готового продукту капсул «Тиреофіт» проводили на базі ТОВ «ДЗ «ГНЦЛЗ».

Фармако-технологічні випробування порошків сухих проводили за методиками ДФУ (табл. 8-9).

Таблиця 8

Визначення фракційного складу сухих екстрактів

Розмір сита, мм	Вміст фракції, %		
	Сухий екстракт зі сланей ламінарії	Сухий екстракт з трави нетреби звичайної	Сухий екстракт з кореневищ з коренями синюхи блакитної
-1,0+0,50	11,37±0,04	12,99±0,03	13,23±0,03
-0,50+0,31	13,56±0,03	10,34±0,04	15,37±0,04
-0,31+0,20	58,09±0,04	66,57±0,04	59,39±0,04
-0,20+0,09	14,98±0,03	8,12±0,03	9,37±0,02
Відсів	2,06±0,02	1,98±0,03	2,72±0,03

Таблиця 9

Визначення фармако-технологічних показників сухих екстрактів

Фармако-технологічні показники	Результати визначення		
	Сухий екстракт зі сланей ламінарії	Сухий екстракт з трави нетреби звичайної	Сухий екстракт з кореневищ з коренями синюхи
Об'єми: - насипний об'єм (об'єм до усадки), мл - об'єм після усадки, мл Здатність до усадки, мл	 115,00±1,53 97,50±0,94 12,50±0,64	 107,50±1,03 98,90±0,98 2,20±0,05	 147,50±1,65 120,95±1,13 17,70±1,58
Густини: - насипна густина, г/мл - густина після усадки, г/мл	 0,87±0,09 1,03±1,09	 0,93±1,01 1,01±1,03	 0,68±0,06 0,83±1,00

Продовж. табл. 9

Плинність: - час висипання, сек - кут природного укосу, °	 10,68±0,53 27,00±1,61	 5,46±0,20 25,00±1,39	 28,18±0,39 26,00±1,48

У відповідності до вимог ДФУ, отримані сухі екстракти контролювали за такими показниками якості: опис, ідентифікація, вміст важких металів, втрата в масі при висушуванні, мікробіологічна чистота, вміст загального йоду (сухі екстракти ламінарії та нетреби), вміст полісахаридів (сухий екстракт нетреби), вміст тритерпенових сапонінів (сухий екстракт синюхи). Показники мікробіологічної чистоти для субстанцій, що використовуються при виробництві дієтичних добавок, регламентуються вимогами ГН 4.4.8.073-2001 «Тимчасові гігієнічні нормативи вмісту контамінантів хімічної та біологічної природи у біологічно активних добавках». При визначенні мікробіологічних показників сухих екстрактів встановлена відповідність досліджуваних зразків вимогам ГН 4.4.8.-072-2001. На основі отриманих експериментальних даних визначення фармако-технологічних показників сухих екстрактів було встановлено можливість розробки на їх основі твердих лікарських форм у вигляді капсул.

Для обґрунтування складу запропонованої добавки дієтичної був проведений первинний фармакологічний скринінг. Сухий екстракт ламінарії мав стимулюючу дію на ЩЗ, спостерігалось достовірне підвищення рівня ТГ в сироватці крові щурів в порівнянні з контрольною групою тварин. Можна відзначити залежність «доза-ефект» у відношенні дії гормону T_3. Так, в дозі 25 мг/кг концентрація T_3 збільшується на 24 %, 50 мг/кг – на 24 %, 100 мг/кг – на 63 %, 150 мг/кг – на 46 %, а в дозі 200 мг/кг – 87 %. Концентрація T_4 вірогідно підвищується лише в дозі 150 мг/кг (на 15 %) (рис. 9-10).

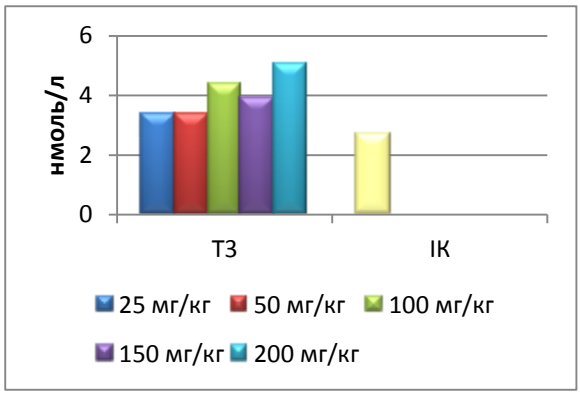


Рис. 9. Діаграма рівня гормону T_3 для сухого екстракту ламінарії в порівнянні з інтактним контролем

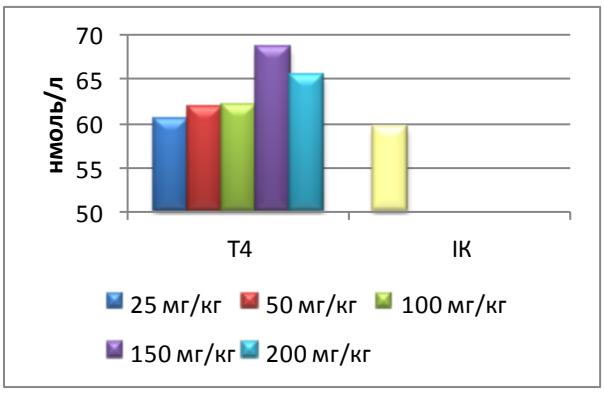


Рис. 10. Діаграма рівня гормону T_4 для сухого екстракту ламінарії в порівнянні з інтактним контролем

Тиреотропна дія екстракту нетреби була менш вираженою, в порівнянні з екстрактом ламінарії (рис. 11-12). Незначне підвищення рівня T_3 спостерігається практично в усіх дозах, за виключенням доз 3 мг/кг та 75 мг/кг. Збільшення рівня T_3 більше 50 %, в порівнянні з контрольною групою встановлено в дозі 300 мг/кг. Що стосується рівня гормону T_4, то підвищення його рівня визначено в дозах 30 мг/кг, 75 мг/кг і 450 мг/кг.

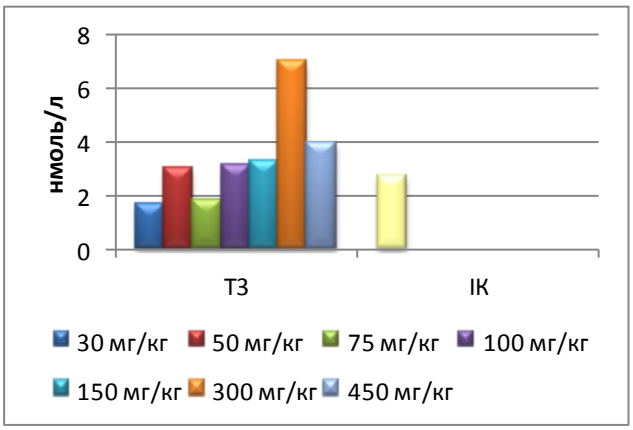


Рис. 11. Діаграма рівня гормону T_3 для сухого екстракту нетреби в порівнянні з інтактним контролем

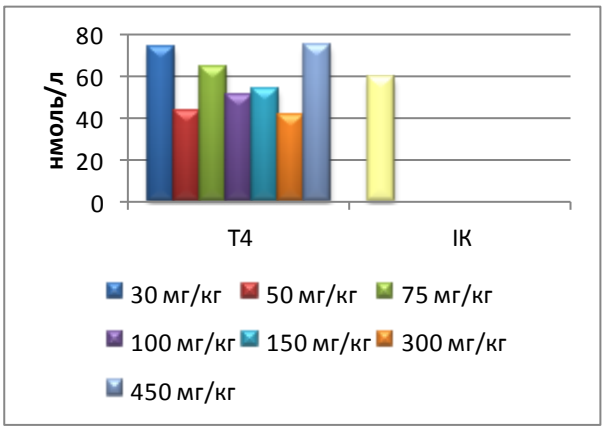


Рис. 12. Діаграма рівня гормону T_4 для сухого екстракту нетреби в порівнянні з інтактним контролем

Серед відмінностей тиреотропної дії екстрактів слід відзначити, що екстракт ламінарії більше впливав на рівень гормону T_3 (у бік підвищення), в той час як сухий екстракт нетреби підвищував рівень гормону T_4.

З метою порівняльного аналізу механізмів тиреотропної дії рослинних засобів, обумовлених різними класами йодовмісних сполук, була досліджена тиреотропна дія екстракту нетреби на моделі гіпотиреозу, викликаного перхлоратом натрію з препаратом порівняння «Йодомарин®100». Дослідження проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) НФаУ під керівництвом д.ф.н., проф. Яковлєвої Л.В.

Введення екстракту нетреби тваринам впродовж 20 або 30 днів достовірно не збільшувало концентрацію T_3 або T_4 в сироватці, хоча і спостерігалась тенденція до збільшення значень T_3. При застосуванні «Йодомарину®100» впродовж 20 днів у щурів відмічається достовірне збільшення концентрації T_3 та T_4 та подальша нормалізація вмісту тиреотропних гормонів у сироватці з подовженням тривалості введення препарату до 30 днів. Щодо змінення масових коефіцієнтів ЩЗ, екстракт нетреби не проявив своєї ефективності при обох термінах введення, в той час, коли «Йодомарин®100» при введенні впродовж 30 днів достовірно знижував значення МК майже у 2 рази.

Враховуючи механізм дії перхлорату натрію, можна припустити, що неорганічний йодид, який міститься в таблетках «Йодомарин ®100» мав більшу здатність до проникнення у тканини ЩЗ порівняно з іншими, здебільшого органічними, формами йоду, що містяться в екстракті нетреби, тим самим знижуючи локальний йододефіцитний стан та зменшуючи ознаки патології.

Для більш повного уявлення дії сухого екстракту нетреби під керівництвом с.н.с. ЦНДЛ НФаУ Ларьяновської Ю.Б. проведені дослідження з вивчення впливу екстракту на морфологічний стан ЩЗ щурів з експериментальним гіпотиреозом та отримані наступні результати:

- після тривалого прийому перхлорату натрію у щурів виникає морфологічна картина тиреоїдної трансформації ЩЗ, яка відповідає гіпофункціональному стану, ускладненому проявами зобної гіперплазії.

- екстракт нетреби в певній мірі знижував інгібіторний вплив антитиреоїдного засобу, мав коригуючий вплив на структурні перебудови ЩЗ, підвищуючи функціональну активність залози, зменшуючи виразність зобної гіперплазії. Ефективність специфічної дії екстракту нетреби візуально не дуже виразно залежить від режиму введення його.
- за ефектом коригуючого впливу на структуру та функцію ЩЗ екстракт нетреби не поступався препарату порівняння «Йодомарин ®100», хоча простежені і деякі відмінності цього ефекту.

Таким чином, на підставі отриманих експериментальних даних фармако-технологічних досліджень стало можливим розробити промислову технологію отримання засобу «Тиреофіт» та впровадити її у виробництво ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС». Технологічний процес виробництва капсул «Тиреофіт» у промислових умовах включала нижченаведені стадії.

Стадія підготовки виробництва.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Стадія 2. Отримання маси для капсулювання.

Стадія 3. Капсулювання та знепилювання капсул.

Стадія 4. Фасування капсул.

Стадія 5. Упакування капсул.

З метою визначення правильності вибору та організації технологічного процесу і розробки регламенту виробництва був розрахований матеріальний баланс виробництва добавки дієтичної «Тиреофіт». На основі отриманих даних матеріального балансу був розроблений регламент виробництва і оцінений рівень організації технологічного процесу як достатньо ефективний. Завдяки матеріальному балансу були розраховані основні технічні та економічні показники виробництва, такі, як регламентовані норми витрат сировини, матеріалів, напівпродуктів та енергоресурсів на одиницю готового продукту.

У відповідності до вимог ДФУ з метою розробки технічних умов України на добавку дієтичну «Тиреофіт» проводили визначення таких показників якості готової форми: органолептичні показники, однорідність маси (2.9.5), розпадання (2.9.3).

При визначенні однорідності маси капсул отримані такі експериментальні дані: середня маса дорівнювала 0,2918 г, максимальне відхилення від середньої маси дорівнювало 4,66 %, мінімальне відхилення від середньої маси дорівнювало 3,32 %. Отримані дані відповідають вимогам ДФУ щодо якості твердих желатинових капсул. При проведенні тесту «Розпадання таблеток і капсул» встановлено, що тверді капсули з сухими екстрактами розпались за 20 хв. Визначене нормування кількісного вмісту загального йоду – не менше 0,05 % та поліфенольних сполук (перманганатометричний метод за Левенталем) – не менше 20,0 %.

Первинний фармакологічний скринінг був проведений і для капсул «Тиреофіт» для визначення дозування засобу, а також доведення збереження тиреотропної дії при додаванні допоміжних речовин до складу капсули (індиферентності їх дії щодо йодовмісних сполук) (рис. 13-14).

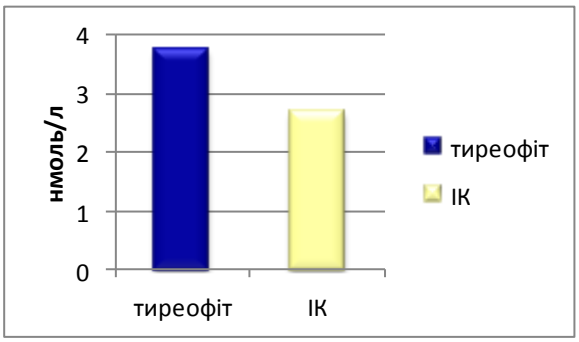


Рис. 13. Діаграма рівня гормону T_3 в порівнянні з інтактним контролем

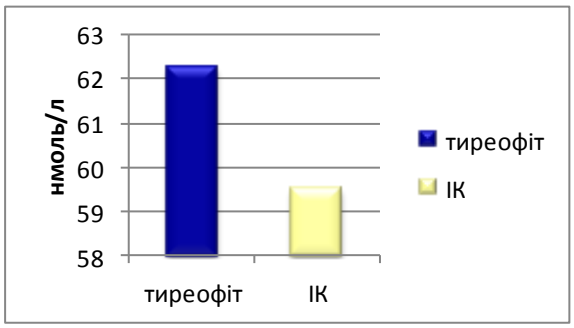


Рис. 14. Діаграма рівня гормону T_4 в порівнянні з інтактним контролем

За результатами дослідження, в порівнянні з контрольною групою, встановлено достовірне підвищення рівня ТГ, що підтвердило наявність тиреотропних властивостей. Концентрація T_3 зростає на 39 %, а T_4 – на 15 %.

Запропонована добавка дієтична «Тиреофіт» може застосовуватись як профілактичний засіб дефіциту йоду в організмі людини.

Розробка способу комплексної переробки сланей ламінарії з отриманням рослинних засобів з різним спектром терапевтичної дії. З метою створення фітотерапевтичного засобу на основі сланей ламінарії, який можна було б застосовувати не лише для профілактики, а й лікування захворювань ЩЗ у дорослих і дітей, нами було вирішено удосконалити технологію одержання засобу. На основі попередніх фармакологічних досліджень 30 % настойка ламінарії мала найбільш виражену тиреотропну дію. Для можливості найбільш безпечного застосування даного засобу в педіатрії вирішено було знизити негативний вплив спирту етилового на організм дитини шляхом максимально можливого зниження концентрації спирту етилового або його видалення.

Таким чином, теоретично обґрунтований та експериментально апробований спосіб включав подрібнення сировини, екстракцію водою або спирто-водними сумішами, обробку з подальшим отриманням продуктів, при цьому обробку проводили в три стадії, на першій з яких подрібнену сировину екстрагували спирто-водною сумішшю при температурі 18-20 °С протягом 3-5 діб і відділяли шляхом фільтрації екстракт ламінарії, який відправляли на другу стадію, на якій з екстракту ламінарії проводили відгін спирту етилового, упарювали до водного залишку і відправляли на третю стадію, на якій з отриманого водного залишку висаджували олігосахариди, які відділяли шляхом фільтрації під вакуумом і висушували.

Дана схема переробки сланей ламінарії включала одержання кількох засобів: 30 % настойка ламінарії під умовною назвою «Йодоламін», водний екстракт (водний залишок після видалення спирту етилового та відділення олігосахаридів) під назвою «Йодоламін+» та олігосахариди ламінарії під назвою «Оліговір». Отриманий засіб «Йодоламін+» був більш безпечний (за рахунок відсутності спирту етилового) при застосуванні в педіатрії, тому вирішено було дослідити тиреотропні властивості засобу, а також їх збереження після проходження стадії видалення олігосахаридів. Адже існують відомості, що йодовмісні сполуки водоростей можуть утворювати комплекси з високомолекулярними сполуками, зокрема полісахаридами.

З метою порівняльного аналізу вираженості тиреотропної дії досліджували 30 % настойку «Йодоламін», водний залишок після видалення олігосахаридів (ОС) «Йодоламін+» і водний залишок без видалення ОС. Результати проведеного фармакологічного скринінгу наведено на рис. 15-16.

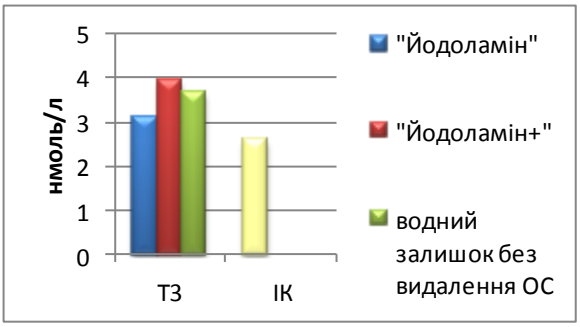


Рис. 15. Діаграма рівня гормону T_3 для засобів ламінарії, отриманих шляхом комплексної переробки, в порівнянні з інтактним контролем

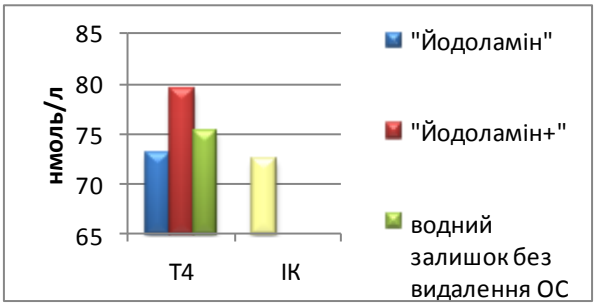


Рис. 16. Діаграма рівня гормону T_4 для засобів ламінарії, отриманих шляхом комплексної переробки, в порівнянні з інтактним контролем

Отримані дані свідчать про наявність тиреотропного ефекту для всіх засобів ламінарії, отриманих за розробленою схемою переробки, що підтверджує достовірне збільшення рівня ТГ в порівнянні з контрольною групою. На наведених діаграмах видно, що видалення ОС не заважає терапевтичному ефекту. Слід відзначити, що «Йодоламін+» мав найбільш виражену тиреотропну дію в порівнянні з іншими засобами. Крім того, після видалення ОС «Йодоламін+» мав кращу стабільність при зберіганні.

Згідно з даними літератури, полісахариди ламінарії мають противірусні властивості. Нами було вирішено дослідити противірусну дію олігосахаридів («Оліговір»), отриманих шляхом розробленої схеми переробки ламінарії, у відношенні вірусу грипу та вірусу герпесу. Дослідження проводили на базі вірусологічної лабораторії ДУ «Санітарно-епідеміологічна станція Харківської лінійної ділянки Південної залізниці» під керівництвом зав. лаб., к.м.н., доцента кафедри мікробіології і імунології ХНУ ім. В.Н. Каразіна Коробкової І.В.

Вивчення антивірусної дії засобу «Оліговір» у відношенні прототипного штаму вірусу грипу А-Вікторія проводили класичним вірусологічним методом зараження курячих ембріонів в хоріон-алантоїсну оболонку. Для вивчення і ідентифікації вірусу грипу в алантоїсній рідині, отриманій після розтину курячих ембріонів, використовували метод імуноферментного аналізу. Як препарати порівняння використовували таблетки «Альтабор» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») та сироп «Імунофлазид» (КПФФ «Луганська обласна «Фармація»), а також водорозчинні полісахариди ламінарії (ВРПС) ламінарії, отримані гравіметричним методом. Противірусну активність засобів контролювали візуалізацією стану курячих ембріонів за показниками життєздатності. Досліджувані засоби, крім «Імунофлазиду», не виявили токсичні властивості у відношенні до курячих ембріонів. За вираженістю противірусної дії «Оліговір» перевищував дію ВРПС ламінарії і не поступався препарату порівняння «Альтабор».

Вивчення антигерпетичної дії засобу «Оліговір» проводили класичним вірусологічним методом зараження культури клітин з подальшим переглядом у світловому мікроскопі, у відношенні до вірусу герпесу типу 1/Вірджинія. В результаті проведеної в експерименті реакції нейтралізації вірусу герпесу типу 1 Вірджинія засобом «Оліговір» на перевиваємій клітинній лінії Hela, з нейтралізацією цитопатичної дії вірусу на моношар, було встановлено, що «Оліговір» не токсичний для культури клітин в розведеннях від 1:10 до 1:80; мав противірусну активність відносно прототипу штаму вірусу герпесу типу 1/Вірджинія в розведеннях від 1:10 до 1:40.

Вивчення антибактеріальної активності засобу «Оліговір» проводили методом дифузії в агар на базі лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ Науково-дослідного інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова під керівництвом зав. лаб., канд.біол.н, ст.н.с. Осолодченко Т.П. Зони затримки росту у 17 мм для *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis* свідчили про чутливість мікроорганізмів до «Оліговір». Малочутливою виявилась *Escherichia coli* з зоною затримки росту 15 мм. Абсолютно не чутливими були *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* та грибів *Candida albicans*, що характеризувалось відсутністю зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки.

Таким чином, нами була розроблена схема комплексної переробки сировини сланей ламінарії з одночасним отриманням засобів з різними напрямками терапевтичного застосування – тиреотропний, противірусний та антибактеріальний засоби. Направлена заявка щодо видачі патенту на винахід № а201303144 від 15.03.2013 р. «Спосіб комплексної переробки сланей ламінарії з отриманням засобів з широким спектром терапевтичної дії». Схема комплексної переробки сировини наведена на рис. 17.

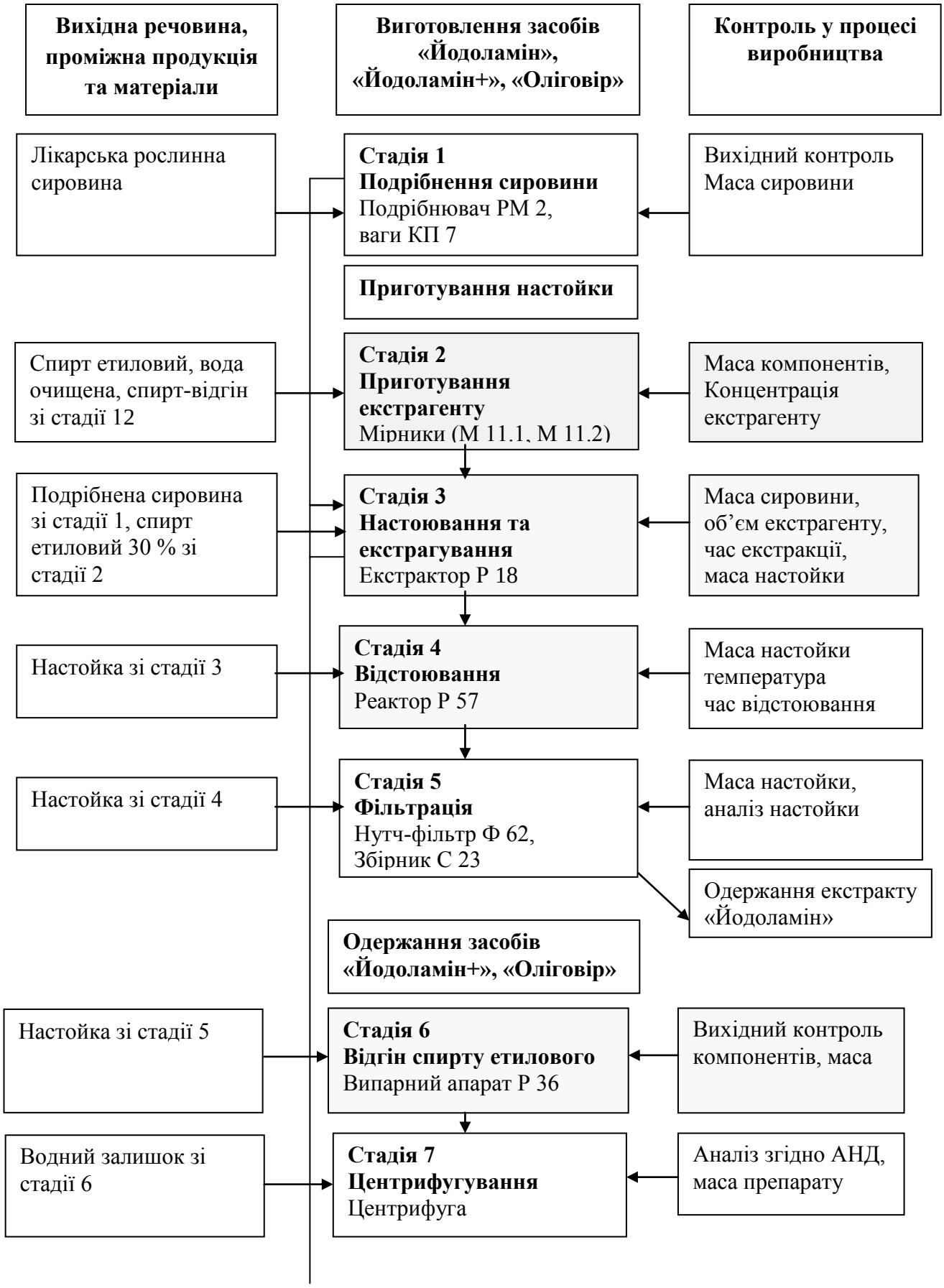
Для засобів ламінарії «Йодоламін», «Йодоламін+» і «Оліговір» були визначені параметри стандартизації. Розроблені методики контролю якості засобів «Йодоламін» і «Йодоламін+» включали визначення таких показників якості, як опис, ідентифікація, вміст етанолу («Йодоламін»), метанол і 2-пропанол («Йодоламін»), сухий залишок, важкі метали, мікробіологічна чистота, кількісне визначення йоду. «Оліговір» контролювали за такими показниками: опис, мікробіологічна чистота, ідентифікація, кількісне визначення.

Для засобу «Йодоламін+» як потенційного лікарського засобу було проведене вивчення специфічної фармакологічної активності на модельній патології.

Дослідження антизобогенного ефекту засобу «Йодоламін+» проводили на моделі мерказолілового гіпотиреозу на щурах з препаратом порівнянні «Йодомарин®100» (Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Німеччина). Тварини були розділені на 4 групи: контрольна група; група, що отримувала мерказоліл; група, що отримувала мерказоліл та «Йодоламін+»; група, що отримувала мерказоліл та «Йодомарин®100». Тривалість експерименту складала 33 доби.

При визначенні концентрації йодовмісних ТГ було встановлено, що вже на 12 день введення мерказолілу концентрація і T_4, і T_3 була статистично достовірно меншою, ніж у інтактних тварин. При цьому співвідношення T_3/T_4, яке відбиває характер дейодування у периферичних тканинах, змінилося з 0,04 до 0,08, а пізніше

– до 0,19 ум. од., що на 375 % перевищує контрольні значення. Ці дані підтверджують коректність експерименту по створенню моделі мерказолілового гіпотиреозу.



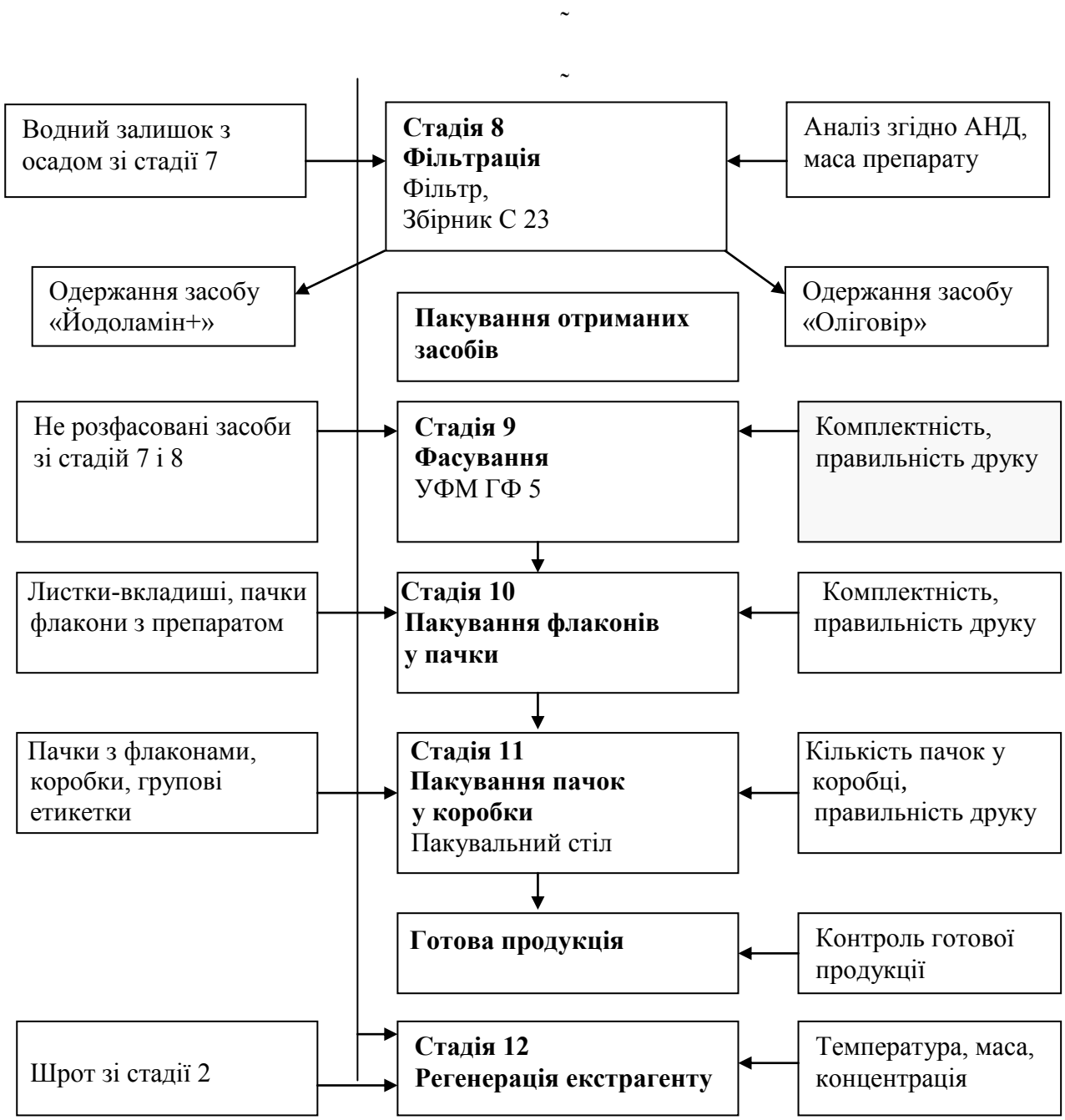


Рис. 17. Блок-схема технологічного процесу комплексної переробки сланей ламінарії з отриманням засобів «Йодоламін», «Йодоламін+» і «Оліговір»

У групі тварин, які отримували мерказоліл і «Йодоламін+» рівень T_4 та T_3 статистично достовірно не відрізнявся від показників у групі тварин, що отримували мерказоліл. Тобто, незважаючи на антизобогенний ефект, «Йодоламін+» не відновив синтез ТГ у залозі, гормонпродукуюча діяльність якої була інгібована мерказолілом. Аналогічні результати отримані й у групі тварин, які отримували мерказоліл і «Йодомарин». Можливо, у випадку відміни тиреостатика «Йодоламін+» сприяв би більш ранньому відновленню гормонпродукуючої функції ЩЗ.

Для розуміння впливу засобу «Йодоламін+» на функціональну активність тироцитів було проведене дослідження його впливу на морфологічний стан ЩЗ

щурів з експериментальним гіпотиреозом. Дослідження проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом с.н.с. ЦНДЛ НФаУ Ларьяновської Ю.Б.

Отримані морфологічні та морфометричні дані дозволяють зробити наступні узагальнення:

- у щурів через три дні після припинення введення мерказолілу, спостерігали морфологічну картину тиреоїдної трансформації ЩЗ, яка відповідала гіпофункціональному стану, ускладненому проявами гіперпластичної проліферації (зобогенний ефект).
- «Йодоламін+» та препарат порівняння «Йодомарин®100» мали коригуючий вплив на структурні перебудови ЩЗ щурів з мерказоліловим гіпотиреозом. Під впливом «Йодоламін+» та «Йодомарину®100» підвищується функціональна активність ЩЗ. Зовнішній діаметр фолікулів вірогідно зменшено порівняно з контрольною патологією, висота фолікулярних тироцитів збільшена.
- за ефектом коригуючого впливу на структуру та функцію ЩЗ «Йодоламін+» не поступається препарату порівняння «Йодомарину®100».

Розділ 5. Формулювання можливостей та напрямків застосування лікарської рослинної сировини при захворюваннях щитоподібної залози (на основі проведених експериментальних досліджень).

Для розуміння можливостей профілактичного і лікувального застосування йодовмісної ЛРС важливим є визначення залежності «структура-активність», тобто які БАР рослини відповідають за наявність тиреотропної дії. Спираючись на проведені експериментальні дослідження з визначення класів таких хімічних сполук встановлено, що сполуки з тиреотропною дією відносяться до різних груп БАР. Безумовно, основною групою речовин, що регулюють діяльність ЩЗ, є сполуки йоду. За переважним вмістом того чи іншого класу сполук йоду, йодовмісні рослини можна умовно поділити на ЛРС, що містить неорганічні сполуки йоду (йодиди, йодати калію і натрію) та ЛРС, що містить органічні сполуки йоду (монойодтирозин, дийодтирозин, йодовані похідні вуглеводнів тощо). Йодовмісні сполуки, представлені в рослинах, мають різні механізми тиреотропної дії, розуміння яких є важливим при застосуванні ЛРС для профілактики або лікування захворювань ЩЗ.

З метою визначення наявності та залежності тиреотропної дії від вмісту йодовмісних сполук в ЛРС та засобах на її основі нами був проведений регресійний аналіз з використанням комп’ютерної програми BUILD QSAR. Для встановлення кореляцій інформативного дескриптора – показника хімічного складу (йоду), з рівнем ТГ, тобто створення надійної QSAR-моделі для різнорідної вибірки рослин: дроку красильного, вовконогу європейського, фейхоа, цетрарії ісландської, ряски малої, фукусу пухирчатого, ламінарії японської, нетреби звичайної), що дозволить прогнозувати тиреотропну активність в цьому ряду.

Побудову моделей, що зв'язують тиреотропну активність та вміст йоду здійснювали з використанням методу Генетичного Алгоритму методом Множинної Лінійної Регресії (MLR). В якості залежної змінної використовували рівень T_3 та T_4 (Y_1 та Y_2 відповідно) в залежності від дози в рідких та твердих формах і незалежної змінної – вмісту йоду (X_1) (рис. 18-19). Одержані моделі для підтвердження

прогнозуючої здатності аналізувалися за величиною коефіцієнта Фішера (F), статистичній значущості (p) методом ковзаючого контролю "leave-one-out".

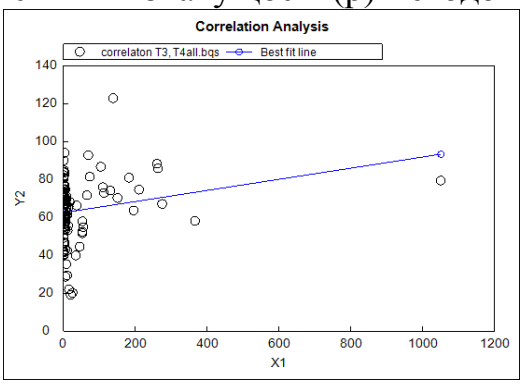


Рис. 18. Залежність рівня T_4 від вмісту йоду

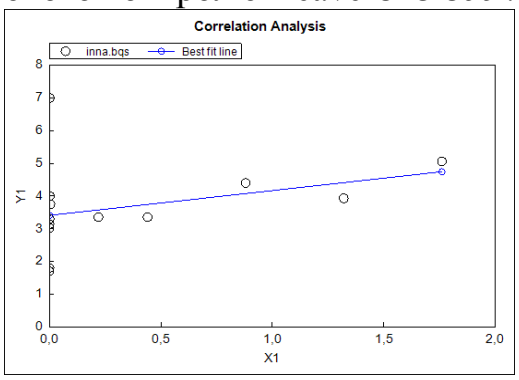


Рис. 19. Залежність рівня T_3 від вмісту йоду

В результаті проведених досліджень одержані декілька однопараметричних QSAR-моделей для рідких форм і твердих форм, проте кореляція між кількісним вмістом йоду і вираженістю тиреотропної дії була досить невисокою. Статистично значущими можна вважати залежність для зразків фейхоа, ряски малої, ламінарії. Проведені кореляційні дослідження підтверджують, що тиреотропна дія цієї ЛРС обумовлена переважним вмістом неорганічних йодидів. Дія інших досліджуваних видів ЛРС напряму не залежить від вмісту йоду.

На основі проведених експериментальних досліджень можна запропонувати основні напрямки застосування йодовмісної ЛРС:

- Йодовмісні рослини, які містять йод переважно у формі йодидів, рекомендується застосовувати для профілактики і лікування ЙДЗ (бурі водорості, фейхоа), що підтверджується власними фармакологічними дослідженнями тиреотропної дії даних видів ЛРС на тваринах, її здатності стимулювати функціональну активність ЩЗ щурів за рахунок постачання в організм неорганічних йодидів, що беруть участь у синтезі ТГ.
- Поєднання у лікарських рослинах йодидів та органічного йоду у формі дийодтирозину було б доречним при проведенні лікування зобної ендемії, в тому числі і вузлового зоба (бурі водорості, цетрарія ісландська). Спираючись на експериментальні дані визначення наявності та вмісту тирозину та його йодованих похідних (монойодтирозин та дийодтирозин) у сланях ламінарії та результати проведених поглиблених фармакологічних досліджень можна рекомендувати дану сировину як дієвий засіб профілактики і лікування даних груп захворювань ЩЗ.
- Важливим моментом при застосуванні йодовмісної ЛРС є чітке дотримання відповідних доз йоду. Відомо, що при лікуванні дифузного токсичного зобу йодовмісні рослини рекомендують призначати тільки в початковій фазі лікування протягом 10-14 днів з метою пригнічення гормонального синтезу. Цей факт підтверджується і нашими дослідженнями з вивчення кореляційних співвідношень вмісту сполук йоду в сировині і вираженістю тиреотропної дії. Тобто при передозуванні йодовмісних сполук можна прогнозувати пригнічення функції ЩЗ.

- При лікуванні раку ЩЗ ефективними може виявитись ЛРС, яка діє не на тироцити (клітини ЩЗ), а на клітини імунної системи, наявні в залозі і відповідальні за процеси нагляду і тканинної регуляції (нетреба звичайна, ряска мала). Ймовірно, йод у складі цих рослин відіграє роль провідника, доводить імунорегулюючі речовини до місця дії – до ЩЗ. На підтвердження такої думки можна навести результати експериментальних фармакологічних даних з вивчення тиреотропної дії нетреби звичайної. На моделі гіпотиреозу у щурів було встановлено, що нетреба мала інший механізм тиреотропної дії, відмінний від механізму йодидів. При вивченні кореляційних співвідношень також не був встановлений взаємозв'язок між йодовмісними сполуками нетреби і вираженістю тиреотропної дії.
- Рекомендованими показаннями для дроку красильного можуть бути первинний гіпотиреоз, мікседема, ендемічний зоб, що виникає при дефіциті йоду, і спорадичний зоб. Такі рекомендації мають раціональний характер і підтверджуються фармакологічними дослідженнями, за результатами яких встановлена тиреоїдстимулюючі дія рослини.
- Вовконіг європейський може бути перспективним як засіб нормалізації підвищеної функцію ЩЗ (в експерименті на щурах субстанції вовконогу пригнічували функцію ЩЗ шляхом зниження рівня ТГ), як симптоматичний засіб, що усуває негативні прояви з боку ЦНС (підвищена збудливість, безсоння) та кардіологічні (підвищений тиск, тахіаритмія), адже при дослідженнях на тваринах було відмічено, що тварини, які отримували екстракти вовконогу були більш спокійними, що виражалось в нормалізації стану і поведінки тварин.

При дослідженні тиреотропної дії рослинних субстанцій нами були встановлені відмінності у її вираженості в залежності від екстрагенту, а також виду сировини, що використовували для отримання рідких форм. Так, аналізуючи експериментальні дані визначення тиреотропної дії водних екстрактів встановлено, що екстракти всіх видів сировини мали вплив на функціональну активність ЩЗ. Тиреоїдстимулююча дія встановлена для водних екстрактів ламінарії, фукусу, цетрарії, ряски, листя і плодів фейхоа. На користь застосування водних екстрактів даних ЛР слід зазначити, що більш виражений тиреоїдстимулюючий ефект спостерігався при застосуванні менших доз. При збільшенні дози підвищення тиреоїстимулюючого ефекту не відбувалось, а, іноді, вираженість його зменшувалась, що наглядно проілюстровано для водних екстрактів цетрарії, ряски, листя фейхоа.

Для водних екстрактів дроку і вовконогу встановлена дещо інша тенденція. При застосуванні менших доз спостерігалась тиреостатична дія, а при збільшенні дози – тиреоїдстимулююча дія. Визначено, що в умовах нормального вмісту крові експериментальних тварин ТГ, водні екстракти впливали на конверсію T_4 у T_3, що, напевно, пов'язано з пригніченням дейодування ТГ і є реакцією на інтоксикацію організму надлишком гормонів ЩЗ.

При дослідженні тиретропної дії 30 % настойок з ЛРС встановлені деякі відмінності, в порівнянні з водними екстрактами з ЛРС. Підвищення рівня T_3 для більшості ЛРС було меншим, ніж при застосуванні водних екстрактів, що

підтверджує той факт, що основний вміст йодидів більше екстрагується водою, ніж спирто-водними сумішами. Проте при застосуванні 30 % настойки фукусу експериментальні дані T_3 були практично в два рази вищими, ніж при використанні водного екстракту. Для 30 % настойки вовконогу встановлена тиреостатичні дія. Для 30 % настойки дроку, навпаки, більш виражена тиреоїдстимулюючі дія, в порівнянні з водним екстрактом.

Відрізняються і дані T_4 при використанні 30 % настойок. Так, для 30 % настойки фукусу рівень T_4 був 60-70 нмоль/л, що значно вище в порівнянні з водним екстрактом (20-30 нмоль/л).

При дослідженні тиретропної дії 50 % настойок з ЛРС встановлено для ламінарії зростання рівня T_3 і T_4 в крові експериментальних тварин у 1,5-2 рази, цетрарії, плодів і листя фейхоа.

Зміну тиреоїдстимулючого ефекту у бік посилення можна пояснити більшим вмістом органічних сполук йоду, в першу чергу дийодтирозину, у 50 % настойках ламінарії і цетрарії. 50 % настойки плодів і листя фейхоа посиленням ефекту, напевно, обумовлені вмістом флавоноїдів, що впливають на функції ЩЗ.

Аналізуючи отримані експериментальні дані і літературні відомості щодо селену, можна зробити висновок, що тиретропний ефект може мати різні механізми впливу на ЩЗ.

Крім селену, відомі й інші мікро- та мікроелементи, що забезпечують нормалізацію функцій ЩЗ, що, в свою чергу, потенціюють ефективність утилізації йоду тканинами. Фізіологічна роль цих мікроелементів полягає в забезпеченні функціональної активності металозалежних ферментів людини – супероксиддисмутаз, тиреозиназ, дофамінгідрооксилаз, оксидоредуктаз. Se, Co, Mo, Zn, Cu, Mn, що є кофакторами цих ферментів, забезпечують специфічність їх реакцій і, як наслідок, нормалізують функціональну активність гормонів ЩЗ. При дефіциті в раціоні харчування супутніх мікроелементів йоду розвиваються, як правило, порушення в системі гормональної регуляції йодного обміну.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне і експериментальне вирішення наукової проблеми обґрунтування стандартизації методологічних підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для профілактики і лікування основних типів порушень функцій ЩЗ, визначення можливостей та формулювання принципів застосування лікарських рослин при захворюваннях ЩЗ.

1. На основі наукових відомостей щодо механізмів дії тиреотропних засобів та впливу груп рослинних БАР на ланцюги патологічного процесу при захворюваннях ЩЗ теоретично обґрунтовані алгоритми цілеспрямованого пошуку об’єктів рослинного походження для профілактики та лікування груп захворювань ЩЗ.
2. Проведено експериментальні дослідження зі стандартизації для досліджуваних видів ЛРС. На основі отриманих експериментальних даних розроблена нормативна документація: монографії «Ламінарії слані» (ДФУ 1.4), «Бурі

водорості» (ДФУ 1.3), «Цетрарії слані» (проект), інформаційні листи про нововведення в галузі охорони здоров'я.

3. Визначено вміст основних діючих груп БАР досліджуваної ЛРС. При цьому розроблено методику визначення тропанових алкалоїдів у траві нетреби звичайної. Методом ГХ/МС досліджені ліпофільні сполуки ЛРС. Визначено вміст мінеральних речовин, що відіграють ключову роль при профілактиці та лікуванні захворювань ЩЗ. Високий вміст селену відзначено в сланях ламінарії (0,81 мг/кг), листеці ряски (0,72 мг/кг) та свіжих плодах фейхоа (0,31 мг/кг). Найбільший вміст цинку встановлений у сланях цетрарії та траві вовконогу, феруму, купруму і маргану – в листеці ряски, сланях ламінарії і фукусу, магнію – в листеці ряски, сланях фукусу, траві вовконогу, кальцію – в листеці ряски, плодах фейхоа, сланях ламінарії і фукусу.
4. Проведено порівняльне визначення йодовмісних сполук у ЛРС титриметричним та вольтамперометричним методами. Найбільший вміст загального йоду, визначений обома методами, був у представників бурих водоростей – ламінарії та фукусі, а також в листеці ряски малої. Методом ГХ/МС в сланях ламінарії встановлений вміст галогеналканів. Розроблено методику одночасного визначення тирозину та його йодованих похідних методом ВЕРХ у сланях ламінарії та визначено її валідаційні характеристики. Визначено, що вміст тирозину, монойодтирозину та дийодтирозину у сланях ламінарії становить 60,1, 8,3 та 1,7 *ppm* відповідно, в інших об'єктах ці сполуки не виявлені.
5. Для визначення впливу БАР на функції ЩЗ були отримані водні екстракти, 30 % і 50 % настойки з ЛРС сланей ламінарії, фукусу пухирчатого, цетрарії ісландської, листеця ряски малої, трави вовконогу європейського, нетреби звичайної, дроку красильного, листя і плодів фейхоа. Для отриманих субстанцій визначено вміст основних макро- ті мікроелементів. Співвідношення йод:селен у зразках фукусу ті ряски складало 1:4(5), що може обумовлювати схожий механізм впливу на ЩЗ. Для ламінарії співвідношення йод:селен мало інший характер і складало 18(19):1. Переважну тиреоїдстимулюючу дію мали зразки з ЛРС ламінарії, фукусу пухирчатого, цетрарії ісландської, ряски малої, дроку красильного, листя та плодів фейхоа. Переважну тиреостатичну дію мали зразки з ЛРС вовконогу європейського.
6. Обґрунтовано склад та розроблено промислову технологію і блок-схему технологічного процесу виробництва капсул «Тиреофіт». Розроблені параметри стандартизації вихідної сировини, напівпродуктів та капсул. Фармакологічними дослідженнями капсул підтверджена правильність фармацевтичної розробки. Відмічався тиреоїдстимулючий ефект, що проявлявся у достовірному підвищенні рівня гормонів T_3 і T_4 (39 % та 15 % відповідно) в сироватці крові щурів у порівнянні з контрольною групою.
7. Експериментально обґрунтовано спосіб комплексної переробки сланей ламінарії з отриманням оригінальних рослинних засобів з різним спектром терапевтичної дії – засоби тиреотропної дії «Йодоламін» і «Йодоламін+» та противірусної дії «Оліговір». Визначені параметри стандартизації та розроблені методики контролю якості отриманих засобів.

8. Проведені поглиблені фармакологічні дослідження антизобогенного ефекту «Йодоламін+» на модельній патології і встановлена тиреоїдстимулююча дія, що підтверджено морфологічними і морфометричними дослідженнями. «Йодоламін+» включено до плану розробок ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» м. Житомир.
9. Експериментально встановлено противірусну активність засобу «Оліговір» у відношенні до вірусів грипу А/Вікторія та герпесу типу 1/Вірджинія та антибактеріальну – у відношенні до Staphylococcus aureus та Bacillus subtilis.
10. За узагальненими результатами проведених експериментальних досліджень підтверджено коректність запропонованого алгоритму та визначено особливості впливу на патологічні процеси у ЩЗ, а також перспективи впровадження та застосування лікарських рослин та засобів на їх основі для профілактики і лікування захворюваннях ЩЗ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті та патенти

1. Розробка методів аналізу фенольних сполук в рослинній сировині / І. М. Владимирова, Н. Б. Бурд, О. А. Васильєва, Л. І. Вишневська, В. А. Георгіянц // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2009. – Т. 3, вип. 18. – С. 540–545. *(Особистий внесок – планування досліджень, участь у виконанні, аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).*
2. Владимирова І. М. Аналітичний огляд сучасних тиреотропних препаратів / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 90–93. *(Особистий внесок – участь в аналізі та узагальненні даних, написання статті).*
3. Владимирова І. М. Вивчення макро– та мікроскопічних ознак слані Fucus vesicolosus L. / І. М. Владимирова, Л. М. Сіра, В. А. Георгіянц // Фітотерапія часопис. – 2010. – № 2. – С. 64–67. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень,участь в аналізі результатів, написання статті).*
4. Владимирова І. М. Визначення кількісного вмісту йоду в сировині та субстанції ламінарії методом інверсійної вольтамперометрії / І. М. Владимирова, О. П. Кісіль // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 38–41. *(Особистий внесок – планування досліджень, участь у виконанні, аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).*
5. Владимирова І. М. Визначення технологічних та мікробіологічних показників субстанцій та готової лікарської форми добавки дієтичної «Тиреофіт» / І. М. Владимирова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 1. – С. 22–25.
6. Владимирова І. М. Вольтамперометричне визначення вмісту йоду в надземній частині нетреби звичайної / І. М. Владимирова, Л. І. Філіпович // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 73–76. *(Особистий внесок – планування досліджень, участь у виконанні, аналізі та узагальненні експериментальних даних, написанні статті).*

7. Владимирова І. М. Морфолого–анатомічна стандартизація слані ламінарії / І. М. Владимирова, Л. М. Сіра // Вісник фармації. – 2010. – № 2 (62). – С. 49–52. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень,участь в аналізі результатів написання статті).*
8. До введення до Державної Фармакопеї України монографії «Бурі водорості» / А. Г. Котов, І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, Л. М. Сіра // Фармаком. – 2010. – № 2. – С. 14–20. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень,участь в аналізі результатів, написанні статті).*
9. Аналіз і фармакопейна стандартизація сировини – ламінарії слані / І. М. Владимирова, Є. Є. Котова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5 (19). – С. 4–8. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написанні статті)*
10. Владимирова І. М. Дослідження тиреотропної дії субстанцій ламінарії / І. М. Владимирова, В. М. Кравченко, В. А. Георгіянц // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 67–69. *(Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі результатів, написанні статті).*
11. Владимирова І. М. Ламінарії слані, обґрунтування вибору для фармакопейної стандартизації / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 4 (18). – С. 24–29. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень,участь в аналізі результатів, написанні статті).*
12. Дослідження антибактеріальних властивостей субстанцій ламінарії / І. М. Владимирова, Д. Л. Волянський, Т. Л. Клиса, Т. П. Ослодченко, Л. Г. Штикер, Б. І. Гушилик, Я. Ю. Парусова // Аннали Мечниковського Інституту. – 2011. – № 3. – С. 23–26. *(Особистий внесок – планування досліджень, участь в аналізі результатів, написанні статті).*
13. Владимирова І. М. Визначення тропанових алкалоїдів у траві нетреби звичайної / І. М. Владимирова // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4 (24). – С. 84–86.
14. Владимирова І. М. Компонентний склад ліпофільної фракції з трави Xanthium strumarium L. / І. М. Владимирова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – Т.4, вип. 21. – С. 223–229.
15. Владимирова І. М. Розробка промислової технології одержання капсул «Тиреофіт» / І. М. Владимирова // Фармацевтичний журнал. – 2012. – № 6. – С. 55–60.
16. Владимирова І.М. Дослідження кількісного вмісту йодовмісних сполук лікарських рослин, що мають тиреотропну дію / І. М. Владимирова // Фармацевтичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 86–90.
17. Сіра Л. М. Вивчення макро– та мікроскопічних ознак суцвіть і суплідь Xanthium strumarium L. / Л. М. Сіра, І. М. Владимирова // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 2. – С. 84–86. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).*

18. Сіра Л. М. Морфолого–анатомічне вивчення талому Cetraria islandica (L.) Ach. / Л. М. Сіра, І. М. Владимирова // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 3. – С. 60–62. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).*
19. Сіра Л. М. Стандартизація трави Xanthium strumarium L. за морфолого–анатомічними ознаками / Л. М. Сіра, І. М. Владимирова // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3 (23). – С. 39–45. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).*
20. Владимирова И. Н. Биологически активные соединения Lemna minor S.F.Gray / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Химико–фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 27, № 11. – С. 29-31. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).*
21. Владимирова И. Н. Липофильные вещества Genista tinctoria L. / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Химия природных соединений. – 2013. – № 1. – С. 81–82. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написанні статті).*
22. Владимирова И. Н. Масс–спектрометрическое определение биологически активных соединений зюзника европейского / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Научные Ведомости БелГУ. – 2013. – № 25 (168), Вып. 24. – С. 213-216. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).*
23. Владимирова И. Н. Экстрактивные вещества Cetraria islandica L. / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Химия природных соединений. – 2013. – № 2. – С. 293–294. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написанні статті).*
24. Владимирова І. М. Мікроскопічне дослідження листя фейхоа / І. М. Владимирова, Л. М. Сіра // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 2. – С. 52–55. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).*
25. Владимирова І. М. Морфолого–анатомічне дослідження плодів фейхоа / І. М. Владимирова, Л. М. Сіра // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 3. – С. 76-78. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написання статті).*
26. Владимирова І. М. Фармакопейна стандартизація сировини – цетрарії ісландської слані / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, А. Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 1 (27). – С. 10–13. *(Особистий внесок – планування та виконання досліджень, участь в аналізі результатів, написанні статті).*
27. Георгиянц В. А. Есть вещи, сила которых в их содержании, или составляющие компоненты БАД / В. А. Георгиянц, И. Н. Владимирова, А. Ю. Владимиров // БАД эксперт. – 2009. – № 1. – С. 7–12. *(Особистий внесок – участь в аналізі та узагальненні теоретичних даних, написання статті).*
28. Георгиянц В. А. Рынок БАД: опыт мировых лидеров и слабые звенья в системе государственного регулирования в Украине / В. А. Георгиянц, И. Н.

Владимирова // Провизор. – 2009. – № 7. – С. 4–8. *(Особистий внесок – участь в аналізі та узагальненні теоретичних даних, написання статті).*

29. Патент на корисну модель № 54280 Україна, МПК A23L1/29, A61K36/31. Біологічно активна добавка «Тиреофіт» / Владимирова І. М., Демьохін В. Б., Доровський О. В., Георгіянц В. А. (Україна). – № u 2010 02278; заявл. 01.03.2010; опубл. 10.11.2010, Бюл. № 21. *(Особистий внесок – проведення патентного пошуку, розробка складу та технології одержання засобу, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).*
30. Патент на корисну модель № 77225 Україна, МПК (2013.01) G01J3/30 (2006/01) G01N21/00 A61K 36/28 (2006/01). Екстракційно–фотометричний спосіб визначення тропанових алкалоїдів у траві нетреби звичайної / Владимирова І. М., Георгіянц В. А., Прокопенко Ю. С., Міщенко В. А. (Україна). – № u 2012 07086; заявл. 12.06.2012; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3. *(Особистий внесок – участь у проведенні патентного пошуку, розробці аналітичної методики, підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту).*

Інформаційні листи:

31. Науково–практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації трави нетреби звичайної: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 179–2012 / В. А. Георгіянц, І. М. Владимирова, Л. М. Сіра, С. М. Бородай. – Київ, 2012. – Вип. 32. – 9 с.
32. Науково–практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації ряски малої: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 17–2013 / В. А. Георгіянц, І. М. Владимирова, Л. М. Сіра. – Київ, 2013. – Вип. 10. – 8 с.
33. Науково–практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації листя фейхоа: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 178–2013/ І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, Л. М. Сіра – Київ, 2013. – Вип. 31. – 5 с.
34. Науково–практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації плодів фейхоа свіжих: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 179–2013 / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, Л. М. Сіра. – Київ, 2013. – Вип. 32. – 6 с.
35. Науково–практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації трави вовконогу європейського: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 180–2013 / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц. – Київ, 2013. – Вип. – 33. – 5 с.
36. Науково–практичне обґрунтування розробки параметрів стандартизації трави дроку красильного: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 177–2013 / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц. – Київ, 2013. – Вип. – 30. – 5 с.

Технічні умови

37. Технічні умови ТУ У 15.8–31062507–028:2010 від 09.06.2010 р. «Добавки дієтичні. Захист щитоподібної залози» / В. А. Георгіянц, І. М. Владимирова, Д. М. Дьяконов.

Тези доповідей

38. Владимирова И. Н. Функциональная недостаточность щитовидной железы: новые подходы к профилактике и лечению / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Шымкент, 2009. – Т. 2. – С. 290–293.
39. Georgiyants V. A. New approaches to the standardization of raw material in accordance with requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine / V. A. Georgiyants, I. N. Vladymyrova, U. S. Prokopenko // Abstract Book, The 13th International Congress Phytopharm 2009 (Bonn, Gernany, 29–31 July 2009). – P. 68.
40. Vladymyrova I. N. Pre–conditions of development of express–method for analysis of raw material of Laminaria with the purpose of prevention of counterfeit of products / I. N. Vladymyrova, V. A. Georgiyants // Programme and Abstracts 42nd IUPAC Congress (SECC, Glasgow, Scotland, UK, 2–7 August 2009). – P. 107_015.
41. Владимирова И. Н. Актуальность гармонизации нормативных документов по стандартизации лекарственного растительного сырья / И. Н. Владимирова, Ю. С. Прокопенко, А. Ю. Владимиров // Материалы IV научной конференции молодых ученых–медиков, 25–26 февраля 2010 г.. – Курск, 2010. – Т.1. – С. 224–226.
42. Владимирова И. Н. Аспекты применения бурых водорослей в терапии йододефицитных заболеваний / И. Н. Владимирова // Современные проблемы фитотерапии и этнического травничества : материалы 2–го Междунар. съезда фитотерапевтов и травников, 11–12 сент. 2010 г., Москва. – М. : Институт фитотерапии, 2010. – С. 35–39.
43. Владимирова И. Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование использования растительного сырья для профилактики и лечения йододефицитных заболеваний / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Научные основы создания лекарственных средств : материалы докладов X науч.–практ. семинара, 24–26 мая 2010 г., Гурзуф. – Гурзуф, 2010. – С. 33–44.
44. Владимирова И. Н. Фармакологическая роль минеральных веществ Xanthium strumarium L. при заболеваниях щитовидной железы / И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц // Материалы 65–й региональной конференции по фармации и фармакологи, 18–22 января 2010 г. / Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Пятигорск, 2010. – С. 436–437.
45. Владимирова І. М. Обґрунтування застосування фейхоа при захворюваннях щитоподібної залози / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц // Молодь – медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених,

присвяч. 200–річчю з дня народж. М. І. Пирогова, 22–23 квіт. 2010 р. : тези доп. – Одеса : Одес. держ. мед. ун.–т, 2010. – С. 91.

46. Владимирова І. М. Перспективи використання Genista tinctoria L. при гіпотиреозі / І. М. Владимирова // Матеріали VII Міжнар. мед.-фармац. конф. студ. і молодих вчених (84-й щорічний науковий форум), м. Чернівці, 8-9 квіт. 2010 р. – Чернівці, 2010. – С. 39.
47. Владимирова І. М. Титриметричне визначення йоду в представниках бурих водоростей / І. М. Владимирова // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М–во охорони здоров'я України, Нац. Фармац. Ун–т: ред. кол. В. П. Черних (голова) та ін.; уклад.: Н.А. Третьякова та ін. – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 230.
48. Creation of combined plant drugs / I. N. Vladimirova, S. V. Garnaya, A. Yu. Vladimirov, N. B. Burd, O. A. Vasilyeva // Abstract Book, The 14th International Congress Phytopharm 2010, St. Petersburg, Russia, 1–3 July 2010. – St. Petersburg, 2010. – P. 115.
49. Vladymyrova I. N. Using the plants, containing iodine, in treatment of hypothyroidism / I. N. Vladymyrova, V. A. Georgiyants // Abstract Book, The 14th International Congress Phytopharm 2010, St. Petersburg, Russia, 1–3 July 2010. – St. Petersburg, 2010. – P. 114.
50. Владимирова І. М. Перманганатометричне визначення поліфенольних сполук добавки дієтичної «Тиреофіт» / І. М. Владимирова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : тез. доп. всеукр. наук.– практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квіт. 2011 р. – Х. : вид–во НФаУ, 2011. – С. 46.
51. Владимирова І. М. Розробка числових показників сланей ламінарії / І. М. Владимирова // Працюємо, творимо, презентуємо : тез. доп. 80-ої ювілейної наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених за участю міжнар. спец., м. Івано-Франківськ, 7–8 квіт. 2011 р. – Івано-Франківськ, 2011. – С. 195.
52. Владимирова І. М. Визначення кількісного вмісту йоду в рідких лікарських формах ламінарії / І. М. Владимирова // Хімія природних сполук : III Всеукр. наук.–практ. конф., м. Тернопіль, 30–31 жовт. 2012 р. – Тернопіль, 2012. – С. 105–106.
53. Владимирова І. М. «Тиреофіт» – природне джерело органічного йоду для здоров'я щитоподібної залози / І. М. Владимирова, В. Б. Демьохін // Нетрадиційні методи лікування з позицій доказової медицини. Фітотерапія. Часопис – 10 років : матеріали наукового симпозіуму, 15–16 берез. 2012 р., м. Київ. – К., 2012. – С. 20.
54. Владимирова І. М. «Тиреофіт» як засіб профілактики захворювань щитоподібної залози / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, В. М. Кравченко // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали XXX всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 трав. 2013 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2013. – С. 23.

55. Владимирова І. М. Експериментальне дослідження тиреотропної дії цетрарії ісландської / І. М. Владимирова, В. М. Кравченко, В. А. Георгіянц // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань : матеріали І Міжнар. наук.–практ. конф., 11–12 квіт. 2013 р. – Х. : Вид–во «ЕСЕН», 2013. – С. 46.
56. Владимирова І. М. Пошук субстанцій рослинного походження з тиреотропною активністю / І. М. Владимирова, В. А. Георгіянц, В. М. Кравченко // Клінічна фармація: 20 років в Україні : матеріали Національного конгресу, Харків, 21–22 берез. 2013 р. / М–во охорони здоров'я України; М–во освіти і науки України; НАН України та ін. – Х., 2013. – С. 42.
57. Владимирова І. М. Розробка числових показників плодів і листя Feijoa sellowiana (O.Berg) / І. М. Владимирова // «Хист». – 2013. – Вип. 15. – С. 335.

АНОТАЦІЯ

Владимирова І.М. Стандартизація підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань щитоподібної залози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2014.

З метою стандартизації підходів до цілеспрямованого пошуку лікарських рослин та розроблених на їх основі лікарських засобів для профілактики і лікування захворювань ЩЗ розроблені алгоритми цілеспрямованого пошуку об'єктів рослинного походження для профілактики та лікування груп захворювань ЩЗ. Вперше на основі проведених експериментальних досліджень запропоновано можливості та принципи застосування ЛР при захворюваннях ЩЗ та встановлені кореляційні співвідношення «структура-активність» між вмістом йодовмісних сполук та рівнем тиреоїдних гормонів.

Вперше проведено систематизовані порівняльні дослідження вмісту органічних і неорганічних сполук йоду у сланях ламінарії. Розроблено методику кількісного визначення органічних йодовмісних сполук методом ВЕРХ в сланях ламінарії і визначено її валідаційні характеристики.

Вперше теоретично обґрунтовано, сформульовано та експериментально підтверджено спосіб комплексної переробки сировини сланей ламінарії з отриманням засобів тиреотропної дії «Йодоламін» і «Йодоламін+» і противірусної дії «Оліговір». Названі перспективні рослинні засоби включено до плану розробок ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» м. Житомир.

Розроблено монографії ДФУ 1.3 «Бурі водорості», ДФУ 1.4 «Ламінарії слані», проект монографії ДФУ «Цетрарія ісландська»; інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я.

Розроблена в результаті досліджень добавка дієтична «Тиреофіт» впроваджена у промислове виробництво в умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» м. Харків.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, біологічно активні речовини, йодовмісні сполуки, стандартизація, тиреотропні засоби.

АННОТАЦИЯ

Владимирова И.Н. Стандартизация подходов к целенаправленному поиску лекарственных средств растительного происхождения для лечения заболеваний щитовидной железы. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2014.

С целью стандартизации подходов к целенаправленному поиску лекарственных растений и разработанных на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний ЩЖ разработаны алгоритмы целенаправленного поиска объектов растительного происхождения для профилактики и лечения групп заболеваний ЩЖ. Впервые на основе проведенных экспериментальных исследований предложены направления применения ЛРС при заболеваниях ЩЖ и установлены корреляционные соотношения «структура-активность» между содержанием соединений йода и уровнем тиреоидных гормонов.

Впервые экспериментально определено количественное содержание основных групп БАВ в сырье (флавоноиды, полисахариды, алкалоиды, органические кислоты, макро- и микроэлементы), при этом разработана методика определения тропановых алкалоидов в траве дурнишника обыкновенного. Новизна исследований подтверждена патентом Украины на полезную модель № 77225 «Экстракционно-фотометрический метод определения тропанових алкалоидов в траве дурнишника обыкновенного». Впервые проведены систематизированы сравнительные исследования содержания органических и неорганических соединений йода в слоевищах ламинарии. Разработана методика количественного определения тирозина и его йодированных производных методом ВЭЖХ в слоеаищах ламинарии и определены ее валидационные характеристики. Проведено сравнительное определение содержания общего йода в слоевищах ламинарии, фукуса пузырчатого, аскофилума узловатого, цетрарии исландской, траве дурнишника обыкновенного, зюзника европейского, дрока красильного, листьях и плодах фейхоа титриметрическим и вольтамперометническим методами.

Разработаны монографии ГФУ 1.3 «Бурые водоросли», ГФУ 1.4 «Ламинарии слоевища», проект монографии «Цетрария исландская»; информационные письма о нововведениях в системе здравоохранения № 179-2012 «Научно-практическое обоснование разработки параметров стандартизации травы дурнишника обыкновенного», № 17-2013 «Научно-практическое обоснование разработки параметров стандартизации ряски малой», № 180-2013 «Научно-практическое обоснование разработки параметров стандартизации травы зюзника европейского», № 177-2013 «Научно-практическое обоснование разработки параметров стандартизации травы дрока красильного», № 178-2013 «Научно-практическое обоснование разработки параметров стандартизации листьев фейхоа», № 179-2013

«Научно-практическое обоснование разработки параметров стандартизации плодов фейхоа свежих».

Проведены скрининговые и углубленные фармакологические исследования тиреотропных свойств растительных субстанций, полученных из исследуемых видов ЛРС. Установлены предполагаемые механизмы тиреотропного действия, обусловленные различными классами йодсодержащих соединений на примере субстанций ламинарии и дурнишника.

Впервые теоретически обоснован, сформулирован и экспериментальн подтвержден способ комплексной переработки слоевищ ламинарии. Результатом экспериментальных исследований стала разработка оригинальных растительных средств тиреоидстимулирующего действия «Йодоламин» и «Йодоламин+» и противовирусного действия «Олиговир». Направлена заявка о выдаче патента на изобретение № а201303144 от 15.03.2013 г. «Способ комплексной переработки слоевищ ламинарии с получением средств с широким спектром терапевтического действия». Способ комплексной переработки слоевищ ламинарии, разработанный в результате исследований, апробирован в промышленных условиях ООО «ДКП «Фармацевтическая фабрика» г. Житомир. Методы контроля качества для средств «Йодоламин», «Йодоламин+» и «Олиговир», разработанные в результате исследований, внедрены в практическую работу лаборатории по контролю качества лекарственных средств ООО «ДКП «Фармацевтическая фабрика».

Разработана в результате исследований добавка диетическая «Тиреофит» на основе сухих экстрактов из слоевищ ламинарии, травы дурнишника обыкновенного и корневищ с корнями синюхи голубой внедрена в промышленное производство в условиях ООО «Опытный завод «ГНЦЛС» по заказу ООО «Фармацевтическая фирма «Вертекс» г. Харьков (заключение государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы МОЗ Украины № 05.03.02-04/48929 от 15.07.2010 г.). Состав добавки диетической защищен патентом Украины на полезную модель № 54280 «Биологически активная добавка «Тиреофит».

С целью обоснования правильности выбора и организации технологического процесса и разработки регламента производства был рассчитан материальный баланс производства диетической добавки «Тиреофит». На основе полученных данных материального баланса был разработан регламент производства и оценен уровень организации технологического процесса как достаточно эффективный. Благодаря материальному балансу были рассчитаны основные технические и экономические показатели производства, такие, как регламентированные нормы расходов сырья, материалов, полупродуктов и энергоресурсов на единицу готового продукта.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, биологически активные вещества, йодсодержащие соединения, стандартизация, тиреотропные средства.

ANNOTATION

Vladymyrova I.N. Standardization of approaches to targeted search of herbal medicines for the treatment of thyroid cancer. - Manuscript.

Thesis for the Degree of doctor of Pharmaceutical Sciences, specialty 15.00.03 – standardization and organization of manufacturing of pharmaceutical preparations. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2014.

In order to standardize approaches to targeted search of medicinal plants and developed based on these drugs for the prevention and treatment of thyroid algorithms targeted search facilities of plant origin for the prevention and treatment of thyroid disease groups. For the first time on the basis of experimental studies suggested features and principles of using in diseases of the thyroid gland and the correlation ratio "structure-activity" between compounds containing iodine and thyroid hormone levels.

For the first time systematic comparative study of organic and inorganic iodine-containing compounds in Laminaria thallies. The method of quantitative determination of organic iodine compounds by HPLC in Laminaria thallies and set its validation data.

First theoretically grounded formulated and experimentally verified way to complex processing of raw Laminaria thallies obtaining credit thyroid stimulating action «Iodolaminum» and «Iodolaminum+» and antiviral action «Oligovir». Named promising herbal remedies included in the development plan of «DKP «Pharmaceutical Factory» Zhitomir.

A monograph SPU 1.3 «Kelp» SPU 1.4 «Laminaria thallies» project SPU monograph «Iceland moss»; newsletters about innovations in health care.

Developed as a result of research dietary supplement «Thyreophyt» put into production in terms of «Pilot Plant "GNCLS» to order of «Pharmaceutical company «Vertex» Kharkov.

Keywords: plant raw material, biological active substances, iodine-containing compounds, standardization, thyrotropic drugs.