

№ 25 (168) 2013 Выпуск 24/1

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

**Журнал входит
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий,
выпускаемых в Российской
Федерации,
в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук**

Учредитель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:

НИУ «БелГУ».

Издательский дом «Белгород»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор

О.Н. Полухин,
ректор НИУ «БелГУ», доктор
политических наук, профессор

Зам. главного редактора

И.С. Константинов,
проректор по научной и инновационной
деятельности НИУ «БелГУ»,
доктор технических наук,
профессор

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
профессор кафедры мировой экономики
НИУ «БелГУ», доктор географических наук

О.В. Шевченко,
зам. начальника УНИД НИУ «БелГУ»,
кандидат исторических наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ ЖУРНАЛА

Главный редактор серии

В.Ф. Куликовский
доктор медицинских наук, профессор,
директор медицинского института
(НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора

О.А. Ефремова,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

ответственный секретарь

Л.А. Камышникова,
кандидат медицинских наук, ассистент
(НИУ «БелГУ»)

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета Медицина Фармация

Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Общие знания и состояние исследований в области фармакологии растений рода *juniperus* L. (обзор с ретроспекцией) **О.О. Новиков, Д.И. Писарев, Е.Т. Жилыкова, Б.В. Трифонов, В.Е. Левченко, И.В. Корниченко** 5
Фармакологическая и токсикологическая характеристика антигистаминных препаратов на примере цетиризина (обзор) **Н.А. Писарева, О.О. Новиков, Д.И. Писарев, М.Ю. Новикова, В.Е. Левченко, Д.В. Волков, Д.А. Фадеева, Л.В. Титарева** 10
Овременные знания и состояние исследований в области систематики и морфологии растений рода *juniperus* L. (обзор и собственные данные) **Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Е.Т. Жилыкова, Б.В. Трифонов, М.Ю. Новикова, В.Е. Левченко** 14
Современные подходы в технологии лекарственных препаратов для лечения ишемической болезни сердца **А.А. Теслев, В.В. Сорокин, И.Е. Каухова, В.А. Вайнштейн** 20
Применение растений рода *juniperus* L. в народной медицине. Перспективные научные данные (обзор) **О.О. Новиков, Д.И. Писарев, Е.Т. Жилыкова, Б.В. Трифонов, Н.В. Автина, В.Е. Левченко, И.В. Корниченко** 27

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Разработка состава, технологии офтальмологических систем транспорта. **Е.Т. Жилыкова, В.В. Аكوпова, М.Ю. Новикова, Н.В. Автина** 33
Разработка методики улучшения растворимости ацикловира **Е.Т. Жилыкова, А.В. Баскакова, О.О. Новиков, М.И. Комиссаров, А.Н. Фадеев** 36
Оптимизация состава и технологии таблеток экстракта цикория и кукурузы. **О.И. Езерская, Т.Г. Калинин** 40

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

Контроль сопутствующих примесей в субстанции кокарбоксылаза гидрохлорид методом высокоэффективной жидкостной хроматографии **А.А. Зинченко** 44
Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в некоторых видах рода *Citrus* **О.С. Евсеева, О.А. Андреева, Э.Т. Оганесян** 53
Сравнительный анализ порошка бодяги украинской и китайской **Ю.С. Целоба, В.С. Кисличенко** 59
Взаимодействие между компонентами в смесях парацетамола, кофеина и ацетилсалициловой кислоты **Г.Б. Голубицкий, Е.В. Будко, Н.О. Ельцова, О.И. Изосимин** 66
Изучение хлорофиллов и каротиноидов выжимок плодов *ribes nigrum* **Н.А. Суцук, В.С. Кисличенко, В.Ю. Кузнецова** 70
Обоснование вида гелеобразователя мягкой лекарственной формы для лечения варикозного расширения вен **С.А. Куценко, Е.А. Рубан, И.В. Ковалевская** 73
Разработка и валидация методики количественного определения суммы гидроксикоричных кислот в траве *galinsoga parviflora* **В.Н. Бубенчикова, С.А. Боева** 78
Разработка способа количественного определения органических соединений методом масс-спектропии с лазерной десорбцией/ионизацией на примере анализа резвератрола **Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Г.В. Васильев, М.Ю. Новикова, Е.Т. Жилыкова** 84
Редкие растения юго-запада Среднерусской возвышенности в коллекции Ботанического сада «НИУ БелГУ» и возможности их применения **Н.А. Мартынова, В.К. Тохтарь, Е.Т. Жилыкова, О.О. Новиков** 91
Сравнительная характеристика методов анализа ацикловира **Е.Т. Жилыкова, А.В. Баскакова, М.Ю. Новикова, О. А. Кузьмичева** 98
Изучение полифенольного состава и разработка способов оценки качества травы репешка обыкновенного **Н.А. Писарева, Д.И. Писарев, О.О. Новиков, И.А. Севрук, О.А. Ванхин.....**102

Члены редколлегии

А.А. Должиков,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ю.И. Журавлев,
кандидат медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
О.О. Новиков,
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Н.В. Олейник,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
С.П. Пахомов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.В. Цымбалистов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
М.И. Чурнов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.Л. Ярош,
кандидат медицинских наук, доцент
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет **О.В. Чернышева,**
Н.А. Гапоненко
E-mail: cfremova.bgu@gmail.com

Подписано в печать 27.12.2013
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 27,43
Тираж 1000 экз.
Заказ 540

Подписной индекс в каталоге агентства
«Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в Издательском доме «Белгород»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Использование метода MALDI/TOF/MS для исследования компонентов жирных масел растительного происхождения **О.О. Новиков, Д.И. Писарев, О.А. Ванхин 108**
Сравнительный анализ методов количественного определения никорандила **Д.И. Писарев, О.О. Новиков, Л.М. Даниленко 113**
Анализ количественных морфологических признаков лекарственных растений *tomoridica charantia* (cucurbitaceae) различного географического происхождения **Доан Хоанг Жанг, В.К. Тохтарь, Л.А. Тохтарь, О.О. Новиков 118**
Анализ перспективных для использования видов лекарственных растений Ботанического сада НИУ «БелГУ» **Н.А. Мартынова, В.К. Тохтарь, Л.А. Тохтарь, О.О. Новиков 123**
Разработка и стандартизация методов обнаружения метформина для судебно-токсикологических исследований **В.Ю. Москаленко, С.И. Мерзлякин 126**
Синтез и противомикробная активность 2-алкилтио-3-N-замещенных тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов **Е.В. Ткаченко, С.В. Власов, И.А. Журавель, С.Н. Коваленко, В.П. Черных 131**

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Краниотопография передних и задних височных диллоических вен **И.В. Андреева, А.А. Виноградов, Е.И. Орзулова 138**
Изменения в височно-нижнечелюстном суставе при его дисфункции по данным ортопантомографии **И.В. Андреева, О.М. Седых 143**
Особенности ультразвуковой анатомии околушной слюнной железы **И.В. Андреева, А.Г. Яремчук 148**
Анализ показателей физического развития детей подросткового возраста начала XX и XXI веков **М.А. Безатян, А.А. Виноградов 152**
Морфологические особенности кровоснабжения челюстей при внутриартериальной каротидной ангиографии **И.В. Андреева, В.В. Воликов, М.М. Оноприенко, Н.А. Шаповалов, Д.А. Некрасов 156**
Физическое развитие и состояние осанки у детей периода второго детства **М.Е. Криворучко 161**
Показатели пигментообразующей функции печени при токсическом гепатите **А.С. Лысенко, В.В. Осадчий, А.А. Виноградов 164**
Активности мочевины и креатинина в сыворотке крови при хлороформной интоксикации без и на фоне введения алкилселенонафтиридина **Р.А. Комнацки, А.А. Виноградов 167**
Влияние телегамматерапии на показатели маркеров печеночной патологии в сыворотке крови при локальном облучении печени крыс **А.А. Виноградов, Д.А. Стрюков 172**
Показатели печеночных маркеров сыворотки крови при токсическом поражении печени до и после физической нагрузки **В.Ф. Дрель, А.А. Виноградов 177**
Исследование фармакотерапевтической активности суппозиторий с фитоэкстрактами на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс **А.В. Зайченко, Е.А. Солдатова, В.И. Гриценко 181**
Морфологическая адаптация миокарда к хлороформной интоксикации **С.А. Лобко, А.А. Виноградов 188**
Исследование антимикробной и противовоспалительной активности новой лекарственной формы с маслом монарды **Е.Т. Жилкова, О.О.Новиков, Е.Н. Науменко, О.А. Кузьмичева, Л.В. Титарева, К.А. Бочарова 196**
Морфологическое исследование легких морских свинок после профилактического введения гомеопатических гранул циклорин на фоне бронхообструктивного синдрома **А.В. Зайченко, Т.А. Брюханова, А.Н. Колос 200**
Влияние ионизирующего излучения и глутамата натрия на морфологические особенности бронхов и легочной ткани в эксперименте. **Э.А. Яровая 204**
Влияние алкилселенонафтиридина на динамику активности А-амилазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы на фоне экспериментального сахарного диабета. **Е.А. Черняк, А.Р. Авад, А.А. Виноградов 208**
Влияние опийных рецепторов на состояние митохондриальных дегидрогеназ мезенхимальных стволовых клеток крыс in vitro. **Е. М. Климовичина, Н.А. Сухоставская 212**
Анализ закупок противовирусных лекарственных препаратов в госпитальном сегменте. **М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров, О.А. Мельникова, В.Я. Панюшев 217**

Сведения об авторах 229

Информация для авторов 231

№ 25 (168) 2013
Issue 24/1
SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Founder:

Federal state autonomous educational establishment of higher professional education
«Belgorod National Research University»

Publisher:

Belgorod National Research University.
Publishing house «Belgorod»

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media
ПИ № ФС 77-21121 May 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Editor-in-chief

O.N. Poluchin,
Acting Rector of Belgorod National Research University, doctor of political sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

I.S. Konstantinov,
Vice-rector of Belgorod National Research University, doctor of technical sciences, Professor

Assistant Editors

V.M. Moskovkin,
Professor of world economy department Belgorod National Research University,
Doctor of geographical sciences

O.V. Shevchenko,

Deputy head of department of scientific and innovative activity of
Belgorod National Research University,
Candidate of Historical Sciences

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Editor-in-chief of the series

V.F. Kulikovskiy
Doctor of medicine sciences, Professor
Director Medical Institute
(Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor

O.A. Efremova
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Responsible secretary

L.A. Kamyschnikova
Candidate of medicine sciences
(Belgorod National Research University)

Members of editorial board

A.A. Dolzhikov

Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

REVIEW

General knowledge and state of research in pharmacology plants of the genus JUNIPERUS L. (with retrospective review) **O.O. Novikov, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, B.V. Trifonov, V.E. Levchenko, I.V. Kornienko** 5
Pharmacological and toxicological characteristic antihistamines for example cetirizine (review) **N.A. Pisareva, O.O. Novikov, D.I. Pisarev, V.E. Levchenko, D.A. Fadeeva, M.Yu. Novikova, L.V. Titareva** 10
Current knowledge and state research taxonomy and morphology of plants of the genus juniperus L. (review and own data) **D.I. Pisarev, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, B.V. Trifonov, M.Yu. Novikova, V. E. Levchenko** 14
Modern approaches to technology of drugs for treatment of coronary heart disease **A.A. Teslev, V.V. Sorokin, I.E. Kauhova, V.A. Vainshtein** 20
Use of plants of the genus JUNIPERUS L. In folk medicine, advanced scientific evidence (review) **O.O. Novikov, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, B.U. Trifonov, N.V. Avtina, V.E. Levchenko, I.V. Kornienko** 27

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Development of, ophthalmic systems technology transport **E.T. Zhilyakova, A.V. Akopova, M.Yu. Novikova, N.V. Avtina** 33
The development of methods enhance the solubility of aciclovir **E.T. Zhilyakova, A.B. Baskakova, O.O. Novikov, M.I. Komissarov, A.N. Fadeev** 36
Optimization of composition and technology of the tablets with chicory and corn extract. **O.I. Yezerska, T.H. Kalynyuk** 40

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY

Control related substance impurities kokarboksilaza hydrochloride high performance liquid chromatography **A.A. Zinchenko** 44
Development and validation of assay method of flavonoids in some species of the genus Citrus **O.S. Evseeva, O.A. Andreeva, E. T. Oganesyan** 53
The complex study of Spongilla powder of Ukrainian and Chinese origin **Yu. S. Celuba, V.S. Kyslychenko** 59
The interaction between the components in mixtures of paracetamol, caffeine and aspirin **G.B. Golubitskiy, E.V. Budko, N.O. Eltsova, O.I. Izosimin** 66
Study of chlorophylls and carotenoids fruit pomace **N.A. Sushchuk, V.S. Kyslychenko, V.Yu. Kuznetsova** 70
Rationale kind of soft gelling agent formulations for treating varicose veins **S.A. Kutsenko, E.A. Ruban, I.V. Kovalevskaya** 73
Development and validation of methods of quantitative determination of hydroxycinnamic acids in the grass galinsoga parviflora **V.N. Bubenchikova, S.A. Boeva** 78
A method for quantitative determination of organic compounds by mass spectroscopy, laser desorption / ionization on the example of the analysis of resveratrol **D.I. Pisarev, O.O. Novikov, G.V. Vasiliev, M.U. Novikova, E.T. Zhilyakova** 84
Rare plants of the south-west of the Central Russian Upland in the collection of the Botanical Garden NIU BSU and their possible applications **N.A. Martynov, V.K. Tokhtar, E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov** 91
Comparative characteristics of the methods of analysis of aciclovir **E.T. Zhilyakova, A.B. Baskakova, M.U. Novikova, O.A. Kusmicheva** 98
The study the polyphenol composition and working methods of assessing the quality of grass Repeshko ordinary **N.A. Pisareva, D.I. Pisarev, O.O. Novikov, I.A. Sevruck, O.A. Vanhin** 102
The use of MALDI / TOF / MS for research components of fatty oils of vegetable origin **O.O. Novikov, D.I. Pisarev, O.A. Vanhin** 108
Comparative analysis of methods for quantifying nicotinic acid **D.I. Pisarev, O.O. Novikov, L.M. Danilenko** 113
Quantitative analysis of morphological characters of medicinal plants momordica charantia (cucurbitaceae) geograficheskogo different origin doan hoang giang , **V.K. Tokhtar , L.A. Tohtar , O.O. Novikov, Doan Hoang Giang** 118

Yu.I. Zhuravlev

Candidate of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O. Novikov

Doctor of pharmacysciences, Professor
(Belgorod National Research University)

N.V. Oleynik

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P. Pachomov

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod State University)

A.V. Cymbalistov

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

M.I. Churnosov

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

A.L. Yarosh

Candidate of medicine sciences
(Belgorod National Research
University)

Analysis perspective for use of types of herbs of the botanical garden NRU "BelSU"

N.A. Martynova, V.K. Tokhtar, L.A. Tokhtar, O.O. Novikov 123

Development and standardization of methods for the detection of metformin

for forensic toxicology studies **V.Yu. Moskalenko, S.I. Merzlikin 126**

Synthesis and antimicrobial activity of 2-S-alkylthio-3-N-substituted thieno[3,2-

d]pyrimidin-4(3H)-ones **E.V. Tkachenko, S.V. Vlasov, I.A. Zhuravel,**

S.N. Kovalenko, V.P. Chernykh 131

CLINICAL MEDICINE AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY

Craniotopography of anterior and posterior temporal veins **I.V. Andreeva,**

A.A. Vinogradov, E.V. Orzulova 138

Changes in the temporomandibular joint in its dysfunction on orthopantomography

data **I.V. Andreeva, O.M. Sedykh 143**

Peculiarities of ultrasound anatomy of parotid gland **I. V. Andreeva,**

A. G. Yaremchuk 148

The analysis of the indexes of physical development teenagers beginning of the xx and

xxi centuries **M.A. Bezatyay, A.A. Vinogradov 152**

Morphological peculiarities of blood supply of jaws at intraarterial carotid angi-

ography **I.V. Andreeva, V.V. Volikov, M.M. Onoprienko**

N.A. Shapovalov, D.A. Nekrasov 156

Physical development end posture children of the period of the second childhood

M.E. Krivoruchko 161

Chologenic indicators of liver function at toxically hepatitis **A.S. Lysenko,**

V.V. Osadchyi, A.A. Vinogradov 164

Activity of urea and kreatinine in the blood serum chloroform intoxication without and

on a background introduction of alkilselenonaphthiridin

R.A. Komnatski, A.A. Vinogradov 167

Influence of kilocurithery on the indexes of markers of hepatic pathology in the

whey of blood at the local irradiation of liver of rats **A.A. Vinogradov,**

D. A. Stryukov 172

Dinamika biochemical indexes in the whey of blood after the physical loading on a

background experimental hepatitis **V.F. Drell, A.A. Vinogradov 177**

Research of pharmacotherapeutic of activity of suppositories with phytoextracts on

model prostate gland hyperplasia for rats **A.V. Zajchenko, E.A. Soldatova,**

V.I. Gritsenko 181

Morphological adaptation of myocardium to chloroform intoxication

S.A. Lobko, A.A. Vinogradov 188

Antimicrobial and anti-inflammatory activity new formulation oil Monarda

E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov, E.N. Naumenko, O.A. Kuzmichyova,

L.V. Titareva, K.A. Bocharova 196

Morphological research of lungs of guinea pigs after preventive introduction of ho-

moeopathic granules of cyclorine against bronchial obstruction syndrome

A.V. Zajchenko, T.A. Bruhanova, A.N. Kolos 200

Influence of ionizing radiation and sodium glutamate on morphological peculiarities of

bronchial tubes and lungs in experiment **E.A. Yarova 204**

Influence alkylsilanes naphthiridine on the dynamics of α -amylase activity, alkaline

phosphatase and lactate dehydrogenase against the background of experimental dia-

betes mellitus **E.A. Chernyak, A.R. Awad, A.A. Vinogradov 208**

Influence of opioid receptors on the state of mitochondrial dehydrogenases of rats

mesenchymal stem cells in vitro **E.M. Klimochkina,**

N.A. Sukhostavskaya 212

Analysis of procurement antiviral medicines in the hospital segment

M.Y. Kinev, A.Y. Petrov, O.A. Melnikova, V.J. Panyushev 217

Information about Authors **229**

Information for Authors **231**

Dummy layout by **O.V. Chernysheva,**

N.A. Gaponenko

e-mail: efremova.bgu@gmail.com

Passed for printing 27.12.2013

Format 60×84/8

Typeface Georgia, Impact

Printer's sheets 27,43

Circulation 1000 copies

Order 540

Subscription reference

in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at BNRU

Publishing-polygraphic complex

Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015



УДК 615.252.349.7:543.862.28:54.061

РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ОБНАРУЖЕНИЯ МЕТФОРМИНА ДЛЯ СУДЕБНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**В.Ю. МОСКАЛЕНКО
С.И. МЕРЗЛИКИН**

*Национальный
фармацевтический
университет,
г. Харьков, Украина*

e-mail: lercha87@mail.ru

В статье изложены данные по разработке и стандартизации методов обнаружения метформина для судебно-токсикологических исследований, основанные на применении осадительных и хромогенных реактивов. Изучены чувствительность и специфичность приемлемых для данных целей реакций.

Ключевые слова: метформин, обнаружение, химико-токсикологический анализ, осадительные реактивы, хромогенные реактивы.

Введение.

Известный антидиабетический препарат Метформин (Сиофор, Глюкофаж, Diformin, Diguanid и др.) является основой современной фармакотерапевтической схемы лечения сахарного диабета 2 типа, поскольку основной механизм его фармакологического действия связан со снижением инсулинорезистентности [1]. Его назначают в индивидуальном виде и в комбинации с другими антидиабетическими средствами, повышающими секрецию эндогенного инсулина [2-7].

Пожизненное применение, побочные действия, доступность в аптечной сети, постоянно растущее количество пациентов с диабетом 2 типа (около 260 млн в мире) – факторы токсикологической опасности его неконтролируемого использования, о чём свидетельствует проведенный информационный обзор острых отравлений метформином [8], а также случай отравления препаратом в практике Республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ, г. Казань [9]. Вместе с тем, в доступной нам литературе отсутствуют описанные систематические судебно-токсикологические исследования на метформин, включающие методы его изолирования из биологических объектов, обнаружения и идентификации на разных этапах химико-токсикологического анализа (ХТА), а также количественного определения в экстрактах из биоматериала.

Целью нашего исследования является разработка и стандартизация химических методов обнаружения метформина для судебно-токсикологических исследований на токсикант неизвестной природы и аналитической диагностики острых отравлений препаратом.

Материалы и методы исследования.

В качестве объектов исследования использовали рабочий стандартный образец (PCO) метформина г/х (субстанция, монография ЕР 01/2005:0931, производитель Harman Finocem Ltd., серия № 051121), таблетки Сиофор (метформина г/х и вспомогательные вещества) и метформина основание.

Реактивы: Бушарда, Вагнера, Драгендорфа, Драгендорфа (модификация по Мунье), Зонненшейна, Шейблера, 0,5% раствор пикриновой кислоты, 10% раствор рейнеката аммония, H_2SO_4 конц., HNO_3 конц., реактив Марки, реактив Фреде, реактив Манделина, реактив Либермана, реактив Эрмана, 0,5% раствор нитрата кобальта, 0,5% раствор роданида кобальта, 12,5% раствор сульфата меди, 10% раствор нитропруссиды натрия+10 % раствор феррицианида калия+10 М NaOH (1:1:1), 10% раствор нитропруссиды натрия +10 М NaOH (1:1); реактив Сакагучи, 10% раствор FeCl_3 , 57% раствор хлорной кислоты+0,5% раствор нитрита натрия (97:3), 0,5% раствор нингидрина в HCl развед.+ацетон (1:10). Реактивы готовили согласно методикам [10, 11].

Методика приготовления раствора PCO метформина. 1,0 г метформина г/х растворяют в 10 мл воды дистиллированной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл (раствор 1; 10 мкг/мкл).

Методика проведения осадительных реакций с метформином г/х. 1-2 капли испытуемого раствора 1 помещают на предметное стекло, рядом наносят 1 каплю соответствующего свежеприготовленного реактива. С помощью стеклянной палочки капли соединяют. Параллельно проводят контрольный опыт.

Методика получения метформина основания из метформина г/х. 25,5 г анионита Amberlite IRA 402 Cl растворяют в 510 мл воды деминерализованной, помещают в колонку и промывают 102 мл раствором NaOH (40 г/л). Колонку промывают водой деминерализованной

до нейтрального pH элюента и 102 мл метанола. Через колонку пропускают готовый раствор метформина г/х в метаноле (3,66 г/0,1 л) со скоростью 2 мл/мин и промывают 61,2 мл метанола. Содержание хлоридов проверяют реакцией с серебром нитратом. Элюаты объединяют, упаривают в потоке холодного воздуха до сухого остатка. Кристаллизуют из метанола.

Методика проведения осадительных реакций с метформина основанием. 1,0 г метформина основания помещают в мерную колбу, добавляют 10 мл воды дистиллированной и доводят объем раствора тем же растворителем до 100 мл (раствор 2; 10 мкг/мл).

1-2 капли испытуемого раствора 2 помещают на предметное стекло, рядом наносят 1 каплю соответствующего свежеприготовленного реактива. С помощью стеклянной палочки капли соединяют. Параллельно проводят контрольный опыт.

Методика проведения хромогенных реакций. К сухому остатку метформина основания или метформина г/х на специальном планшете с углублениями прибавляют 1 каплю соответствующего свежеприготовленного реактива. Параллельно проводят контрольный опыт.

Методика приготовления растворов РСО метформина для определения чувствительности. 1 мл испытуемого раствора 1 помещают в мерную колбу, добавляют 10 мл воды дистиллированной и объем раствора доводят тем же растворителем до 50 мл (раствор 3; 1 мкг/5 мкл). 1 мл испытуемого раствора 3 помещают в мерную колбу, добавляют 10 мл воды дистиллированной и объем раствора доводят тем же растворителем до 50 мл (раствор 4; 0,5 мкг/5 мкл).

Методика изолирования метформина основания из модельного образца мочи. 5,0 мл модельного образца мочи, содержащего 0,125 мг метформина г/х, помещают в делительную колбу, добавляют 5 мл 5 М NaOH до pH13 и трижды (по 5 мл) экстрагируют смесью изоамиловый спирт-бутанол (1:1). Полученные извлечения объединяют и упаривают в потоке холодного воздуха до сухого остатка.

Методика изолирования метформина г/х из таблеток Сиофор. 1 таблетку препарата Сиофор, содержащую 1,0 г метформина г/х, растирают в фарфоровой ступке, добавляют 5 мл воды дистиллированной, перемешивают и фильтруют через фильтр «синяя лента». Полученный фильтрат упаривают в потоке холодного воздуха до сухого остатка.

Результаты и их обсуждение.

Высокие гидрофильные свойства метформина, обусловленные наличием в структуре молекулы NH-групп, создают сложности его изолирования из биологических объектов общими методами – подкисленной водой и подкисленным спиртом (по Стасу-Отто), включающих жидкость-жидкостную экстракцию токсикантов хлороформом или эфиром. Кроме этого, в источниках литературы отсутствуют данные по физико-химическим свойствам основания метформина, в том числе данные по растворимости в воде и указанных органических растворителях.

Основание метформина нами получено из РСО метформина г/х методом ионно-обменной хроматографии и представляет собой аморфный желтоватый порошок с характерным запахом, $T_{пл.}$ 120-121°C, хорошо растворимый в воде, спирте изоамиловом, мало растворимый в метаноле, этаноле, пропанол, бутаноле, гексане, очень мало растворимый в хлороформе, практически нерастворимый в ацетоне, ацетонитриле, диэтиловом эфире.

Результаты по растворимости основания метформина были использованы для разработки условий его изолирования методом жидкость-жидкостной экстракции из модельного образца мочи смесью изоамиловый спирт-гексан (1:1) при pH13, что способствовало увеличению практического выхода метформина с 10% до 80%, в сравнении с результатами его экстрагирования хлороформом при pH9 по известной методике [9].

Исходя из анализа случаев отравлений метформином, кроме биологического материала, объектами ХТА могут быть вещественные доказательства – таблетки и порошок препарата. Поэтому для разработки и стандартизации методов его обнаружения стандартизированы образцы метформина г/х в соответствии с аналитической нормативной документацией [12] – РСО метформина г/х и полученного основания метформина – РСО основания метформина, которые были использованы в параллельных опытах с образцами данных веществ, изолированных из объектов ХТА.

Для обнаружения метформина химическими методами применяли общепринятые в практике ХТА лекарственных и психоактивных веществ осадительные и хромогенные реактивы. Осадительные реакции с соответствующими реагентами выполняли по стандартным методикам. Результаты реакций приведены в табл. 1.

Установлено, что метформина г/х и основание метформина образуют различные осадки с реактивами 1, 2, 5, 7 и 8 (табл. 1). В связи с относительно низкой чувствительностью эти реакции могут быть использованы в качестве предварительных испытаний для обнаружения препарата в различных объектах ХТА. Вместе с тем, в отличие от большинства лекарственных и психоактивных веществ, метформин не образует осадка с реактивами Драгендорфа и Шейблера (реактивы 3, 4 и 6; табл. 1). Отсутствие осадка с данными реактивами имеет судебно-



токсикологическое значение как результат, исключающий присутствие препарата в объекте исследования при ХТА на токсикант неизвестной природы.

Таблица 1

**Результаты реакций обнаружения метформина
общеосадительными реактивами**

| № п/п | Реактив | Метформина г/х | | Метформина основание | |
|----------|------------------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | | осадок/цвет | предел обнаружения, мкг | осадок/цвет | предел обнаружения, мкг |
| 1 | Бушарда | аморфный/коричневый | 300 | аморфный/коричневый | 300 |
| 2 | Вагнера | аморфный/коричневый | 300 | аморфный/коричневый | 300 |
| 3 | Драгендорфа | — | — | — | — |
| 4 | Драгендорфа (модификация по Мунье) | — | — | — | — |
| 5 | Зонненшейна | творожистый/жёлтый | 500 | творожистый/жёлтый | 500 |
| 6 | Шейблера | — | — | — | — |
| 7 | 0,5% раствор пикриновой кислоты | аморфный/жёлтый | 500 | кристаллический (иголки)/оранжевый | 500 |
| 8 | 10% раствор рейнеката аммония | аморфный/розовый | 500 | аморфный/розовый → фиолетовый | 500 |

Примечание: «—» — отсутствие осадка,
«→» — переход окрашивания осадка.

В табл. 2 приведены результаты реакций метформина г/х и основания метформина с хромогенными реактивами.

Таблица 2

Результаты реакций обнаружения метформина хромогенными реактивами

| № п/п | Реактив | Метформина г/х | | Метформина основание | |
|----------|--|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| | | окрашивание | предел обнаружения, мкг | окрашивание | предел обнаружения, мкг |
| 1 | H ₂ SO ₄ конц. | — | — | — | — |
| 2 | HNO ₃ конц. | — | — | — | — |
| 3 | Марки | — | — | — | — |
| 4 | Фреде | — | — | — | — |
| 5 | Манделина | — | — | — | — |
| 6 | Либермана | — | — | — | — |
| 7 | Эрдмана | — | — | — | — |
| 8 | 0,5% раствор нитрата кобальта | — | — | розовое | 10 |
| 9 | 0,5% раствор роданида кобальта | розовое | 10 | розовое | 10 |
| 10 | 12,5% раствор CuSO ₄ +10 М NaOH | фиолетовое → розовое | 10 | фиолетовое → розовое | 10 |
| 11 | 10% раствор нитропруссид натрия+10% раствор феррицианид калия+10% раствор NaOH | красное | 5 | красное | 5 |
| 12 | 10% раствор нитропруссид натрия+10% раствор NaOH | розовое | 5 | розовое | 5 |
| 13 | Сакагучи | розовое | 1 | розовое | 1 |
| 14 | 10% раствор FeCl ₃ | — | — | — | — |
| 15 | 57% раствор HClO ₄ +0,5% раствор нитрита натрия (97:3) | — | — | — | — |
| 16 | 0,5% раствор нингидрина в HCl развед.+ацетон (1:10) | — | — | — | — |

Примечание: «—» — отсутствие окрашивания,
«→» — переход окрашивания.



Установлено, что с общими хромогенными реактивами 1-7, 14-16 (табл. 2), которые применяют для обнаружения большинства лекарственных и психоактивных веществ, препарат не дает окрашенных продуктов реакции. Отрицательный результат этих реакций также имеет судебно-токсикологическое значение при ХТА на токсикант неизвестной природы. Вместе с тем, метформина г/х и основание метформина дают окрашенные продукты реакции с реактивами 9-13. Наиболее чувствительными среди них выявлены реактивы 11-13, а специфическими – реактивы 11 и 13, которые могут быть использованы для обнаружения препарата в различных объектах ХТА. Следует отметить, что реактив 8 дает окрашивание только с основанием метформина. Это может быть использовано только для обнаружения препарата в экстрактах из биологического материала.

Для подтверждения результатов обнаружения метформина в объектах ХТА осадительными и хромогенными реактивами использованы инструментальные методы анализа: УФ-спектроскопия и ВЭЖХ. Исследуемые образцы препарата имеют $\lambda_{\text{макс}}$ 232±2 нм в соответствии с данными [11]. Время удерживания исследуемых образцов метформина в условиях метода ВЭЖХ составляет 2,4 мин. [13].

Выводы.

Методом ионно-обменной хроматографии получено основание метформина и изучены его физико-химические свойства. Предложены условия изолирования метформина в виде основания из биологических объектов методом жидкость-жидкостной экстракции, обеспечивающих практический выход токсиканта до 80%. Стандартизированы образцы метформина г/х и метформина основания. Разработаны химические методы обнаружения метформина, выделенного из объектов ХТА различной природы. Выявлены реактивы, имеющие судебно-токсикологическое значение при отрицательном результате реакции.

Литература

1. Кондратьева Л. В. Метформин – испытание временем / Л. В. Кондратьева // Русский медицинский журнал. Эндокринология. – 2007. – Т. 15, № 27. – С. 2098.
2. Смирнова О.М. Преимущества комбинированной терапии в лечении сахарного диабета 2 типа / О.М. Смирнова // Фарматека. – 2008. – № 3. – С. 48-51.
3. Аметов А.С. Эффективность и безопасность перевода больных сахарным диабетом 2 типа, неполностью контролируемых монотерапией метформином, на комбинированную терапию метформином и Диабетон МВ / А.С. Аметов, Л.Н. Богданова // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 68-71.
4. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy / Garber A., Klein E., Bruce S. et al. // Diabetes Obesity Metabolism. – 2006. – № 8. – P. 156-163.
5. Carbonell B., Scherthaner G., Brunetti P. et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. – 2005. – № 48. – P. 1093-1094.
6. Belsey J. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulfonylurea: a meta-analysis / J. Belsey, G. Krishnarajah // Diabetes Obesity Metabolism. – 2008. – Vol. 10, suppl. 1. – P. 1-7.
7. Scheen A.J. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update / A.J. Scheen // Drug Safety. – 2005. – № 28. – P. 601-631.
8. Мерзлікін С. І. Інформаційний огляд щодо обґрунтування хіміко-токсикологічного дослідження на метформін / С. І. Мерзлікін, В. Ю. Москаленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 1-2 (14-15). – С. 3-10.
9. Изолирование метформина из биологического материала и его идентификация / Р.Г. Мансурова, Н.В. Кубасова, З.А. Газизова // Судебно-медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 5.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1 вид. – Харків: Рипер, 2001. – 531 с.
11. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: 3rd edition. – London: Pharmaceutical Press, electronic version, 2005.
12. British Pharmacopoeia, 2009 / Her Majesty's Stationary Office, London. – 2009. – V. 1 & 2. – P. 3813-3816.
13. Москаленко В.Ю. Розробка умов рідинної хроматографії для хіміко-токсикологічного аналізу метформіну / В.Ю. Москаленко, С.І. Мерзлікін // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 86-88.



THE DEVELOPMENT AND STANDARDISATION OF DETERMINATION METHODS OF METFORMIN FOR FORENSIC TOXICOLOGICAL RESEARCH

**V.Yu. MOSKALENKO
S.I. MERZLIKIN**

*The National University
of Pharmacy,
Kharkiv*

e-mail: lercha87@mail.ru

This article presents the data on the development and standardization of determination methods of metformin for forensic toxicological research, based on the application of settling and chromogenic reagents. Sensitivity and specificity, acceptable for aim of reactions, were studied.

Key words: metformin, identification, chemical-toxicological analysis, settling reagents, chromogenic reagents.