

№3 (65)
2014

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЗДРАВЛЕНИЯ ЮБИЛЯРАМ!



6 августа 2014 г. исполнилось 70 лет доктору фармацевтических наук, профессору, заведующему кафедрой токсикологической и аналитической химии УО ВГМУ Александру Ильичу Жебентяеву.

А.И. Жебентяев окончил фармацевтический факультет ВГМИ в 1966 г. В 1967 г. был избран на должность ассистента кафедры неорганической и аналитической химии Курского ме-

дицинского института. В 1968 г. поступил в аспирантуру Академии наук Украины, в 1972 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «аналитическая химия». После окончания аспирантуры А.И. Жебентяев работал в Институте общей и неорганической химии, затем в Институте коллоидной химии и химии воды АН Украины. Круг его научных интересов был широк: разработка новых способов флуориметрического определения редких элементов, микроколичеств алюминия, состава шахтных вод, изучение флуоресценции растворов микроэлементов с органическими реагентами и др.

С 1978 г. Александр Ильич работает на кафедре токсикологической и аналитической химии ВГМИ, где прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой. Его научные исследования, посвященные химии четвертичных аммониевых соединений, завершились успешной защитой в 1990 г. диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. В 1991 г. А.И. Жебентяеву было присвоено ученое звание профессора. Под руководством А.И. Жебентяева выполнено и защищено 9 кандидатских диссертаций. По результатам исследований утверждено 10 инструкций по применению, получено 10 патентов. На протяжении 15 лет А.И. Жебентяев возглавлял совет по защите диссертаций Д 03.16.02, неоднократно выступал оппонентом по докторским и кандидатским диссертациям. В настоящее время является членом совета по защите диссертаций, членом Нью-Йоркской Академии наук.

Александр Ильич около 15 лет посвятил работе в деканате фармацевтического факультета ВГМУ, при его участии была организована заочная форма обучения на факультете.

А.И. Жебентяев подготовил 18 учебных пособий, в том числе 3 с грифом Министерства образования и 3 с грифом УМО. Александр Ильич стоял у истоков создания научно-практического журнала «Вестник фармации», в настоящее время является членом его редколлегии. Заслуги А.И. Жебентяева в развитии фармацевтического факультета и университета отмечены почетными грамотами Президиума Верховного Совета Республики Беларусь, Министерства здравоохранения, Витебского городского исполнительного комитета, медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» и знаком «За отличные успехи в труде».



21 сентября 2014 г. исполнилось 60 лет доктору фармацевтических наук, профессору, заведующему кафедрой фармакогнозии с курсом ФПК и ПК УО ВГМУ Георгию Николаевичу Бузуку.

Г.Н. Бузук в 1976 г. с отличием окончил фармацевтический факультет ВГМИ и был распределен на кафедру фармакогно-

зии и ботаники ВГМИ. С 1977 г. Г.Н. Бузук обучался в целевой аспирантуре по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» при Первом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова. После окончания аспирантуры в 1980 г. был направлен в распоряжение ВГМИ и зачислен преподавателем кафедры фармакогнозии и ботаники.

В 1981 г. Решением ВАК при Совете Министров СССР Г.Н. Бузуку присуждена ученая степень кандидата фармацевтических наук. В период с 1988 по 1991 годы обучался в докторантуре по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» на базе ВГМИ. С 1991 г. являлся доцентом кафедры фармакогнозии и ботаники ВГМИ. В 2003 году защитил докторскую диссертацию «Регуляция метаболизма алкалоидов в растениях с помощью физиологически активных соединений». С 2007 г. заведовал кафедрой фармакогнозии и ботаники с курсом ФПК и ПК, с 2011 г. - кафедрой фармакогнозии с курсом ФПК и ПК ВГМУ.

Г.Н. Бузук - автор более 250 научных работ, 7 авторских свидетельств и патентов. Под его руководством защищены 2 кандидатские диссертации, завершена работа еще по 2-м кандидатским диссертациям. Г.Н. Бузук выполнял совместные научные исследования с институтом биохимии им. А.И. Баха Российской академии наук (г. Москва), Гродненским медицинским институтом, Ботаническим садом НАН Беларуси, Витебской государственной академией ветеринарной медицины. Направление исследований последних лет – применение анализа компьютерных изображений в фармакогнозии и ботаническом ресурсоведении.

В настоящее время Георгий Николаевич является экспертом Комиссии по лекарственным средствам Республики Беларусь, председателем специализированного Совета по защите диссертаций Д 03.16.02, председателем профильной проблемной комиссии по НИР «Лекарственные средства», заместителем главного редактора журнала «Вестник фармации».

Г.Н. Бузук награжден почетными грамотами Министерства здравоохранения, ВГМУ, Администрации Октябрьского района, знаками «Отличник образования», «Отличник здравоохранения Республики Беларусь».

Коллеги и редакционная коллегия журнала «Вестник фармации» горячо и сердечно поздравляют юбиляров и желают им крепкого здоровья, творческих успехов, исполнения желаний и благополучия в семье!

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Научно-практический ежеквартальный рецензируемый журнал

ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ

основан в 1997 году

Учредитель – Учреждение образования "Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет"

Редакционная коллегия

Бузук Г.Н. (*зам. главного редактора*), Генералов И.И., Глембоцкая Г.Т. (Москва), Гурина Н.С. (Минск), Дейкало В.П., Дорофеева Т.А., Жебентяев А.И., Жерносек А.К., Игнатьева Е.В., Кевра М.К. (Минск), Козловский В.И., Конорев М.Р. (*зам. главного редактора*), Криштопов Л.Е., Кугач В.В. (***главный редактор***), Кунцевич З.С., Куркин В.А. (Самара), Пиманов С.И., Покачайло Л.И., Сачек М.М., Сушков С.А. (*зам. главного редактора*), Трухачева Т.В., Фадеев В.И., Хейдоров В.П., Хуткина Г.А., Царенков В.М. (Минск), Чуешов В.И. (Харьков), Эльяшевич Е.Г. (Минск).

Редакционный совет

Боковикова Т.Н. (Москва), Бурак И.И., Войтехович Ю.Б., Гапанович В.Н. (Минск), Глушанко В.С., Глушнев А.Н. (Гомель), Гнитий В.А. (Брест), Годовальников Г.В. (Минск), Гореньков В.Ф. (Минск), Дубовик Б.В. (Минск), Жарков Л.В. (Минск), Залесский В.Е. (Минск), Игнатенко В.С. (Могилев), Ковальчук И.Е. (Минск), Коневалова Н.Ю., Косинец А.Н., Краснюк И.И. (Москва), Масленкина О.В. (Минск), Ламан Н.А. (Минск), Наркевич И.А. (Санкт-Петербург), Рахманько Е.М. (Минск), Реутская Л.А. (Минск), Сосонкина В.Ф. (Минск), Фурса Н.С. (Ярославль), Шеряков А.А. (Минск), Яремчук А.А. (Минск).

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство №112 от 12.03.2009 г.

ISSN 2074-9457

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТР.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ФАКУЛЬТЕТУ – 55 ЛЕТ

В.В. Кугач ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ ВГМУ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ	6
В.Ф. Гореньков ВЫПУСКНИКИ ПЕРВОГО НАБОРА СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА	8
З.Н. Жерносек ДЕКАНАТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА (1960-е – 1990-е)	13

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

В.В. Кугач, Е.Н. Тарасова, В.С. Куницкий ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕК ПРИ РИНИТЕ И БОЛИ В ГОРЛЕ	15
---	-----------

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

Г.Н. Бузук ПУТИ МИНИМИЗАЦИИ ОШИБОК ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПЛОЩАДИ ЗАРОСЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ	31
Е.В. Криворучко КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА СОБАЧЬЕГО	38
Е.В. Ломако, Н.А. Кузьмичева ПРИМЕНЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ФЛАВОНОИДЫ	42
О.А. Веремчук, Д.В. Моисеев МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОБЕГОВ ВЕРЕСКА ОБЫКНОВЕННОГО И ИХ ПРОЯВЛЯЕМОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕННОСТИ	49

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Е.А. Рубан, М.В. Халавка, И.В. Ковалевская, Д.С. Пуляев ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВ МАЗИ «ГЛИТАЦИД»	54
Г.В. Адаменко, И.И. Бурак ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОМБИНИРОВАННОГО АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ВИТАСЕПТ-СКО»	56

С.Э. Ржеусский, Е.А. Авчинникова, С.А. Воробьева НАНОДИАГНОСТИКА И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ МЕДИ	62
--	-----------

О.М. Хишова ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОНКО ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ И НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ИХ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ	68
---	-----------

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Н.А. Юнусходжаева, В.Н. Абдуллабекова, А.А. Жураева ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА «ГЕМОСТАТ»	77
---	-----------

С.Л. Федорук, Т.В. Трухачева, С.Н. Соколов, К.А. Фроленков, В.П. Хейдоров ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ХЛОРИНА Е6 В ПРИСУТСТВИИ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА	82
---	-----------

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

И.П. Бухтиярова, С.М. Дроговоз, Е.Г. Щекина, А.М. Ищенко ВЛИЯНИЕ РАЛЕЙКИНА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН В УСЛОВИЯХ МОДЕЛЬНОГО ДИАБЕТА	89
---	-----------

Б.А. Самура, Е.П. Матвийчук ВЛИЯНИЕ БЕНОФИЛЛИНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ВОДНОЙ НАГРУЗКЕ В ДЛИТЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ	95
---	-----------

Н.В. Корожан, В.В. Янченко, Г.Н. Бузук ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ И ПОЛИСАХАРИДОВ ЧЕРЕДЫ ТРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ НА СТАБИЛИЗАЦИЮ ТУЧНЫХ КЛЕТОК IN VITRO	100
--	------------

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.М. Подобед, А.В. Гринцевич ДИКЛОФЕНАК В СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ	105
--	------------

ФАРМАЦИЯ ЗА РУБЕЖОМ

В.В. Кугач, Е.С. Шабунин НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ МАРОККО	113
--	------------

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ФАКУЛЬТЕТУ – 55 ЛЕТ

В.В. Кугач

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ ВГМУ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Фармацевтический факультет был открыт в Витебском государственном медицинском институте в соответствии с Постановлением Совета Министров БССР от 11 июля 1959 года №469 с набором учащихся 100 человек. На протяжении более 50 лет являлся единственным факультетом в республике, осуществляющим подготовку кадров с высшим фармацевтическим образованием. Как один из лучших фармацевтических факультетов Советского Союза, получил право готовить провизоров для Туркменской и Киргизской ССР и кадры высшей квалификации – для Казахской ССР. С 1981 года факультет осуществляет подготовку специалистов и в заочной форме обучения. При пяти кафедрах факультета открыты курсы факультета повышения квалификации и переподготовки кадров.

Учебный процесс со студентами осуществляют десять кафедр фармацевтического факультета, на которых работают 80 преподавателей, из них 6 докторов и 27 кандидатов наук, и 19 общеуниверситетских кафедр, на которых работают 225 преподавателей, из них 14 докторов и 67 кандидатов наук. Много внимания уделяется укреплению материально-технической базы факультета: осуществлен ремонт кафедр, закуплено новое учебное оборудование и оборудование для проведения научных исследований (комплекс фирмы Egweka для фармако-технологических испытаний твердых лекарственных форм, 2 высокоэффективных жидкостных хроматографа, микроскопы, аналитические весы). Кафедры факультета оснащены современной оргтехниккой.

С текущего учебного года факультет приступил к реализации нового учебного плана и образовательного стандарта по специальности 1-79 01 08 «Фармация». В учебный план включены 9 новых спе-

циальных дисциплин государственного компонента, отражающих достижения современной фармацевтической науки и требования практики. В образовательном стандарте конкретизированы сферы профессиональной деятельности специалиста, повышены требования к владению практическими навыками. Это позволит поднять на новую ступень знания и умения выпускников факультета.

Повышению качества подготовки специалистов способствуют активно внедряемые в учебный процесс инновационные технологии: мультимедийные презентации лекций и занятий, дистанционное обучение, виртуальные практикумы, трехступенчатый экзамен, рейтинговая система оценки знаний, ситуационные задачи, деловые игры, метод портфолио и др. Сохраняется практикоориентированность образования: часть занятий проводится в аптеке ВГМУ, в других аптеках города, контрольно-аналитической лаборатории и аптечном складе Витебского РУП «Фармация». Организованы учебно-научно-производственные комплексы на базе аптеки ВГМУ и Лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств. В учебный план включена товароведческая практика, практика по промышленной технологии реорганизована в организационно-технологическую, увеличена продолжительность производственной фармакологической практики. Отметка о приобретении практических навыков и умений заносится в «Дневник учета практических навыков».

Научные исследования на фармацевтическом факультете проводятся по различным направлениям, связанным с созданием и исследованием лекарственных средств. На факультете работает Совет по защите диссертаций Д 03.16.02. За последние 10 лет сотрудниками фар-

мацевтического факультета защищены 1 докторская и 19 кандидатских диссертаций. Новизна научных исследований подтверждена 36 патентами. С 2010 года в практику здравоохранения и фармации внедрено 12 научных разработок, получено около 60 актов о внедрении. Министерством здравоохранения утверждено 19 инструкций по применению. Опубликовано 4 монографии.

Кафедры фармацевтического факультета принимают участие в выполнении темы НИР по проблемам высшей школы. С 2009 года сотрудниками факультета издано 74 учебных и учебно-методических пособия, в том числе 5 с грифом Министерства образования.

Молодые ученые фармацевтического факультета ВГМУ награждены премией специального фонда Президента Республики Беларусь, получают стипендии для молодых ученых и аспирантов Президента Республики Беларусь, стали лауреатами секции «Провизор» Всероссийского конкурса научных работ молодых ученых, проводимого в рамках конгресса «Человек и лекарство», трижды получали гранты Фонда фундаментальных исследований.

Активно развивается студенческая наука. На протяжении 5 лет студенты 6 раз становились лауреатами Республиканского конкурса научных работ студентов, принимали активное участие в работе международных, республиканских и университетских конференций, занимали призовые места на Международных молодежных научных форумах «Менделеев» и «Ломоносов». За 3 года на факультете выполнено и защищено 13 магистерских диссертаций.

Научные исследования выполняются в творческом взаимодействии с научными организациями, учреждениями образования и фармацевтическими предприятиями Республики Беларусь: Центральным ботаническим садом и Институтом ботаники им. В.Ф. Купревича НАН Беларуси, Витебской государственной академией ветеринарной медицины, Гродненским государственным университетом, ОАО «БелВитунифарм», РУП «Белмедпрепараты», ОАО «Экзон», ООО «Рубикон», ООО «Падис'С», ООО «Калина», всеми предприятиями системы «Фармация».

Крепнет и развивается международное сотрудничество фармацевтического факультета. С 2000 года осуществляется

обмен студентами с фармацевтическим факультетом Познанского медицинского университета им. К. Марцинковского (Польша). Студенты факультета принимали участие в работе Фармацевтического интернационального образовательного лагеря инноваций «ФИЛИН» (г. Ярославль), Всероссийской фармацевтической олимпиаде (г. Казань). Магистранты проходили обучение в Первом Московском медицинском университете им. И.М. Сеченова и Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии.

Преподаватели факультета прошли стажировку на базе Национального института фармацевтического образования и исследований (г. Пенджаб, Индия), Познанского медицинского университета им. К. Марцинковского (Польша), Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, Научно-исследовательского института физиологии растений им. К.А. Тимирязева РАН, Самарской государственной медицинской академии, Литовского университета наук здоровья (г. Каунас), читали лекции для студентов Смоленской государственной медицинской академии.

Сотрудники фармацевтического факультета являются членами Государственного экспертного совета по технологиям химических, фармацевтических и микробиологических производств, Научно-технического совета подпрограммы «Аминокислоты», Комиссии по лекарственным средствам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Для проведения фармацевтического инспектирования иностранных предприятий они выезжали в Индию, Китай, Сирию, Германию, Австрию, Ирландию, Казахстан. Принимали участие в разработке Государственной фармакопеи Республики Беларусь, нормативных правовых актов по обращению лекарственных средств, СНиП и СанПиН, в проведении биоэквивалентных исследований генерических лекарственных средств.

На факультете выпускается ежеквартальный научно-практический журнал «Вестник фармации», включенный в Перечень ВАК Республики Беларусь и ВАК Республики Узбекистан для опубликования результатов диссертационных исследований, а также в Российский индекс научного цитирования. Работает научно-методический Совет по фармации Учебно-

методического объединения по высшему медицинскому образованию.

Кадровый потенциал фармацевтического факультета, инновационные технологии в образовании, значимость научных исследований, международное сотрудничество вселяют уверенность в его дальнейшем развитии и повышении уровня теоретической и практической подготовки выпускников.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
медицинский университет»,
деканат фармацевтического
факультета,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-34,
Кугач В.В.

Поступила 19.09.2014 г.

В.Ф. Гореньков

**ВЫПУСКНИКИ ПЕРВОГО НАБОРА СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ФАКУЛЬТЕТА ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
ИНСТИТУТА**

Белорусский государственный университет, г. Минск

До 1959 года в Беларуси не было вузов по подготовке фармацевтических кадров с высшим образованием. Провизорские кадры аптечной сети страны формировались за счет выпускников фармацевтических вузов России, Украины и других регионов СССР.

На основании приказа МЗ БССР от 18 июля 1959 г. был открыт фармацевтический факультет при Витебском медицинском институте с набором студентов в количестве 100 человек. При наборе существовало два конкурса: для абитуриентов со стажем работы (80%) и для абитуриентов без стажа (20%). Конкурс для последних составлял около 10 человек на место.

Обучение на первом этапе (1-й и 2-й курсы) проводилось на базе теоретических кафедр лечебного факультета, которым дополнительно были выделены помещения и штаты. В 1961-1962 учебном году факультету были переданы два старых здания медицинского института, в которых были организованы профильные фармацевтические кафедры: технологии лекарств и галеновых препаратов, фармацевтической и судебной химии, фармакогнозии и ботаники, организации фармацевтического дела и медицинского товароведения [1].

Кафедры оснащались современной аптечной мебелью, приборами и аппаратами, комплектовались преподавателями фармацевтического профиля.

Несмотря на слабую материально-техническую базу профильных кафедр, недостаточное количество преподавательских кадров с учеными степенями, в 1964 г. был осуществлен первый выпуск провизоров в количестве 87 человек. Из них 84 выпускника были распределены по регионам Беларуси, три (беременные и жены военнослужащих) – получили дипломы для свободного трудоустройства на первые рабочие места.

Из первого выпуска в Брестскую область было направлено 12 (14,5%) провизоров, в Витебскую – 16 (19%), в Гомельскую – 9 (10,7%), в Гродненскую – 11 (13,2%), в Минскую – 8 (9,5%), в Могилевскую – 19 (22,6%) и в г. Минск – 9 (10,7%) провизоров. В Могилевской области в связи с наличием фармацевтического училища основное количество специалистов аптечной службы составляли специалисты со средним образованием.

К моменту выпуска первого набора студентов фармацевтического факультета остро ощущался дефицит провизоров-руководителей аптечной сети страны, что послужило основанием для направления 75% выпускников на должности специалистов аптечных управлений, заведующих центральными районными, крупными городскими хозрасчетными и больничными аптеками, аптечными складами. Отсутствие жесткого контроля по закреплению специалистов на местах распределения в последующие три

года значительно изменило географию мест их трудовой деятельности.

В настоящей публикации хотелось бы кратко отметить вклад отдельных провизоров первого выпуска студентов фармацевтического факультета ВГМИ в совершенствование фармацевтической службы страны [2].

Дорожко (Абаджан) Нелли Борисовна по окончании института была направлена на должность заведующей аптекой г.п. Радунь Гродненской области. Там она проработала недолго и была переведена на должность руководителя отдела кадров аптечного управления Витебского облисполкома, где наиболее ярко раскрылись ее качества как организатора фармацевтической службы областного региона. По ее инициативе была разработана кадровая политика, в которой предусматривалось усиление компетентности руководителей кадрового звена области в формировании коллективов аптечных учреждений, были подготовлены и утверждены критерии оценки профессиональной пригодности провизоров-организаторов, для чего использовали тесты, наборы ситуационных задач, планирование потребности в фармацевтических кадрах, их сокращение с учетом реальных объемов работы в аптечных учреждениях, планирование затрат по подбору и профессиональному обучению персонала и др. Апробированные в Витебской области рекомендации Н.Б. Дорожко в последующем были внедрены и в других регионах страны. До выхода на пенсию Н.Б. Дорожко продолжала работать в государственных аптеках г. Витебска, в настоящее время возглавляет аптеку частной фармацевтической компании «Доктор Реддис». Она имеет ряд научных публикаций, активно участвовала в подготовке и проведении научно-практических конференций и съездов фармацевтов Беларуси.

Гладкая (Тиво) Лариса Ефимовна после окончания института была направлена в аптечное управление Могилевского облисполкома. С августа 1964 по август 1966 г. Лариса Ефимовна работала заместителем управляющего Климовичской ЦРА №20, а с августа 1966 г. – заведующая-провизор ДУП Климовичской ЦРА №20. В условиях дефицита кадров, оборотных финансовых ресурсов она смогла создать сплоченный коллектив единомышленников, обеспечить оптимальный объем фармацевтической помощи населению региона, добиться хоро-

ших социально-экономических результатов в условиях нестабильной экономики страны. При ее участии значительно улучшилась материально-техническая база, дальнейшее развитие получила аптечная сеть района, коллектив сети неоднократно занимал призовые места в областном масштабе. За высокие показатели в работе Лариса Ефимовна награждена медалью «За трудовое отличие» (1986 г.), значком «Отличник здравоохранения БССР» (1991 г.). Она была активным членом Научного общества фармацевтов (НОФ) и Белорусского общественного объединения фармацевтических работников (БООФР).

Гореньков Валерий Филиппович после окончания института был оставлен на кафедре организации фармацевтического дела и медицинского товароведения, где трудился в должности ассистента и старшего преподавателя до 1972 г. В 1971 году он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему «К оптимизации деятельности хозрасчетных аптек Белорусской ССР», а в 1989 г. – докторскую диссертацию на тему: «Социально-экономическая эффективность использования материальных и трудовых ресурсов в аптечной службе и пути ее повышения». В 1998 г. был избран членом-корреспондентом Белорусской инженерной академии, в 2008 г. – академиком Международной академии информатизации.

С созданием в Минске факультета повышения квалификации провизорских кадров Валерий Филиппович был приглашен на кафедру организации и экономики фармации Белорусского государственного института усовершенствования врачей, где работал в качестве старшего преподавателя, доцента и заведующего кафедрой до 1992 г.

Вся производственная деятельность В.Ф. Горенькова связана с работой в системе здравоохранения Республики Беларусь. С 1992 по 1995 гг. он работал Генеральным директором РПО «Фармация», создавал ЗАО «Белфарминторг», которым руководил до 1999 г., потом был принят на должность Генерального директора частного фармацевтического предприятия НП ЗАО «Малкют».

Профессор В.Ф. Гореньков широко известен как автор 12 учебников, учебных пособий, справочников и монографий по развитию и совершенствованию фармацевтического образования, фармацевтической службы страны. Его учебные пособия ис-

пользовались во многих вузах СССР и ряда стран СЭВ. За учебник для повышения квалификации провизоров ему было присуждено ученое звание «профессор».

Валерий Филиппович долгие годы возглавлял республиканское НОФ, был заместителем председателя экспертного совета ВАК по фармации, в настоящее время является членом совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по фармацевтическим дисциплинам. Он автор более 300 научных публикаций, около 30 методических рекомендаций, материалы его научных исследований использованы при подготовке и издании 16 нормативных документов Министерства здравоохранения СССР и БССР. Его исследованиями обоснована необходимость открытия в г. Минске фармацевтического факультета. Под его руководством подготовлено пять кандидатов фармацевтических наук.

За трудовые заслуги, активную общественную деятельность профессор В.Ф. Гореньков награжден значком «Отличник здравоохранения СССР», почетными грамотами Министерства здравоохранения и Министерства образования Республики Беларусь, БРК профсоюза медицинских работников, ВАК, концерна «Белбиофарм», ЦК ЛКСМ Коми АССР, руководства БелГИДУВ и БелМАПО, БГУ.

Кононкова (Барейша) Тамара Алексеевна после окончания института была направлена в аптечное управление Могилевского облисполкома. С первых дней работы до выхода на пенсию Тамара Алексеевна трудилась в должности заведующей Краснопольской ЦРА №12. Имея большой практический опыт, она помогала формированию и становлению молодых специалистов. Работая в тяжелых условиях зоны жесткого контроля, Т.А. Кононкова сумела поддерживать в коллективе аптечной службы района благоприятную психологическую обстановку, мобилизуя работников на обеспечение надлежащей фармацевтической помощи населению региона. Принимала активное участие в работе областного НОФ.

За большой вклад в дело обеспечения лекарственной помощи населению, пострадавшему от аварии на ЧАЭС, в 1986 г. Т.А. Кононкова награждена орденом Трудового Красного Знамени, а в 1990 г. – значком «Отличник здравоохранения БССР».

Сенчило Владимир Ильич был остав-

лен в институте и зачислен в штат сотрудников кафедры фармакогнозии и ботаники на должность ассистента. Уже с первых дней работы он активно включился в научный поиск по изучению отечественной лекарственной флоры, выявлению ее запасов, возможных районов безопасной заготовки для нужд фармацевтической службы страны. Результаты научного поиска были положены в основу защищенной в 1977 г. диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему: «Опыт выявления ресурсов лекарственных растений в основных типах сосновых лесов Беларуси».

С 1975 г. В.И. Сенчило работал в должности доцента кафедры фармакогнозии и ботаники ВГМУ до выхода на пенсию, а затем – доцентом кафедры фармации Белорусского государственного университета.

Владимир Ильич – автор более 40 научных публикаций, учебного пособия «Лекарственные растения Беларуси» (Минск, БГУ, 2004. – 168 с.). Он соавтор изобретения на радиопротекторный сбор, имел пять рационализаторских предложений. Им подготовлен ряд технических условий на растительное сырье, произрастающее на территории Республики Беларусь.

В.И. Сенчило был членом НОФ, принимал участие в подготовке и проведении фармацевтических конференций и съездов страны, пропагандировал научно-практические знания по отечественным лекарственным растениям по областному радио и телевидению.

За активную плодотворную педагогическую и общественную деятельность Владимир Ильич награжден Почетными грамотами ректората ВГМУ, БГУ, неоднократно ему объявлялись благодарности.

Сморыго Лев Николаевич по распределению был направлен в г. Минск в распоряжение ГАПУ МЗ БССР. Он работал заместителем заведующего приемным отделом, заведующим пятым отделом, заместителем управляющего, управляющим центральным аптечным складом г. Минска. Вся его трудовая деятельность была связана с совершенствованием системы фармацевтической логистики в стране. Л.Н. Сморыго много внимания уделял внедрению средств малой механизации для облегчения выполнения сотрудниками склада трудоемких процессов, внедрению ЭВМ для максимального сокращения пути продвижения

лекарственных средств от поставщика до потребителя. Первоначально Минский областной аптечный склад обеспечивал всю аптечную сеть страны импортными лекарственными средствами, только в 1996 г. эта функция была передана Минскому городскому аптечному складу. Импортные поставки в областные аптечные склады находились под контролем Льва Николаевича. До 1972 г. аптечный склад обрабатывал учетную документацию на машиносчетной станции на счетно-перфорационных машинах, что не давало полной и объективной информации о движении товаров. В 1975 г. Минский областной аптечный склад перешел на новую программу «Учет движения медикаментов в отделах складов», разработанную на ВЦ. Аптечный склад получил статус школы передового опыта работы по механизированному учету товаров. Опыт областного аптечного склада был распространен повсеместно в аптечной службе страны и за ее пределами. Весь сложный комплекс использования ЭВМ на аптечном складе постоянно контролировался Л.Н.Сморыго.

За достигнутые высокие показатели в работе Л.Н. Сморыго неоднократно награждался Почетными грамотами аптечного управления Мингорисполкома и Минского облисполкома, имел ряд благодарностей.

Серпер Яков Абрамович после окончания института был направлен в г. Минск. Его трудовая деятельность начиналась в аптеке №3 в должности заведующего. Наиболее ярко талант провизора-организатора Яков Абрамович проявил в должности заведующего-провизора в ЦРА №61 Советского района г. Минска. По его инициативе и при его активном участии в аптечной сети района были внедрены следующие прогрессивные формы работы: развитие социалистического соревнования, разработка объективных критериев подведения его итогов в аптеках; экономическая эффективность оптимальных маршрутов продвижения товаров со складов в аптеки; организация работы централизованной городской аптечной телефонной справки; нормирование расходов товаров на хозяйственные нужды в хозрасчетных аптеках; внедрение чекового метода оформления заказов на экстермпоральное изготовление лекарств в аптеках; внедрение системы бездефектного труда в аптеках; бригадные формы организации труда в аптеках; перевод аптечной сети

района на единое плановое задание и другие. Многие из указанных новшеств нашли свое воплощение в работе аптечной службы стран СНГ, результаты опубликованы в 12 печатных работах, Яков Абрамович имел 3 рационализаторских предложения. Он активно участвовал в работе Минского городского отделения НОФ, постоянно принимал делегации из стран СНГ по обмену опытом работы. Неоднократно отмечен грамотами и благодарностями руководства аптечного управления Мингорисполкома.

Шеманский Бронислав Иванович на фармацевтический факультет поступил после окончания Могилевского фармацевтического училища, проработав четыре года в должности фармацевта в д. Жодишки Сморгонского района Гродненской области. По распределению был направлен в аптечное управление Гродненского облисполкома, где получил назначение на должность заведующего аптекой в г.п. Порозово Свислочского района. Высокий уровень профессиональных знаний, практических навыков и умений, а главное – хорошая коммуникабельность среди коллег и населения – обеспечили карьерный рост Бронислава Ивановича. С 1966 г. по 1968 г. он работал старшим провизором Осиповичской ЦРА №109 Могилевской области, а с 1968 года – заведующим-провизором этой аптеки до выхода на пенсию в 1997 г. Бронислав Иванович зарекомендовал себя высокопрофессиональным специалистом, смело внедрял в практическую работу новые прогрессивные формы лекарственного обеспечения населения, проявляя при этом максимальную заботу о ветеранах Великой Отечественной войны, пенсионерах. Он имел пять рационализаторских предложений, ряд публикаций по оказанию лекарственной помощи населению, вел большую общественную работу (член общества «Знание», член областного отделения НОФ, внештатный инспектор районного комитета народного контроля, избирался делегатом третьего и четвертого съездов фармацевтов БССР и др.). В 1970 г. Бронислав Иванович награжден юбилейной медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», в 1986 г. – значком «Отличник здравоохранения БССР», имел грамоты аптечного управления Могилевского облисполкома, районного общества «Знание».

Фидельман Фридрих Израилевич в соответствии с распределением с августа

1964 г. по июнь 1966 г. работал заведующим аптекой №90 г.п. Воропаево Поставского района Витебской области. С июня 1966 г. – рецептар-контролер аптеки №79 г. Витебска, с августа 1966 г. – ассистент кафедры организации фармацевтического дела и медицинского товароведения Витебского государственного медицинского института.

В 1985 г. Ф.И. Фидельман защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Методические принципы развития аптечной сети и потребности в фармацевтических кадрах в регионе». В 1988 г. ему было присвоено ученое звание «доцента». Результаты научных разработок Ф.И. Фидельмана изложены в 54 научных публикациях. Его диссертационные исследования послужили основой для издания приказа Министерства здравоохранения БССР №195 от 5 декабря 1980 г. «Нормативы развития сети хозрасчетных аптек МЗ БССР». Он автор двух учебных пособий: «Организация фармацевтической службы» и «Учет в аптечных учреждениях».

Фридрих Израилевич – активный член Витебского областного отделения НОФ, постоянно оказывал практическую консультативную помощь аптечным работникам, слушателям повышения квалификации провизоров.

За высокие показатели в работе, активную общественную деятельность Ф.И. Фидельман награжден значком «Отличник здравоохранения БССР», Почетными грамотами Витебского городского Совета депутатов, руководства ВГМИ.

Весомый вклад в развитие контроля качества лекарственных средств аптечного и заводского изготовления внесли провизоры первого выпуска фармацевтического факультета ВГМИ **Галина Григорьевна Романенко** и **Лилия Александровна Есенова**. Г.Г. Романенко много лет заведовала Республиканской контрольно-аналитической лабораторией, принимала активное участие в инспектировании зарубежных фармацевтических производств. Л.А. Есенова работала в Витебской контрольно-аналитической лаборатории, проводила научные исследования по изучению сроков годности лекарственных средств. Г.Г. Романенко и Л.А. Есенова разработали и внедрили ряд новых методик для проведения внутриаптечного контроля качества лекарственных средств, отмечены многочисленными бла-

годарностями, грамотами руководства РУП «Фармация», имеют научные публикации.

К сожалению, объем статьи не позволяет автору привести данные о многих других провизорах первого выпуска ВГМИ, внесших достойный вклад в развитие фармации страны, совершенствование фармацевтической помощи ее населению.

Традиционно однокурсники каждые пять лет встречались в г. Витебске на родном фармацевтическом факультете. На последнюю встречу в 2009 г. прибыло всего 20 однокурсников. И сегодня на поприще отечественной фармации в государственных и частных аптеках трудится 36 провизоров первого выпуска.

На встречах выпускники с искренней теплотой и любовью вспоминали своих первых учителей: профессора В.К. Ященко, доцентов Н.Т. Бубона, А.Т. Хоронько, И.А. Франкова, С.А. Дуксину, Г.Н. Царик, В.Г. Якутовича и многих других, давших жизненную путевку в фармацию.

Анализируя работу провизоров первого выпуска фармацевтического факультета ВГМИ, можно утверждать, что они внесли достойный вклад в развитие аптечной службы страны, совершенствование форм и методов работы по оказанию фармацевтической помощи амбулаторным и стационарным пациентам, улучшению ее качества и достижению хороших социально-экономических результатов работы их учреждений и организаций в постоянно изменяющейся экономической ситуации страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ржеусский, Э.И. Фармацевтический факультет. История развития / Э.И. Ржеусский // Кн.: 40 лет фармацевтическому факультету 1959–1999. – ВГМУ. – Витебск. – 1999. – С.5 – 8.

2. Гореньков, В.Ф. Фармация Беларуси XX века / В.Ф. Гореньков, С.В. Гореньков – Минск: Минсктиппроект, 2001. – 272 с.

Адрес для корреспонденции:

220030, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Независимости, 4,
УО «Белорусский государственный университет»,
кафедра радиационной химии и химико-фармацевтических технологий,
тел. раб.: 8 (017) 209-58-45,
Гореньков В.Ф.

Поступила 22.09.2014 г.

З.Н. Жерносек

ДЕКАНАТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА (1960-е – 1990-е ГОДЫ)

ВГМУ является моим ровесником. Я проработала в его стенах 36 лет. Весной 1961 года ректор института Иван Илларионович Богданович принял меня на работу инспектором в деканат начинающего свою жизнь фармацевтического факультета. До этого времени всю работу на факультете выполняли сотрудники лечебного факультета. Декан лечебного факультета Дмитрий Андреевич Маслаков сказал мне, что первое время я буду сидеть за одним столом с первым деканом фармацевтического факультета Иваном Антоновичем Петуховым. Это было связано с тем, что у деканата не было не только отдельной комнаты, но даже лишнего стола. Иван Антонович появлялся в деканате лишь во второй половине дня, после работы в клинике, поэтому тесноты мы особенно и не замечали. Он был очень загружен работой, исполнял обязанности заместителя декана лечебного факультета. Работу в деканате пришлось начинать с нуля. По образованию первый декан факультета был врачом и часто, читая учебный план подготовки провизоров, удивлялся, зачем столько химий. Часто он просил меня разобраться, какую дисциплину на каком курсе нужно изучать.

Вскоре И.А. Петухова на посту декана факультета сменила Татьяна Кузьминична Бороздина, заведующая кафедрой фармакологии. Она, к сожалению, тоже была временным работником на этой должности. Но мне стало легче работать, так как она заприметила на первом курсе активного студента Володю Шелюто (будущего профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии и ботаники, заместителя декана, а в 1996–1997 гг. – декана фармацевтического факультета) и стала привлекать его к работе в деканате. Он поступил в институт после службы в армии, имел среднее специальное образование и был кандидатом в члены КПСС. Декан закрывала нас в комнате и мы вместе распределяли стипендию. В то время основная часть её назначалась в зависимости от материального положения студентов. Студенты предоставляли в деканат справки о составе семьи и заработной плате родителей. При назначении стипендии учитывались не только рубли (из этой зарплаты), но даже и копейки.

Настоящая жизнь фармацевтического факультета началась с приездом в Витебск провизоров-преподавателей из украинских вузов: В.К. Ященко, А.Т. Хоронько, Е.А. Тукало и др. Новый декан факультета Василий Кононович Ященко наконец нашёл место для деканата. Он забрал рабочие дела и повёл меня в старый корпус института, который находился на площади Свободы. Там пришлось расположиться фактически в коридоре и без телефона. Недели через две ректор института Глафира Антоновна Медведева, не имея связи с деканатом, вернула нас назад в новый корпус. Но теперь уже нашлась отдельная комната, на двери которой наконец-то появилась табличка с надписью “Деканат фармацевтического факультета”. Василий Кононович сделал очень много для факультета. Он был не только серьёзным учёным (первым доктором фармацевтических наук в БССР), но и настоящим хозяином. Под его руководством много выпускников получили путёвки в жизнь, а некоторые затем защитили диссертации и стали преподавателями.

Шли годы. С образованием специальных фармацевтических кафедр в институт прибывали новые сотрудники. Преподавательский состав факультета начал пополняться выпускниками Витебского медицинского института. Хочется вспомнить сотрудников факультета, работавших в разные годы в деканате.

Валентин Семёнович Конюшко, заведующий кафедрой аналитической химии, был энергичным и требовательным педагогом. Но мне вспоминается связанный с ним смешной случай. Как-то раз Глафира Антоновна Медведева спросила меня, всем ли студенткам “подмигивает” Валентин Семёнович. Я быстро ответила, что такого никогда не замечала. А потом, приглядевшись к нему, поняла, что при разговоре у Валентина Семёновича непроизвольно подёргивается глаз.

Как солнышко блеснул в деканате Юрий Иванович Колесниченко, заведующий кафедрой ботаники и фармакогнозии, интеллигентный и эрудированный человек. Он приехал в Витебск после преподавания в вузе за границей и рассказывал

о своей работе там много интересного. К сожалению, в 1967 году Юрий Иванович трагически погиб в автокатастрофе.

В 1970-е годы заместителем декана работал Николай Терентьевич Бубон, заведующий кафедрой аналитической и токсикологической химии. Рано повзрослевший во время войны, он был требователен к себе и студентам.

Долгое время заместителем декана фармацевтического факультета был Анатолий Тарасович Хоронько, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела. Приятный собеседник, своим спокойным украинским говорком он мог быстро найти общий язык с коллегами и призвать к порядку студентов.

Отлично проявил себя в качестве организатора Владимир Лукьянович Шелюто. И в зрелые годы он был полон комсомольского задора. Во время работы в деканате заместителем декана он старался, чтобы фармацевтический факультет был первым во всех мероприятиях, проводимых в институте (поездки в колхоз, участие в праздничных мероприятиях). Вспоминается один интересный случай. На один из Первомайских праздников, когда никакой зелени на деревьях ещё не было, студенты фармацевтического факультета вышли на демонстрацию с зелёными ветками и большой корзиной подснежников. Это Владимир Лукьянович с группой студентов за две недели до праздника поехал в лес и заготовил всё необходимое, а потом это дозревало в ведрах в деканате. Наша комната смотрелась очень эффектно и даже партком это отметил.

В начале 80-х годов на фармацевтическом факультете появилось заочное отделение и в деканат пришли новые люди. Нельзя не вспомнить его первых руководителей Александра Ильича Жебентяева и Галину Николаевну Царик. В их работе было немало трудностей. Не хватало аудиторий. Даже расписание занятий студентов-заочников приходилось составлять самим. Галина Николаевна, энергичный и талантливый руководитель, хорошая хозяйка, была примером для нас, работников деканата. Всегда без паники она решала сложные вопросы, помогала во всём.

И конечно же с глубоким уважением и приятными чувствами я вспоминаю Владимира Ивановича Ищенко – декана факультета в 1969–1996 гг. С Владимиром Ивановичем я проработала в одном кабинете 27 лет. На его долю выпали все преобразования факультета, изменения учебных планов и набор студентов из других республик СССР и стран. Все свои силы Владимир Иванович отдавал укреплению и процветанию факультета, который стал одним из лучших в СССР. Под его руководством защищены кандидатские и докторская диссертации. Ученики Владимира Ивановича возглавляют кафедры факультета. Одним из них является и Валентина Васильевна Кугач – нынешний декан факультета.

Адрес для корреспонденции:

zharnasek@gmail.com
Жерносек З.Н.

Поступила 22.09.2014 г.

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

В.В. Кугач, Е.Н. Тарасова, В.С. Куницкий

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПОСЕТИТЕЛЕЙ АПТЕК ПРИ РИНИТЕ И БОЛИ В ГОРЛЕ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В статье представлены протоколы фармацевтического консультирования посетителей аптек при рините и боли в горле, разработанные на основе анализа ассортимента лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача в Республике Беларусь. Протоколы позволяют выявить необходимость незамедлительного обращения пациента к врачу, определить потребности посетителя аптеки при выборе ЛС в соответствии с особенностями протекания заболевания, учесть возраст пациента, лекарственную форму и дополнительные потребительские предпочтения. Возможна автоматизация протоколов фармацевтического консультирования с использованием языка программирования PureBasic 5.22LTS.

Ключевые слова: протоколы фармацевтического консультирования, безрецептурные лекарственные средства, ринит, боль в горле, автоматизация.

ВВЕДЕНИЕ

Около 80% населения в разных странах мира, в том числе и в Республике Беларусь, приобретают в аптеках лекарственные средства (ЛС) безрецептурного отпуска для самостоятельного применения [1]. В настоящее время в Республике Беларусь отпуску ЛС без рецепта врача подлежат 1477 наименований ЛС из разных групп анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификационной системы ЛС (при этом часть из них указана под международными непатентованными наименованиями). В данном случае важным является оказание фармацевтическим работником информационно-консультативных услуг посетителям аптек [2].

Осуществление фармацевтического консультирования обуславливает необходимость знания провизорами ассортимента ЛС, противопоказаний, побочных реакций, совместимости с другими ЛС и с пищей, алкоголем, никотином и других аспектов их рационального применения, в том числе выявление состояний, требующих немедленного обращения к врачу [3].

С целью упорядочения информации для населения актуальной является разработка протоколов фармацевтического консультирования по рациональному применению безрецептурных ЛС. Протоколы содержат

некоммерческую, систематизированную информацию о симптомах, требующих обязательного направления к врачу и симптомах, при которых допускается самостоятельное использование ЛС. В протоколах отмечаются рекомендуемые для применения наименования ЛС с указанием лекарственной формы и возраста, с которого возможно их использование, сведения о нелекарственной терапии и другие необходимые пояснения. Протоколы разрабатываются совместно врачами и провизорами [3, 4].

В проведенных нами ранее исследованиях установлено, что при рините, боли в горле, простуде и повышенной температуре, головной боли и кашле население прежде всего обращается в аптеку, а не к врачу [5].

Ринитом и болью в горле сопровождаются не только заболевания гортани и глотки, но и простудные заболевания, вирусные инфекции (грипп, ОРВИ), которые являются одними из самых распространенных в мире [6].

Указанные заболевания опасны тем, что могут вызывать серьезные изменения в слизистой оболочке полости носа и привести к развитию хронизации процесса и к развитию разнообразных осложнений. Самыми распространенными осложнениями острого ринита являются хронический ринит, острый синусит (гайморит, фронтит и др.), острый средний отит, конъюнктивит.

Возможно развитие орбитальных и внутричерепных осложнений. К последствиям недолеченного насморка относят также воспаление нижележащих дыхательных путей, ларингит, трахеит, бронхит, пневмонию, развитие вирусного или бактериального менингита [7]. Важным при лечении данных заболеваний является рациональное применение ЛС.

Для лечения ринита и боли в горле используется достаточно широкий ассортимент безрецептурных ЛС [8].

Цель настоящего исследования – разработать алгоритмы фармацевтического консультирования посетителей аптек при рините и боли в горле.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись перечень ЛС, реализуемых без рецепта врача [8], реестр лекарственных средств Республики Беларусь [9], инструкции по применению ЛС [9].

Для анализа факторов, формирующих потребительские предпочтения населения в отношении ЛС для лечения заболеваний горла, в 2014 г. было проанкетировано население г. Витебска (160 человек). Среди респондентов 108 (67,5%) женщин и 52 (32,5%) мужчин различных возрастных категорий, 85 человек работающие (54%), с высшим (84 человека, 52%) или неоконченным высшим образованием (46 человек, 29%).

В работе использованы социологические методы исследования (анкетирование), логико-теоретические (анализ, синтез, аналогия) и эмпирические (анализ, счет, сравнение) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Протокол фармацевтического консультирования посетителей аптек при рините. Для составления алгоритма учитывали ЛС в основном из терапевтической подгруппы анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификационной системы R01 Лекарственные средства для лечения заболеваний носа, включенные в перечень ЛС, реализуемых без рецепта врача [5, 8].

В соответствии с указанным перечнем, ассортимент ЛС для лечения ринита включает 18 наименований, что соответствует 57 торговым наименованиям. Из них

9 наименований (50%) – монопрепараты (указаны под международными непатентованными наименованиями) и 9 (50%) – комбинированные ЛС. 13 наименований (72%) составляют ЛС синтетического происхождения.

Безрецептурные ЛС для лечения ринита на фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлены 9 видами лекарственных форм (при этом одно наименование может быть представлено различными лекарственными формами): спреями, аэрозолями (11 наименований, 61%) и каплями назальными (8 наименований, 44%). Зарегистрированы также лекарственные формы гель, крем и мазь назальные, эмульсия для интраназального применения, лиофилизированный порошок для приготовления назального раствора (в виде спрея). Доля белорусских ЛС составляет 39% (7 наименований монопрепаратов, что соответствует 11 торговым наименованиям), импортных – 89% (16 наименований комбинированных ЛС и монопрепаратов, что соответствует 46 торговым).

При симптоматическом лечении ринита в первую очередь провизору необходимо установить отсутствие симптомов, угрожающих жизни пациента (рисунок 1). Постановка точного диагноза не является обязанностью фармацевтического работника, и это невозможно осуществить в условиях аптеки, но провизор может выделить лиц, для которых возможно развитие осложнений, и рекомендовать им обратиться врачу.

Позволяют заподозрить имеющиеся осложнения или тенденцию к их развитию следующие признаки:

- наличие отека века или обоих век;
- смещение одного из глаз кнаружи (экзофтальм);
- ограничение подвижности глазных яблок, нарушение зрения;
- температура тела более 38⁰С при наличии гнойных выделений из носа;
- сильная головная боль, увеличивающаяся при кашле;
- выраженная общая слабость;
- резкая болезненность при пальпации передних стенок пораженных околоносовых пазух;
- выделения из одной половины носа;
- наличие гнилостного неприятного запаха выделений из носа;
- кровянистые выделения из носа;

– появление признаков синусита (головная боль, выделения из одной половины носа, чувство распирания в области щеки, нарушение носового дыхания, субфебрильная температура тела (37,0 – 37,4°C).

При наличии указанных симптомов посетителю аптеки можно рекомендовать нестероидное противовоспалительное средство для облегчения головной боли и в обязательном порядке незамедлительно обратиться к врачу [5, 11].

В остальных случаях обращения за лекарственной помощью при рините нужно определить потребности посетителей аптек в соответствии с 4 выделенными группами особенностей протекания заболевания [5]:

- 1) заложенность носа, отек слизистой оболочки полости носа, выделение из носа слизистое или гнойное, чихание;
- 2) густой слизистый экссудат;
- 3) сухость слизистой оболочки полости носа, образование корок;
- 4) зуд, щекотание в носу, покраснение кожи наружного носа, обильное прозрачное водянистое отделяемое, слезотечение, чихание, появление насморка при контакте с каким-либо аллергеном (цветочная пыльца, шерсть животных, домашняя пыль, моющие средства и др.).

В каждом из указанных случаев необходимо учитывать возраст пациента, с которого возможно применение определенных ЛС, и лекарственную форму. Если пациент младше 1 года, следует рекомендовать родителям обратиться к врачу, независимо от указаний в инструкции по медицинскому применению ЛС. Разные лекарственные формы одного и того же ЛС могут применяться с различного возраста. Например, виброцил (капли) может применяться пациентами старше 1 года, виброцил (спрей) – старше 6 лет; синупрет (капли, сироп) – у детей старше 2-х лет, синупрет (таблетки) – старше 6 лет. При этом ряд лекарственных форм могут быть рекомендованы при особенностях протекания заболевания: виброцил (капли, спрей) показаны к применению при признаках аллергического ринита, виброцил (гель) наиболее эффективен при сухости слизистых оболочек полости носа и образовании корок [5, 12].

Капли назальные являются традиционной лекарственной формой для лечения ринита. К ее преимуществам относятся

простота применения, быстрое наступление эффекта. Однако при обильном слизистом отделяемом из полости носа капли плохо удерживаются в носовых ходах. При их дозировании большая часть введенного ЛС тут же стекает по дну полости носа в носоглотку и глотку. При этом не только не достигается необходимый лечебный эффект, но и возникает угроза передозировки, поэтому предпочтительнее применять аэрозольные формы ЛС [11 – 13].

Необходимо также каждый раз перед применением капель назальных правильно выполнять туалет полости носа, попеременно очищая каждую его половину, без особого усилия, чтобы избежать попадания патологического секрета в слуховую трубу [14]. ЛС закапывают в каждый носовой ход при наклоне головы в сторону, куда вводятся капли. Это положение необходимо сохранять затем в течение нескольких минут [13].

Спреи (аэрозоли) назальные по сравнению с каплями обеспечивают более равномерное распределение действующего вещества по поверхности слизистой оболочки полости носа, высокую концентрацию вещества в месте нанесения, возможность применения в различных условиях (дома, на работе, на улице, в общественных местах). Однако большинство спреев противопоказано детям младше 2-х лет из-за риска спазма гортани. При их применении требуется обязательная синхронизация введения ЛС с моментом вдоха, что может быть затруднительно при их использовании детьми и пациентами пожилого возраста. Пропелленты, входящие в состав ЛС, могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку носовой полости. При распылении не исключается возможность попадания ЛС в глаза, на кожу лица и т.д. [13].

Перед введением ЛС следует также аккуратно выполнить туалет носовой полости. Насадку-распылитель флакона необходимо держать вертикально, наконечником кверху. Держа голову прямо, ввести наконечник-распылитель в начальный отдел носового хода и резко нажать один раз на флакон. Во время впрыскивания втянуть воздух носом. Не следует отклонять назад голову и переворачивать флакон при впрыскивании спрея в носовую полость. Насадку-распылитель флакона необходимо затем промыть теплой водой [13].

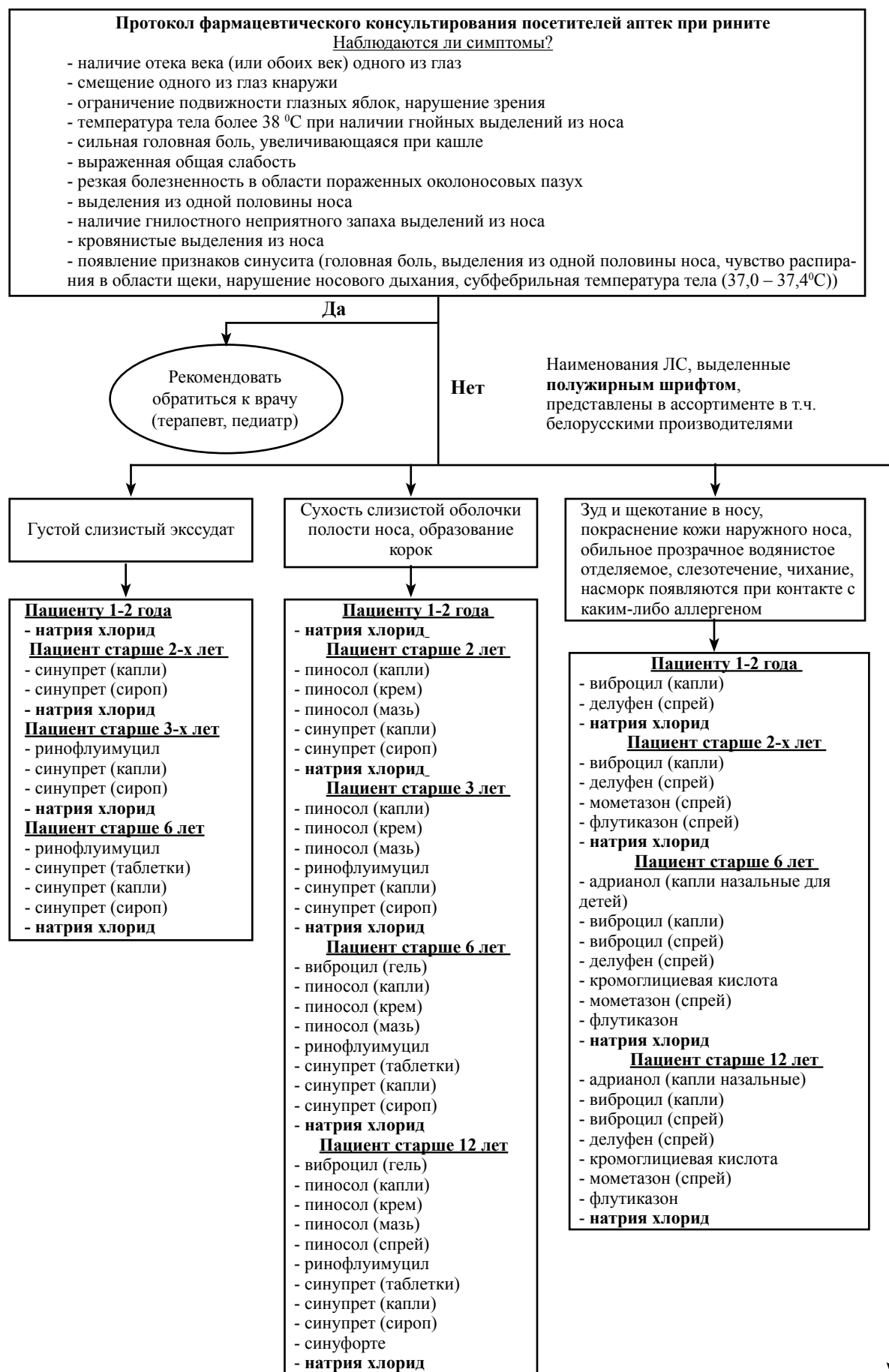


Рисунок 1 – Протокол фармацевтического консультирования посетителей аптек при рините

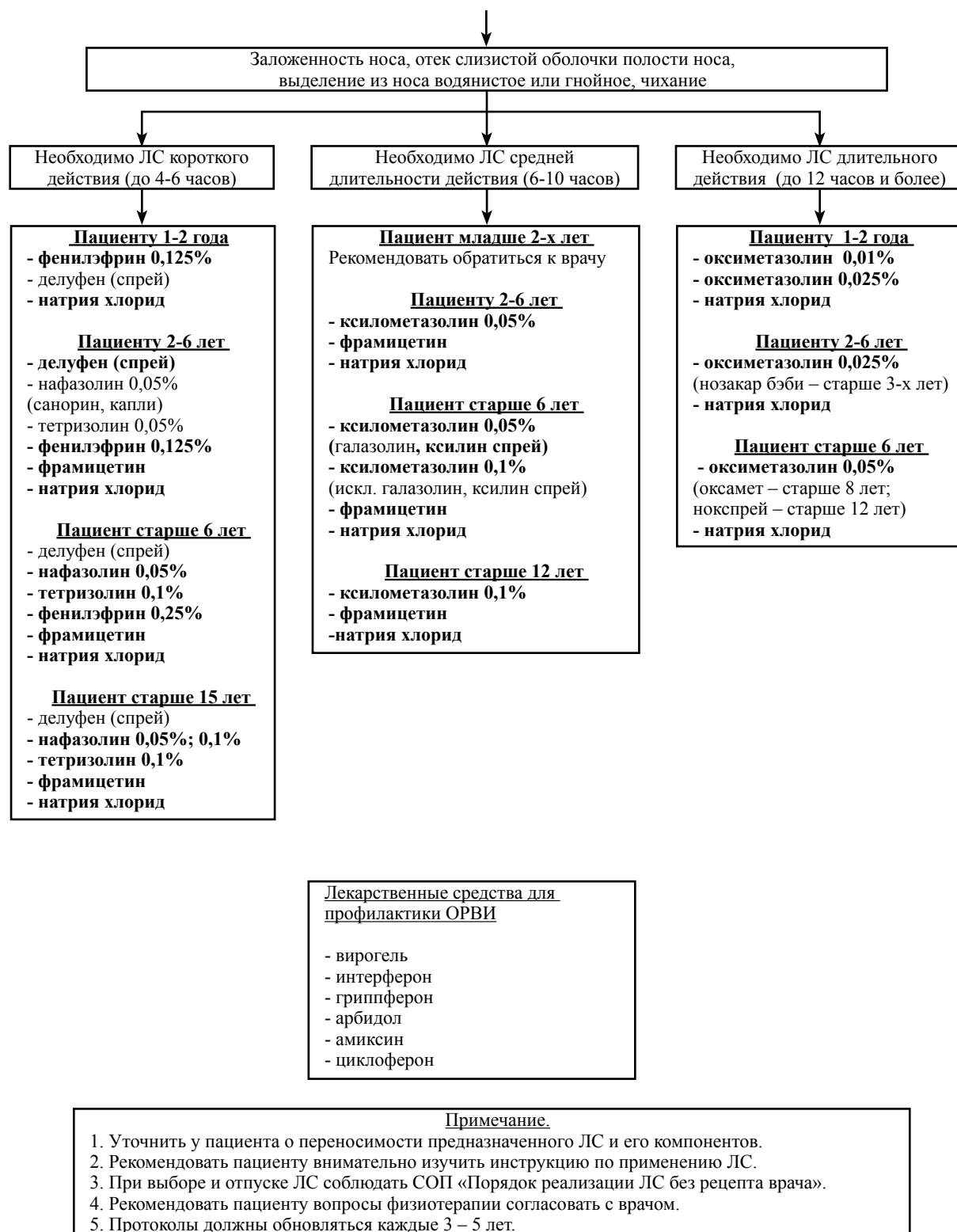


Рисунок 1 – Протокол фармацевтического консультирования посетителей аптек при рините (продолжение)

Преимуществами применения гелей, мазей и кремов назальных являются пролонгированное действие и наличие увлажняющего действия на слизистую оболочку полости носа. Однако гели оказывают и системное действие, которое менее выражено у мазей. Мази часто оставляют на коже и одежде жирные пятна. Данные лекарственные формы сложно применять при обильном количестве слизистого отделяемого [13].

При применении указанных лекарственных форм столбик мази или крема длиной около 0,5 см накладывают на ватный тампон и наносят на переднюю часть слизистой оболочки носовой полости. Затем, умеренно сдавливая крылья носа, равномерно распределяют по всей слизистой оболочке [13].

Лекарственное лечение острого ринита направлено в первую очередь на устранение симптома заложенности носа [14]. Это достигается эндоназальным применением сосудосуживающих средств (ксилометазолин, фенилэфрин, нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин и др.). Их сосудосуживающий эффект может сохраняться до 4 – 6 часов (фенилэфрин, нафазолин, тетризолин и др.) и более длительно – 6 – 10 (ксилометазолин), до 12 часов и более (осиметазолин). С целью предупреждения лекарственного ринита показаны ЛС пролонгированного действия (до 12 часов и более). ЛС данной группы не рекомендуется использовать более 5 – 7 дней в связи с их отрицательным влиянием на мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа, изменением вазомоторной функции. При более длительном использовании может развиваться вазомоторный или лекарственный ринит. Сосудосуживающие средства при рините противопоказаны детям до 1 года и являются частой причиной их госпитализации в отделение острых отравлений [5, 11].

Следует также учитывать, что при применении местных сосудосуживающих средств происходит «высушивание» слизистой оболочки полости носа. Это побочное действие часто служит причиной развития бактериального процесса в околоносовых пазухах. Поэтому перспективным является использование ЛС, содержащих увлажняющие компоненты, которые способствуют более равномерному распределению сосудосуживающего ингредиента на поверхности слизистой оболочки носа и более длительному лечебному эффекту [11].

Как дополнение к сосудосуживающим средствам, усиливающим действие и

устраняющим ряд их побочных эффектов, можно рекомендовать изотонические солевые растворы на основе хлорида натрия, морской или океанической воды. В некоторых случаях гипертонические растворы можно рассматривать как альтернативу сосудосуживающим средствам [12].

Противопоказаниями к применению группы назальных сосудосуживающих средств являются атрофический ринит, лекарственный ринит, артериальная гипертензия, выраженный атеросклероз, закрытоугольная глаукома, аллергическая непереносимость [11], беременность (из-за возможности системного действия).

При наличии у пациента вязкого густого слизистого секрета может нарушаться отток и вентиляция околоносовых синусов, что является хорошей основой для роста бактерий. Для улучшения эвакуации секрета возможен прием секретолитических средств (синупрет). В указанном случае также показано применение ринофлуимуцила. Данное ЛС содержит ацетилцистеин и обладает муколитическим действием. Однако муколитики нельзя применять длительно, что может обусловить избыточное разжижение носовой слизи, «затопление» синусов, снижение продукции лизоцима и иммуноглобулина А [11]. Возможно применение солевых назальных растворов, которые в концентрации, близкой к изотонической, разжижают слизь и нормализуют ее выработку, улучшая дренажно-вентиляционные процессы в синусах. Эта группа ЛС способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа и обеспечивает ее деликатную щадящую обработку [12]. При наличии густого слизистого экссудата не следует принимать масляные капли.

В случае сухости слизистой оболочки полости, наличии корок показан виброцил в форме геля, пиносол (капли, мазь, крем, спрей). Используют также орошения носа физиологическим раствором.

Проявлениями аллергического ринита являются зуд и щекотание в носу, покраснение кожи наружного носа, обильное прозрачное водянистое отделяемое, слезотечение, чихание, насморк, которые появляются при контакте с каким-либо аллергеном (цветочная пыльца, шерсть животных, домашняя пыль, моющие средства и др.).

При аллергическом рините используют стабилизаторы клеточных мембран (кро-

моглициевая кислота в форме спрея или аэрозоля), топические кортикостероиды (флутиказон или мометазон в виде спрея). Так как стабилизаторы клеточных мембран, топические кортикостероиды практически не купируют заложенность носа, в лечении аллергического ринита используют сосудосуживающие ЛС (адрианол, виброцил) [14]. При аллергическом рините также нашли применение комплексные гомеопатические ЛС (делуфен) [13].

Для профилактики или в первые часы развития острого вирусного ринита можно рекомендовать интраназальное введение лейкоцитарного человеческого интерферона, гриппферона. Возможно применение индукторов эндогенного интерферона (арбидол, амиксин, циклоферон), которые обладают также противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Часть безрецептурных ЛС для лечения ринита представлена и зарубежными, и белорусскими производителями. В протоколе выделены полужирным шрифтом наименования ЛС, производимых в Республике Беларусь.

Протокол фармацевтического консультирования посетителей аптек при боли в горле. Наиболее частыми причинами боли в горле являются ларингит, фарингит, тонзиллит и ангина. Ларингит, острый фарингит и обострение хронического тонзиллофарингита в большинстве случаев не требуют проведения системной антибиотикотерапии. Проводимые лечебные мероприятия, особенно в первые сутки после начала заболевания, ограничиваются методами симптоматического лечения [15].

Для составления алгоритма учитывали ЛС из терапевтической подгруппы АТХ-классификационной системы лекарственных средств R02 Лекарственные средства для лечения заболеваний гортани и глотки, включенные в перечень ЛС, реализуемых без рецепта врача [8].

Согласно перечню, ассортимент ЛС для лечения заболеваний горла включает 76 наименований (при этом монопрепараты указаны под международными непатентованными наименованиями). Из них 93% – комбинированные ЛС, 7% – монопрепараты. 70% составляют ЛС синтетического происхождения, 30% – природного. Фармакологическое действие ЛС – антисептическое, местно-анестезирующее, противовирусное, противовоспалительное, антибактериальное, противогрибковое, обволаки-

вающее, охлаждающее. Антисептическим действием обладают 47% ЛС; 45% ЛС обладает несколькими механизмами действия одновременно. Наиболее часто встречаются комбинации – антисептическое действие с местно-анестезирующим и антисептическое с противовоспалительным.

Безрецептурные ЛС для лечения заболеваний горла на фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлены 9 видами лекарственных форм. В большинстве – таблетками для рассасывания, пастилками (46 наименований, 60%) и спреями, аэрозолями (17 наименований, 22%) [16]. Данные ЛС могут применяться пациентами с различного возраста, при этом одно и то же наименование ЛС в зависимости от лекарственной формы может быть показано к применению также с различного возраста.

Доля белорусских ЛС составляет 16% (12 наименований), импортных – 95% (72 наименования). При этом 9 из 12 наименований отечественных ЛС – природного происхождения.

Большая часть ЛС для лечения заболеваний горла содержит сахар, что следует учитывать при наличии сахарного диабета у пациента.

Нами были установлены предпочтения посетителей аптек, обращающихся за ЛС при боли в горле.

По данным анкетного опроса определено, что лекарственной формой выбора при боли в горле для 108 опрошенных являются спреи, аэрозоли (68%) и для 96 – таблетки (60%). При этом для 85 (54%) респондентов производитель не имеет значения. 72% пациентов выбирают ЛС независимо от его стоимости, с учетом противопоказаний к применению. Большинство опрошенных (120 человек, 75%) предпочитают ЛС растительного происхождения. 16% респондентов при выборе ЛС для лечения заболеваний горла учитывают содержание в нем сахара, при этом у 3 анкетированных (2%) были противопоказания к применению сахаросодержащих средств. Вкус ЛС данной группы не имеет значения для 56% опрошенных. 45% респондентов выбирают ЛС с местно-анестезирующим действием.

86 (54%) респондентов при выборе ЛС для лечения заболеваний горла основываются на собственных знаниях и опыте, что свидетельствует о значимости консультирования провизорами при отпуске ЛС данной группы.

На основании полученных данных, ЛС для лечения боли в горле, включенные в перечень реализуемых без рецепта врача, были классифицированы в зависимости от возраста, природного и синтетического происхождения, лекарственной формы, с учетом содержания сахара, местных анестетиков, белорусского производителя. Составлен алгоритм фармацевтического консультирования посетителей аптек при боли в горле (рисунок 2).

Алгоритм включает следующие этапы фармацевтического консультирования:

1. Установление отсутствия симптомов, угрожающих жизни пациента, требующих обязательного обращения к врачу специализированного лечебного учреждения и представляющих опасность возникновения осложнений. К таким симптомам относятся: затрудненное дыхание, невозможность выговорить несколько слов между вдохами; невозможность проглотить слюну; резкое увеличение небных миндалин, налеты или изъязвления на миндалинах; яркая «пылающая» краснота горла; болезненность шейных лимфоузлов при ощупывании; повышение температуры выше 37,7-38,0°C; боль в горле, сопровождающаяся кожной сыпью; боль в горле, сопровождающаяся сильной головной болью, болью в ушах, животе; боль в горле, сопровождающаяся изменением цвета мочи.

2. Определение потребности посетителя аптеки в соответствии с 3 группами особенностей боли в горле:

– осиплость, охриплость голоса, боль в горле, ощущение сухости, першения, царапанья, сухой, «лающий» кашель (наиболее характерно для ларингита);

– болевые ощущения при глотании, более выраженные при глотании слюны, чем пищи (наиболее характерно для фарингита);

– ощущение першения, саднения в горле, ощущение инородного тела в области миндалин, неприятный запах изо рта, сильные боли при глотании, субфебрильная температура (наиболее характерно для тонзиллита).

Большинство ЛС применяется при различных заболеваниях горла. Однако, некоторые ЛС показаны при определенных симптомах (например, гомеовокс – при симптомах ларингита, йодинол – при симптомах тонзиллита, фарингита).

3. Определение потребительских предпочтений, связанных с составом ЛС (природного или синтетического происхождения).

При выборе ЛС растительного происхождения необходимо учитывать, что их назначение не показано пациентам, страдающим поллинозами. Прополис обладает аллергенностью и раздражающим действием. Такое же действие характерно для ЛС, содержащих производные йода и сульфаниламиды. ЛС, в состав которых входит йод, с осторожностью назначают при заболеваниях щитовидной железы [15, 17].

4. Определение лекарственной формы и возраста пациента.

Различные лекарственные формы имеют свои особенности применения.

Лекарственное вещество дольше сохраняется на слизистой оболочке глотки и полости рта, концентрация ЛС достигает максимальных значений при использовании таблеток для рассасывания, чем при применении аэрозоля и раствора.

Таблетки для рассасывания, пастилки следует держать во рту до полного рассасывания. Не следует их разжевывать. После применения ЛС рекомендуется воздерживаться от приема пищи и жидкости в течение 1 – 2 часов. Детям можно назначать таблетки и пастилки с того возраста, когда они научились самостоятельно их рассасывать, с целью предупреждения попадания инородных тел в дыхательные пути. Данная лекарственная форма содержит вкусовые добавки, это необходимо учитывать при хранении ЛС в домашних условиях во избежание отравления детей при употреблении их чрезмерного количества [18].

Преимущество аэрозолей по сравнению с другими лекарственными формами заключается в равномерном и щадящем распределении ЛС на поверхности воспаленной слизистой оболочки [15]. Аэрозоли для лечения боли в горле не следует вдыхать. Поэтому данную лекарственную форму можно употреблять детям, когда они умеют управлять дыханием. Перед орошением аэрозолем (спреем) рот следует прополоскать теплой водой. Распылитель вводят в полость рта, нажимают на его основание при задержанном дыхании по одному разу в правую и левую стороны. ЛС следует удерживать в полости рта 3 – 5 минут. После распыления ЛС в течение 1 – 2 часов не употреблять жидкость или пищу. Аппликатор-распылитель перед и после применения следует промывать горячей водой [18]. На вдохе распыляют только фузафунгин (биопарокс).

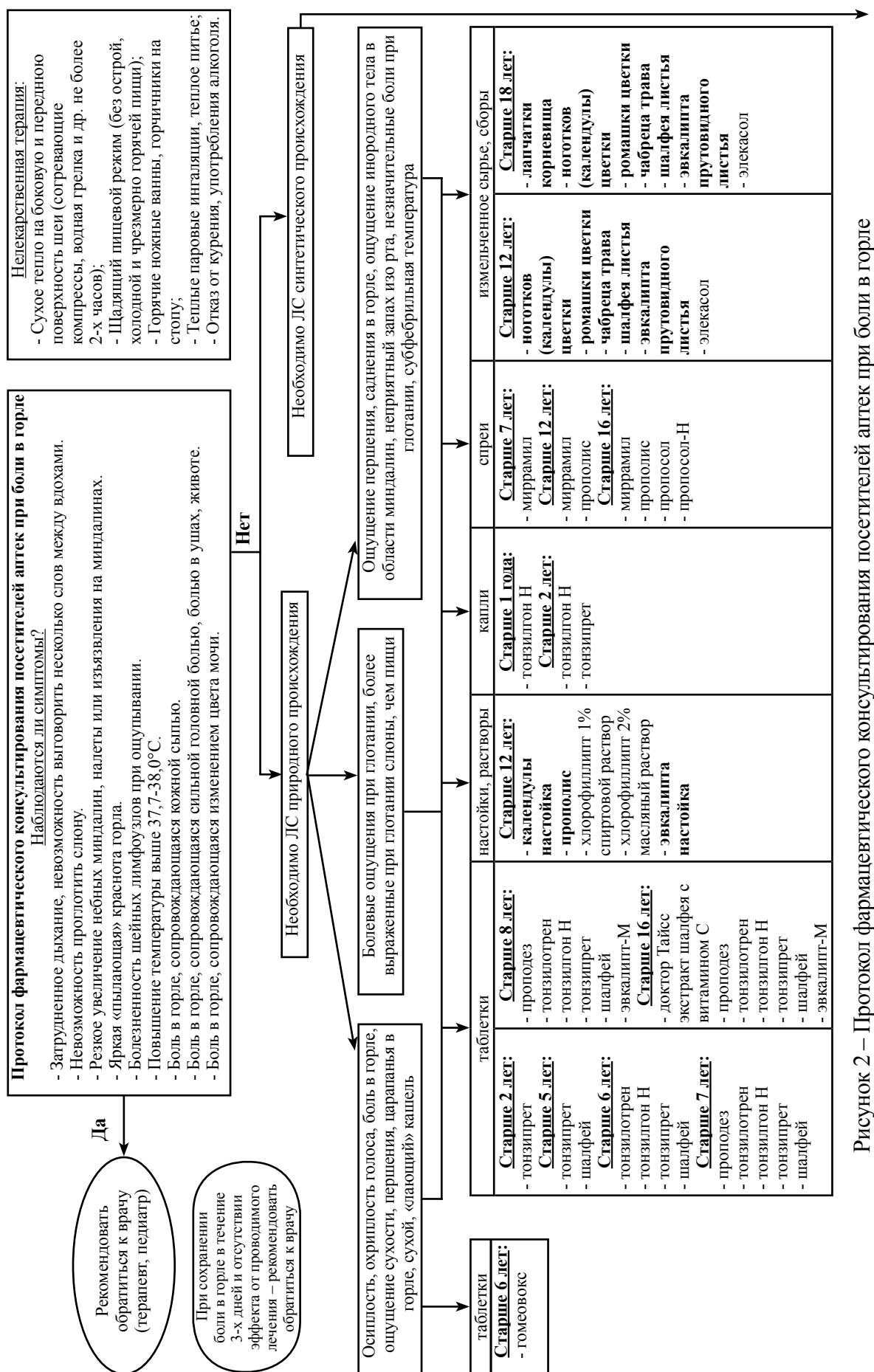


Рисунок 2 – Протокол фармацевтического консультирования посетителей аптек при боли в горле

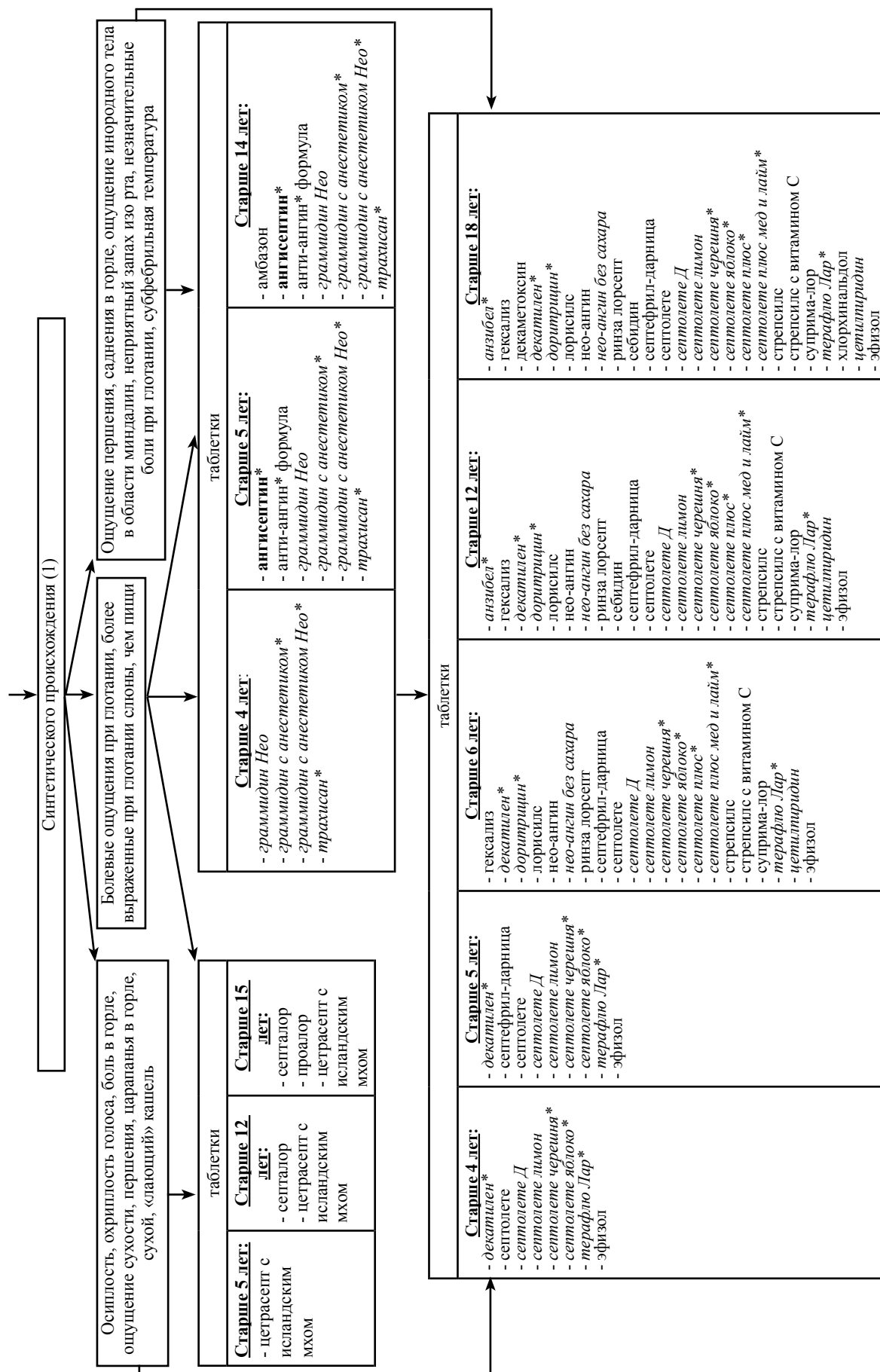
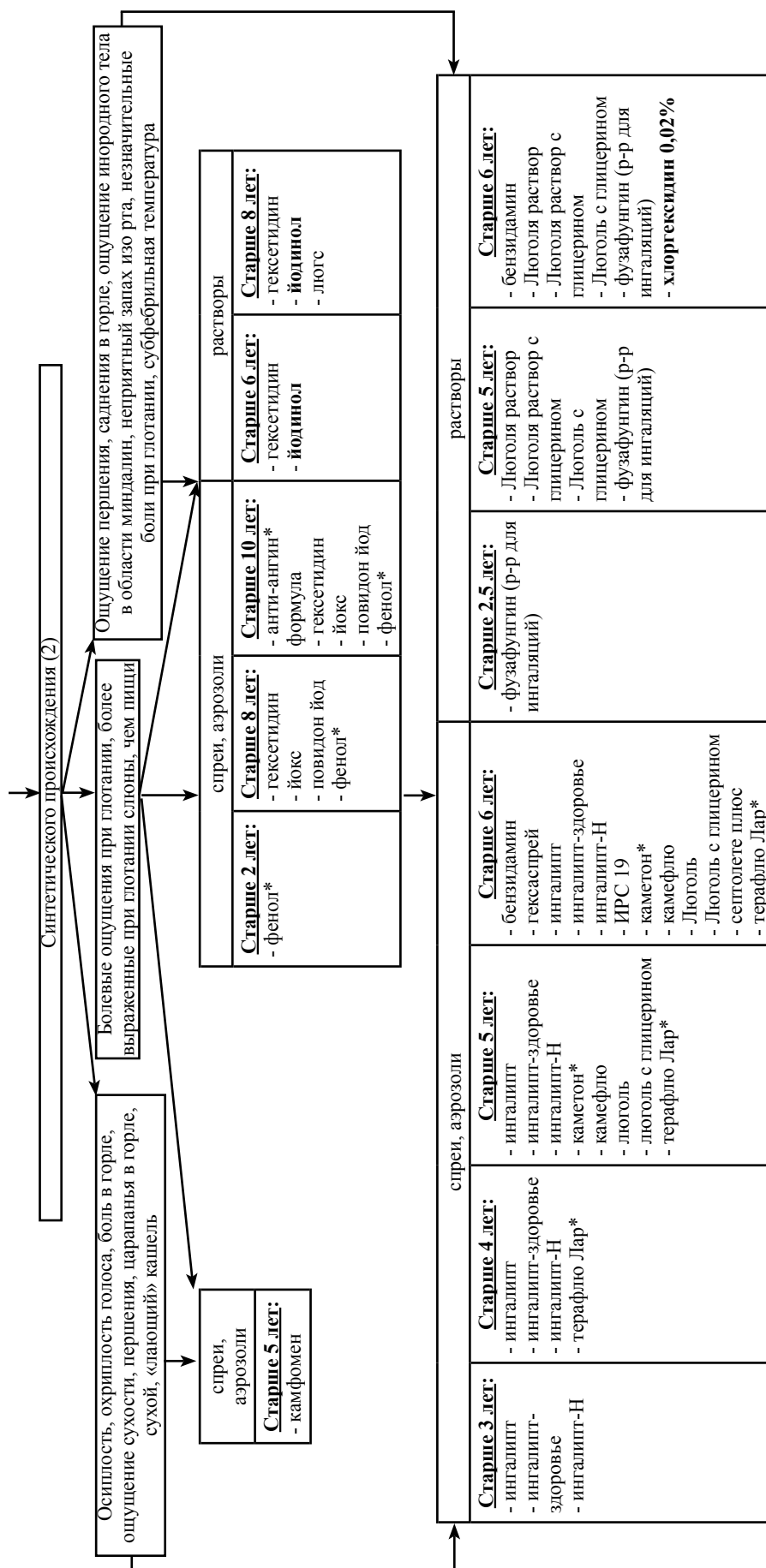


Рисунок 2 – Протокол фармацевтического консультирования посетителей аптек при боли в горле (продолжение 1)



Курсивом выделены ЛС, содержащие сахарозаменители.

* - отмечены ЛС, содержащие местный анестетик (обезболивающий эффект)
полужирным шрифтом выделены ЛС, представленные в ассортименте в т.ч. белорусскими производителями

Примечание:

1. Уточнить у пациента о переносимости предназначенного ЛС и его компонентов.
2. Рекомендовать пациенту внимательно изучить инструкцию по применению ЛС.
3. При выборе и отпуске ЛС соблюдать СОП «Порядок реализации ЛС без рецепта врача».
4. Рекомендовать пациенту вопросы физиотерапии согласовать с врачом.
5. Протоколы должны обновляться каждые 3 – 5 лет.

Рисунок 2 – Протокол фармацевтического консультирования посетителей аптеки при боли в горле (продолжение 2)

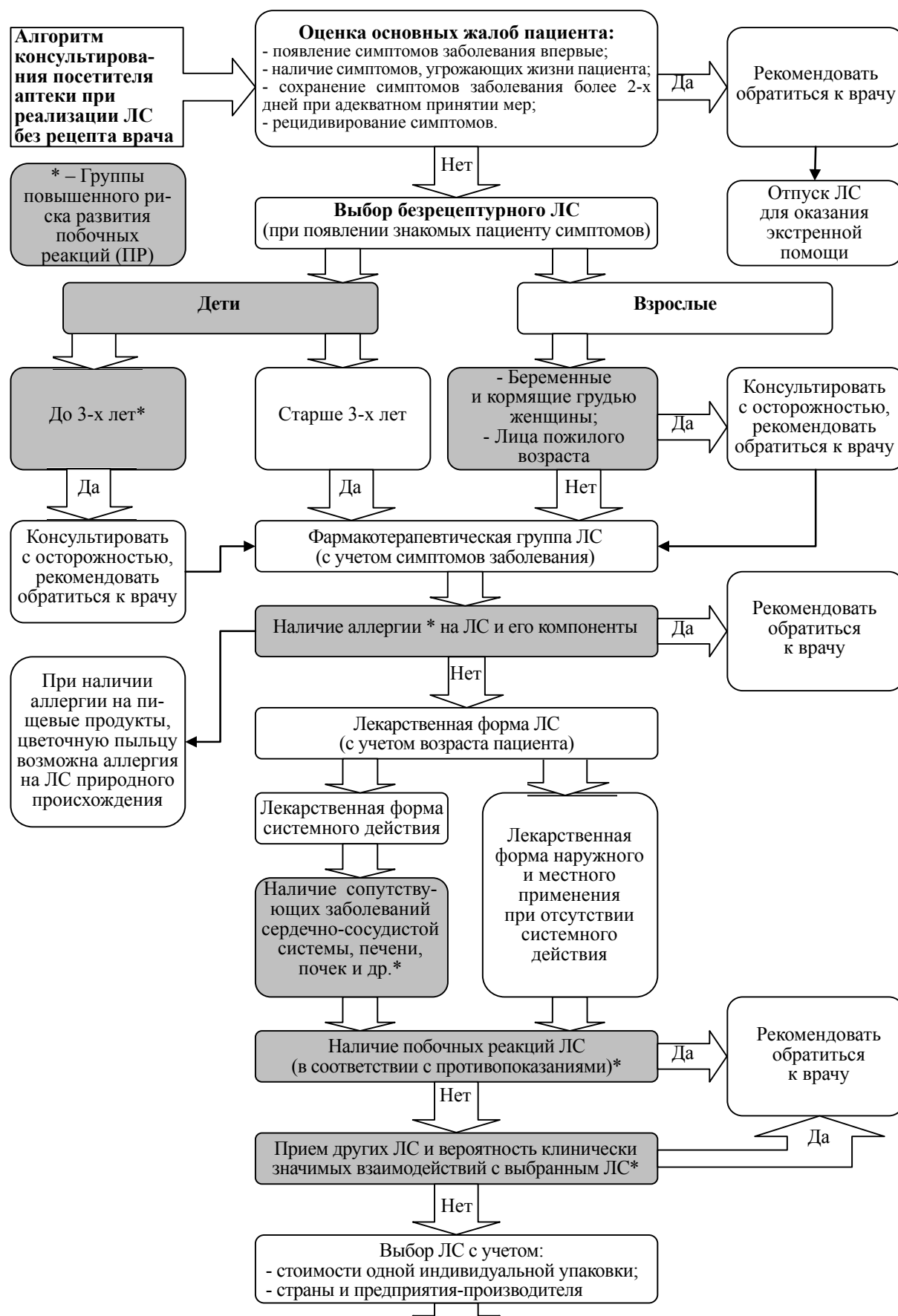


Рисунок 3 – Общий алгоритм консультирования посетителя аптеки при реализации ЛС без рецепта врача

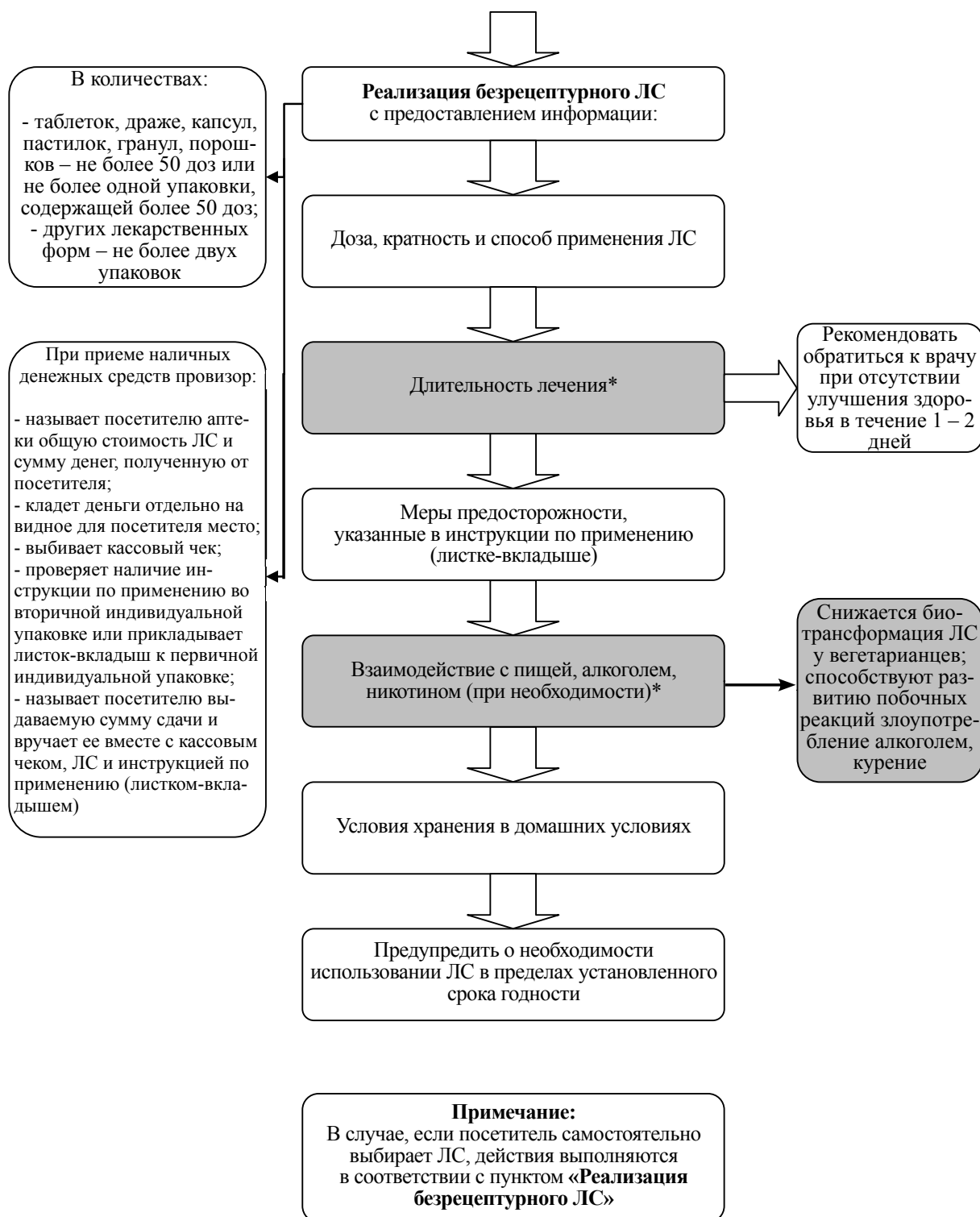


Рисунок 3 – Общий алгоритм консультирования посетителя аптеки при реализации ЛС без рецепта врача (продолжение)

Аэрозоли противопоказаны пациентам с хронической обструктивной болезнью легких из-за риска развития бронхоспазма. При использовании спиртосодержащих аэрозолей (например, ингалипта, пропосола) не рекомендуется управлять автомобилем в течение 30 мин. после приема ЛС [17].

Кроме лекарственных форм, которые могут применяться пациентами с определенного возраста, лекарственные вещества, входящие в состав ЛС, также могут иметь возрастные ограничения. Например, ЛС, содержащие масло мяты перечной (ингалипт), не рекомендуется применять у детей до 3 лет из-за возможного развития стеноза гортани в виде ларингоспазма; ЛС, содержащее хлорбутанолгидрат, не назначается детям до 5 лет и др. [15].

5. Возможность применения при сахарном диабете.

В ходе анализа ассортимента ЛС для лечения боли в горле были выявлены группы ЛС, содержащие глюкозу, сахарозу (ингалипт, ринза лорсепт) и ЛС, содержащие заменители сахара – сорбитол, мальтит, сахарин (доритрицин, граммидин с анестетиком Нео, септолете плюс). При наличии у пациента сахарного диабета можно рекомендовать ему ЛС, содержащие заменители сахара, при этом обращать их внимание на состав вспомогательных веществ, которые могут иметь различные противопоказания и энергетическую ценность.

6. Наличие обезболивающего эффекта.

Некоторые ЛС в своем составе содержат местные анестетики (тетракаин, бензокаин, лидокаин и др.). Это может также учитываться при выборе ЛС посетителем аптеки при наличии у него выраженных болевых ощущений в горле.

Большинство ЛС для лечения боли в горле представлены импортными производителями. В протоколе выделены полужирным шрифтом наименования ЛС белорусского производства.

Из нелекарственной терапии пациенту рекомендуют согревающие компрессы, сухое тепло на боковую и переднюю поверхность шеи; щадящий пищевой режим (без острой, грубой, холодной и чрезмерно горячей пищи); горячие ножные ванны; теплые паровые ингаляции, теплое питье; отказ от курения, употребления алкоголя [15].

При адекватном и своевременном лечении заболеваний глотки ожидается улучшение и излечение к 7-му дню. Сле-

дует рекомендовать пациенту обратиться к врачу при отсутствии положительной динамики от проводимой местной и симптоматической терапии и сохранении боли в горле в течение 3 дней [15]. Вопросы физиотерапии рекомендовать пациенту согласовывать с врачом.

При выборе и отпуске ЛС для лечения ринита и боли в горле провизору следует соблюдать стандартную операционную процедуру (общий алгоритм консультирования) «Порядок реализации лекарственных средств без рецепта врача» (рисунок 3).

Следование общему алгоритму позволяет выявить группы пациентов с повышенным риском развития побочных реакций, направить их к врачу или скорректировать выбор безрецептурного ЛС. К таким категориям относятся дети до 3-х лет, беременные и кормящие грудью женщины, лица пожилого возраста, пациенты с наличием аллергии на ЛС, на пищевые продукты и цветочную пыльцу (в последнем случае возможна аллергия на ЛС природного происхождения), с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени, почек и другими противопоказаниями, принимающие одновременно несколько ЛС, длительно использующие ЛС, злоупотребляющие алкоголем, курением.

Последовательное выполнение алгоритма позволяет на ранних этапах выявить группу пациентов, которым невозможен отпуск ЛС без рецепта врача.

Протоколы фармацевтического консультирования должны обновляться каждые 3 – 5 лет с учетом регистрации новых ЛС.

Для автоматизации протоколов фармацевтического консультирования, разработанных изначально в виде графических схем, может быть использовано прикладное программное обеспечение PowerPoint 2010 [19]. С этой же целью разработана программа с использованием языка программирования PureBasic 5.22LTS. Программа представляет собой компактное приложение, которое работает с высокой скоростью и требует только наличия операционной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа ассортимента ЛС для лечения заболеваний носа, гортани и глотки, разрешенных к отпуску без рецепта врача в Республике Беларусь, с учетом

потребительских предпочтений разработаны протоколы фармацевтического консультирования посетителей аптек при рините и боли в горле.

Показано, что при симптоматическом лечении ринита и боли в горле провизору в первую очередь необходимо установить отсутствие симптомов, угрожающих жизни пациента. Определение потребности посетителей аптек следует проводить в соответствии с особенностями протекания заболеваний. Необходимо учитывать возраст пациента и лекарственную форму ЛС. При выборе сосудосуживающих ЛС для лечения ринита стоит принимать во внимание длительность их действия. При боли в горле дополнительно учитывать возможные противопоказания и потребительские предпочтения, связанные с составом ЛС: природного или синтетического происхождения, содержание сахара, наличие обезболивающего эффекта. В протоколах также отмечены наименования ЛС, представленные в ассортименте в том числе белорусскими производителями.

Возможна автоматизация протоколов фармацевтического консультирования с использованием прикладного программного обеспечения PowerPoint и языка программирования PureBasic 5.22LTS.

SUMMARY

V.V. Kuhach, E.N. Tarasova, V.S. Kunitski
PHARMACEUTICAL CONSULTATION
OF VISITORS OF DRUGSTORES AT
RHINITIS AND THE SORE THROAT

Protocols of pharmaceutical consultation of visitors of drugstores at rhinitis and the sore throat which are developed on the basis of the analysis of the range of the OTC-drugs in the Republic of Belarus are presented. Protocols allow to reveal need of the immediate address of the patient to the doctor, to define needs of the visitor of a drugstore at the drug choice according to features of course of a disease, to consider age of the patient, a dosage form and additional consumer preferences. Automation of protocols of pharmaceutical consultation with use of the PowerPoint application software and PureBasic 5.22LTS programming language is possible.

Keywords: protocols of pharmaceutical consultation, OTC-drugs, rhinitis, sore throat, automation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самолечение в фокусе или фокусы самолечения // Российские Аптеки [Электронный ресурс]. – 2001. – № 3. – Режим доступа: <http://www.rosapteki.ru/arhiv/index.php>. – Дата доступа: 10.06.2014.

2. Фармацевтическое консультирование в аптеке по всем правилам искусства // Новая аптека. – 2010. – № 12. – С. 29 – 30.

3. Егорова, С.Н. Вопросы фармацевтического консультирования в последипломном образовании провизоров / С.Н. Егорова, Е.М. Валиева // Актуальные вопросы повышения качества после последипломной подготовки фармацевтических кадров: материалы Российской научно-практической конференции, Том 1, 21 марта 2012 г. – Казань, 2012.

4. Вопросы фармацевтического консультирования в последипломном образовании провизора // Ремедиум Приволжье [Электронный ресурс]. – 2012. – № 3. – Режим доступа: remedium.ru/public/journal/rem_volga/2012. – Дата доступа: 10.06.2014.

5. О разработке протокола фармацевтического консультирования посетителей аптек при рините / Л.А. Реутская, В.В. Кугач, Е.Н. Тарасова, В.С. Куницкий // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: Материалы XI Международ. конф., 17–18 мая 2013 г., Минск / редкол.: В.А. Прокашева (отв. ред.) [и др.]. – Минск: Изд. центр БГУ, 2013. – С. 87 – 89.

6. Дидковский, Н.А. К вопросу о терапии острых респираторных вирусных инфекций // Н.А. Дидковский, А.Н. Танасова, А.С. Корнеев // Русский медицинский журнал. – 2005. – Том 13. – № 20. – С. 1336 – 1339.

7. Гришин, А.В. Фармацевтическое консультирование по вопросам лечения острого ринита и катарального фарингита / А.В. Гришин, Ю.А. Кротов, М.А. Ячникова // Новая аптека. – 2010. – № 12. – С. 31 – 38.

8. Об установлении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.06.2012 г., № 55.

9. РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rceth.by/>. – Дата доступа: 15.05.2014.

10. Сабитов, Р.А. Основы научных исследований / Р.А. Сабитов // Основы научных исследований: учебное пособие. – Челябинск, гос. ун-т: Челябинск, 2002. – 113 с.
11. Сачек, М.М. Фармацевтическое консультирование: лечение больных острым риносинуситом / М.М. Сачек, А.Б. Бизунков, О.В. Курлюк // Вестник фармации. – 2009. – № 1 (43). – С. 94 – 103.
12. Мастер-класс для первостольника: практические рекомендации для работы с посетителями аптек / под ред. Е.А. Тельновой: Издательство «Ремедиум», 2010. – 396 с.
13. Зупанец, И.А. Фармацевтическая опека при рините / И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая // Аптека.ua. [Электронный ресурс]. – 2013. № 891 (20). – Режим доступа: <http://pda.apteka.ua/article/231429>. – Дата доступа: 15.05.2014.
14. Сединкин, А.А. Острое воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (синусит) / А.А. Сединкин, М.Н. Шубин // Consilium-provisorum [Электронный ресурс]. – 2011. – Том 1. – № 1. – Режим доступа: con-med.rumedia/provisor/index.shtml. – Дата доступа: 16.05.2014.
15. Куницкий, В.С. Топические лекарственные средства в лечении заболеваний глотки // Вестник фармации. – 2007. – № 1 (35). – С. 92 – 98.
16. Тарасова, Е.Н. Анализ ассортимента безрецептурных лекарственных средств для лечения заболевания горла / Е.Н. Тарасова, Н.И. Михайлова // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы XIII международной научно-практической конференции, Витебск, 14 – 15 ноября 2013 г. / редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2013. – С. 203 – 204.
17. Лопатин, А.С. Местные антимикробные препараты в лечении инфекций верхних дыхательных путей / А.С. Лопатин // Оториноларингология [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pedug.ru/lib/lit/lor/01nov/lor25/lor.htm#>. – Дата доступа: 16.05.2014.
18. Зупанец, И.А. Фармацевтическая опека при симптоматическом лечении боли в горле / И.А. Зупанец, Н.П. Безуглая // Аптека.ua [Электронный ресурс]. – 2013. – № 885 (14). – Режим доступа: <http://pda.apteka.ua/article/226085>. – Дата доступа: 12.06.2014.
19. Тарасова, Е.Н. Совершенствование безрецептурного отпуска лекарственных средств в Республике Беларусь / Е.Н. Тарасова // Молодая фармация – потенциал будущего: материалы IV Всероссийской науч. конф. студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14–15 апреля 2014 г. / редкол.: И.А. Наркевич (гл. ред.) [и др.]. – Изд-во СПХФА, 2014. – С. 730 – 732.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,
Кугач В.В.

Поступила 01.07.2014 г.

ФАРМАКОГНОЗИЯ И БОТАНИКА

Г.Н. Бузук

ПУТИ МИНИМИЗАЦИИ ОШИБОК ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПЛОЩАДИ ЗАРОСЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Предложены способы значительного повышения точности определения площади зарослей лекарственных растений, основанные на использовании линий пересечения и линий точек, позволяющие получить точность учета в пределах 1,6–2,2%.

Ключевые слова: лекарственные растения, урожайность, площадь, заросли.

ВВЕДЕНИЕ

В ботаническом ресурсоведении в целом и в ресурсоведении лекарственных растений, в частности, основным моментом при оценке запаса лекарственного растительного сырья (ЛРС) является определение двух величин: площади, занятой зарослью растения, и количества сырья с единицы площади (урожайность, плотность запаса сырья). Методики определения урожайности ЛРС с использованием учетных площадок достаточно хорошо отработаны и включают расчет ошибок [1 – 2].

Что касается определения площади заросли, то оно сводится к приравниванию контура заросли к какой-либо подходящей геометрической фигуре (квадрату, прямоугольнику, трапеции, кругу и т.п.) с последующим расчетом ее площади после физического измерения необходимых параметров (длины, ширины, диаметра). Совершенно очевидно, что как и в случае определения урожайности, площадь заросли измеряется с некоторой ошибкой, которая, однако, не принимается во внимание и при расчетах запаса сырья не оценивается и не учитывается [1 – 2].

Целью настоящей работы является оценка и поиск путей минимизации ошибок при определении площади зарослей лекарственных растений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проверки оценки точности определения площади зарослей лекарственных растений использовали компьютерное моделирование в программе Imagej и Matlab.

В среде Imagej (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>) были созданы рисунки вариантов одно-контурной и многоконтурной зарослей

с размером матрицы 500 x 400 пикселей. Многоконтурные модели были получены из одноконтурной путем ее деления на части. Площади одноконтурной и многоконтурной моделей зарослей равны. При расчетах 1 пиксель изображения приравнивали к 1 м растительного покрова. Фактическую площадь (S_f) растительного покрова на матрице изображения определяли путем подсчета количества «окрашенных» пикселей, ограниченных одним или несколькими контурами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Метод измерения длины и ширины. Как правило, на практике ограничиваются измерением длины и ширины заросли. В этом случае площадь заросли рассчитывают как произведение длины на ширину с ошибкой, величина которой зависит от степени изрезанности контура заросли (рисунок 1).

Так, например, определение площади заросли (рисунок 1А) как произведение длины ($l = 371$ м) на ширину ($h = 133$ м) (способ А) дает найденное значение площади ($S_i = 49343$ м²), в то время как фактическое составляет ($S_f = 43317$ м²). Таким образом, имеет место завышение на 13,9%.

Ошибка определения площади может быть снижена путем измерений ширины в нескольких местах с последующим расчетом средней ширины hs (рисунок 1Б).

$$hs = (h_1 + h_2 + h_3 + h_4 + h_5 + h_6 + h_7) / n, \quad (1)$$

$$S = l \cdot hs, \quad (2)$$

где S – площадь;
 l – длина;

h_s – средняя ширина;
 n – число измерений ширины.

$$h = (88+122+114+131+128+120+138) / 7 = 120,14$$

$$S = 371 \cdot 120,14 = 44573 \text{ м}^2$$

В этом случае определение площади заросли дает следующие значения: фактическое ($S_f = 43317$), найденное ($S_i = 44573$).

Завышение составляет всего 2,9% фактического.

Точность оценки площади заросли сильно зависит от того, к какой геометрической фигуре приравнена форма контура заросли, а также от того, выбранная геометрическая фигура описана вокруг контура или вписана в контур (рисунок 2).

Как можно видеть на рисунке 2, во всех случаях, когда геометрическая фигура

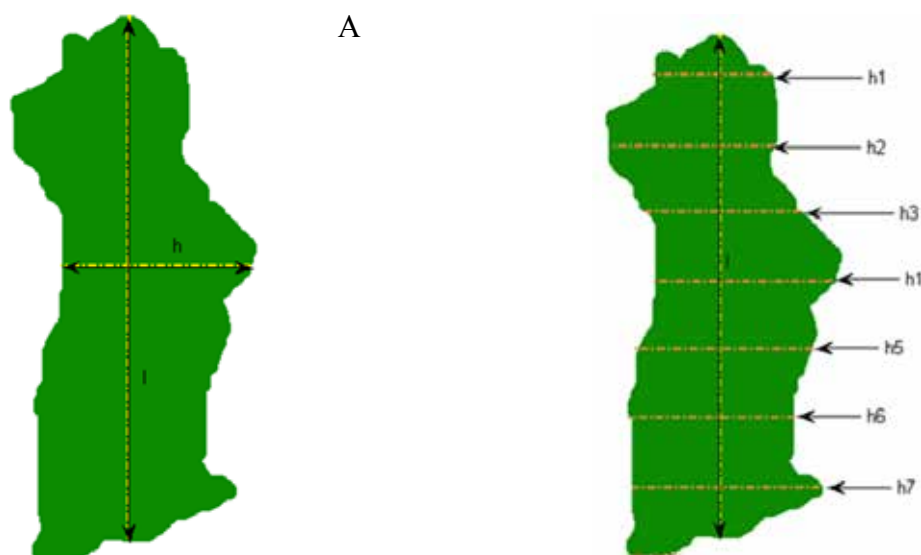


Рисунок 1 – Различные способы измерения длины и ширины заросли

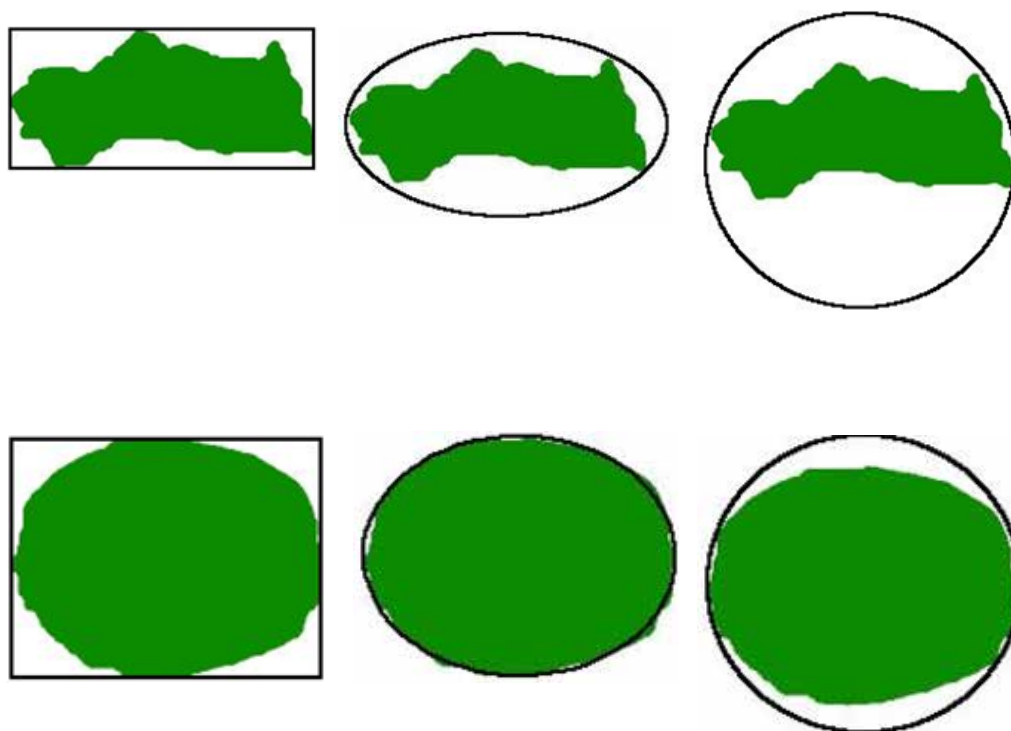


Рисунок 2 – Примеры приравнивания контура заросли к различным геометрическим фигурам

описана вокруг контура заросли, получают завышенные результаты определения площади. Их величина напрямую зависит от того, насколько геометрическая фигура «подогнана» к контуру заросли.

Соответственно, если геометрическая фигура вписана в контур, получают заниженные результаты расчета площади заросли.

Более точные данные о площади заросли, занятой исследуемым видом, могут быть получены при использовании линий пересечения и линий точек. Ранее данный подход применялся нами при оценке уровней точности определения проективного покрытия [3]. Сущность метода состоит в определении доли линий, пересекающих контур, или доли точек, локализованных в пределах контура заросли, к общей длине линий и количеству точек в пределах участка заготовки.

Метод линий пересечения (одноконтурная заросль). На местности закладывают или размечают участок заготовки в форме квадрата или прямоугольника. Углы участка отмечают колышками или виртуально, используя GPS.

Затем по ширине участка проводят несколько линий пересечения, равномерно отстоящих друг от друга, фиксируя их на местности с помощью шнура или виртуально по азимуту компаса или GPS. Пло-

щадь заросли рассчитывают как произведение площади участка ($L \cdot H$) на долю линий, пересекающих контур заросли ($h / N \cdot H$) (рисунок 3).

Число линий пересечения определяют исходя из требуемой точности (RMSE, %) определения площади (рисунок 4) [3].

Затем определяют протяженность линий пересечения, проходящих через контур заросли (рисунок 3).

Площадь заросли рассчитывают по формуле:

$$h = h_1 + h_2 + h_3 + h_4 + h_5 + h_6 + h_7 + h_8, \quad (3)$$

$$S = (h \cdot L \cdot H) / (N \cdot H), \quad (4)$$

где $h_1 \dots h_n$ – длина 1 ... n линий, пересекающих контур заросли;

N – число линий пересечения (10);

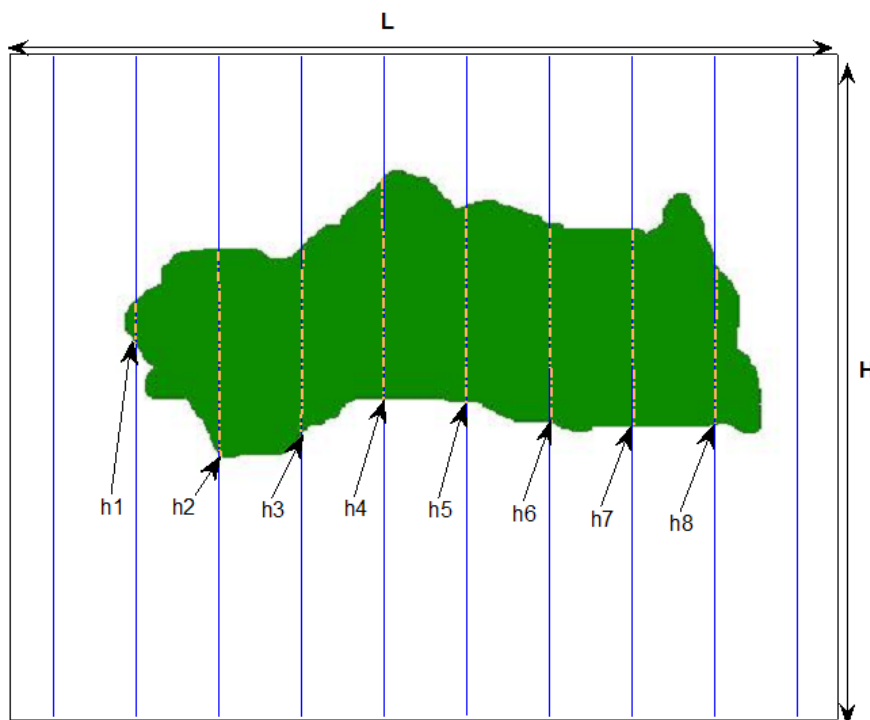
L – длина участка заготовки (500 м);

H – ширина участка заготовки (400 м).

$$h = 88 + 122 + 114 + 131 + 128 + 120 + 138 + 36 = 877 \text{ м}$$

$$S = (877 \cdot 500 \cdot 400) / (10 \cdot 400) = 43850 \text{ м}^2$$

Таким образом, найденная площадь (S_i) равна 43850 м², фактическая $S_f = 43317 \text{ м}^2$. Превышение составляет 1,2%.



Примечание: $L = 500 \text{ м}$, $H = 400 \text{ м}$, N – число линий пересечения (10)

Рисунок 3 – Определение площади одноконтурной заросли методом линий пересечения

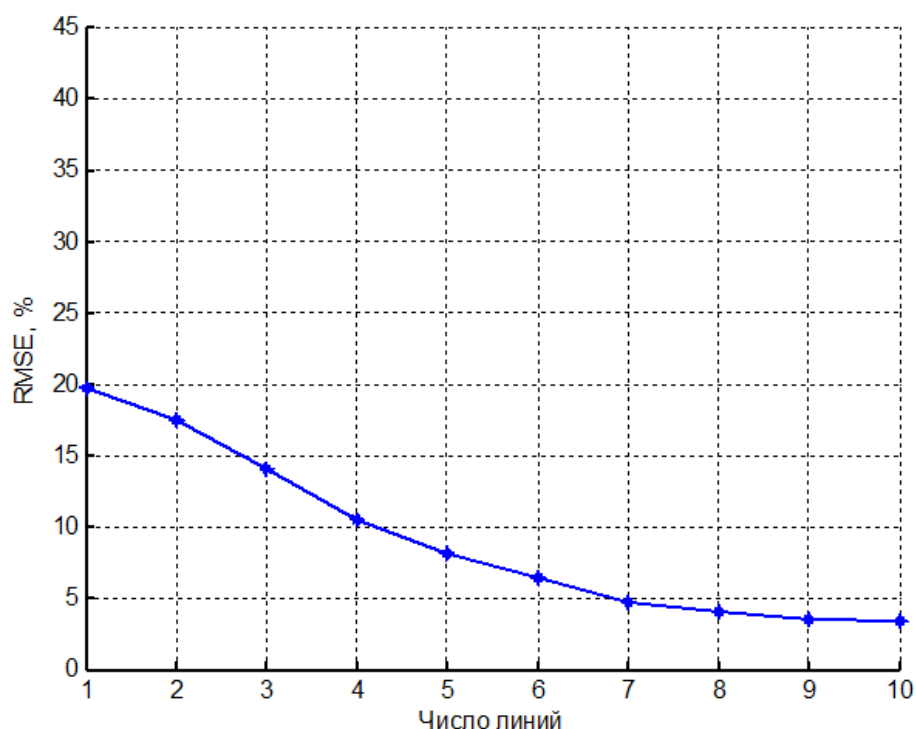


Рисунок 4 – Зависимость точности определения площади от числа линий пересечения [3]

Метод линий точек (одноконтурная заросль). На местности закладывают или размечают участок заготовки в форме квадрата или прямоугольника. Углы участка отмечают колышками или виртуально, используя GPS. Затем проводят по ширине участка несколько линий пересечения,

равномерно отстоящих друг от друга, фиксируя их на местности с помощью шнура или виртуально по азимуту компаса или GPS. Затем, следуя по линиям пересечения, через определенные интервалы отмечают присутствие исследуемого вида в точках, отмеченных знаком (+) (рис. 5).

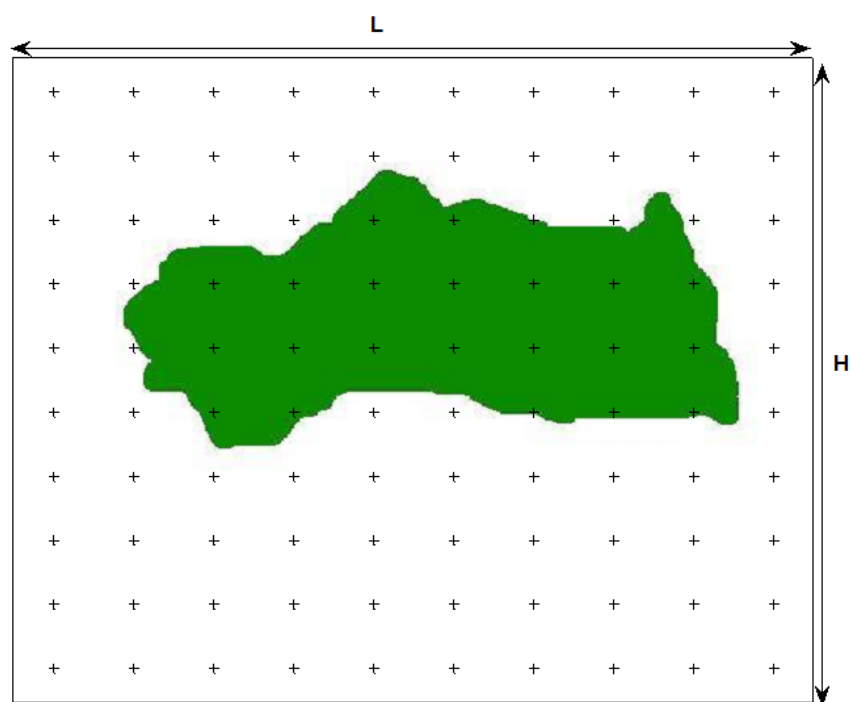
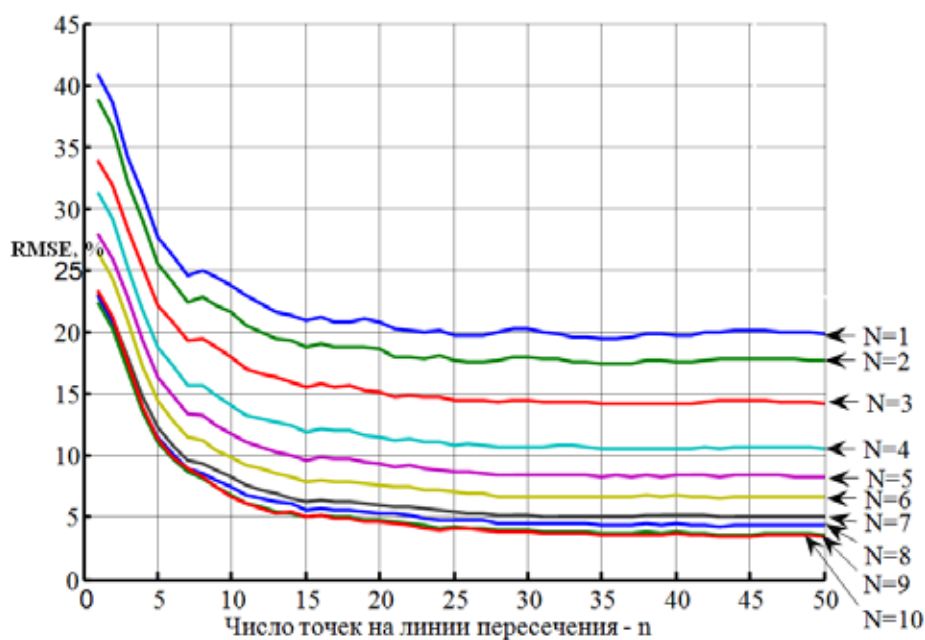


Рисунок 5 – Определение площади одноконтурной заросли методом линий точек

Число линий пересечения и точек на каждой линии определяют исходя из требуемой точности (RMSE) определения площади (рисунок 6) [3].

Площадь заросли в этом случае равна произведению площади участка ($L \cdot H$) на долю меток, локализованных в контуре ($n / (N \cdot m)$).



Примечание: N=1 – одна линия пересечения, N=2 – две линии пересечения и т. д.

Рисунок 6 – Зависимость точности определения площади от числа линий пересечения и точек на линиях пересечения [3]

Площадь контура заросли рассчитывают по формуле:

$$S = (L \cdot H) \cdot n / (N \cdot m), \quad (5)$$

где S – площадь заросли;
L – длина участка заготовки (500 м);
H – ширина участка заготовки (400 м);
n – число точек, локализованных на контуре (22);
N – число линий пересечения (10);
m – число точек на линии пересечения (10).

$$S = (500 \cdot 400) \cdot 22 / (10 \cdot 10) = 44000 \text{ м}^2$$

Таким образом, найденная площадь (S_f) составляет 44000 м^2 при ее фактическом значении $S_f = 43317 \text{ м}^2$. Превышение составляет 1,6%.

В тех случаях, когда популяции изучаемого вида образуют отдельные пятна в пределах растительного сообщества, например, пятна ландыша в травяном покрове сосняка сложного, то сначала определяют площадь всего участка заготовки, на

котором встречается изучаемый вид, а затем – процент площади, занятой пятнами растений ландыша, используя метод линий пересечения или линий точек.

Метод линий пересечения (многоконтурная заросль). Для этого на местности закладывают или размечают участок заготовки (выдел леса, участок поймы) в форме квадрата или прямоугольника. Углы участка отмечают кольешками или виртуально, используя GPS.

Затем по ширине участка проводят несколько линий пересечения, равномерно отстоящих друг от друга, фиксируя их на местности с помощью шнура или виртуально по азимуту компаса или GPS. Следуя по линиям пересечения, определяют протяженность линий пересечения, локализованных в пределах контуров пятен исследуемого вида (рисунок 7).

Для измерения протяженности линий, локализованных на контурах исследуемых видов растений, довольно удобно использовать смартфон или планшет с GPS и установленной программой Oziexplorer для Android, позволяющей измерять прой-

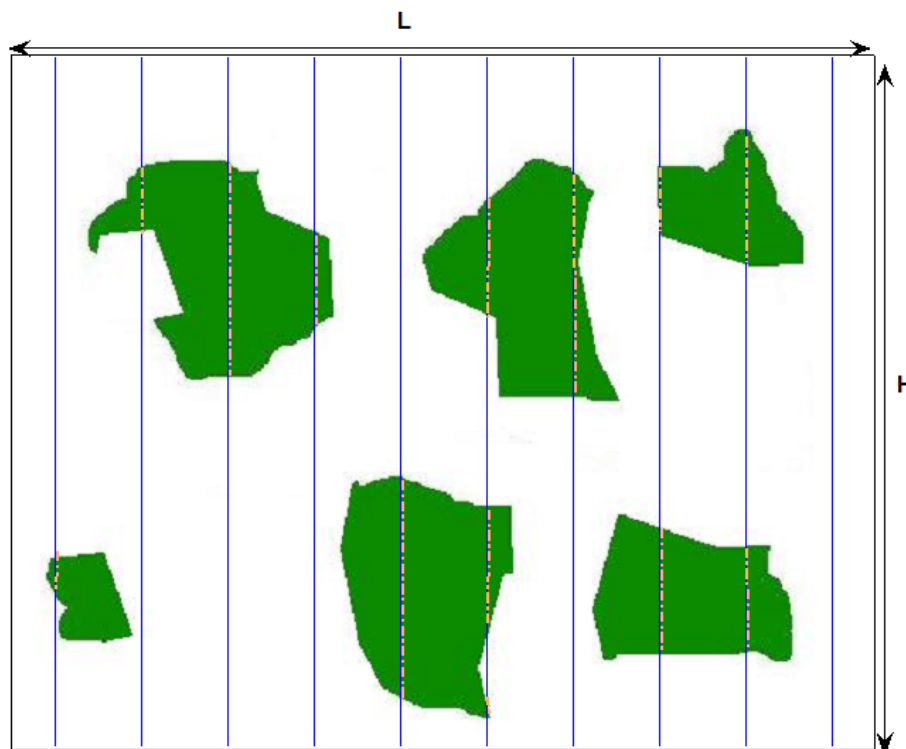


Рисунок 7 – Определение площади многоконтурной заросли методом линий пересечения

денный путь по GPS, неоднократно включая и отключая каналы регистрации, с фиксацией результатов измерений по каждой линии пересечения в журнале смартфона.

Площадь многоконтурной заросли рассчитывают как произведение площади участка ($L \cdot H$) на долю линий, пересекающих контуры ($h/(N \cdot H)$).

Площадь контура многоконтурной заросли рассчитывают по формуле:

$$h = h_1 + h_2 + h_3 + h_4 + h_5 + h_6 + h_7 + h_8 + h_9 + h_{10} + h_{11} + h_{12} + h_{13}, \quad (6)$$

$$S = (h \cdot L \cdot H) / (N \cdot H), \quad (7)$$

где $h_1 \dots h_n$ – длина 1... n линий, пересекающих контуры пятен заросли;

h – общая длина линий (885 м), пересекающих контуры заросли;

N – число линий пересечения (10);

L – длина участка заготовки (500 м);

H – ширина участка заготовки (400 м).

$$h = 22+37+121+54+127+65+72+9+128+39+73+78+60 = 885 \text{ м}^2$$

$$S = (885 \cdot 500 \cdot 400) / (10 \cdot 400) = 44250 \text{ м}^2$$

Таким образом, найденная площадь (S_f) составляет 44250 м^2 при ее фактиче-

ском значении $S_f = 43317 \text{ м}^2$. Превышение составляет всего 2,2%.

Метод линий точек (многоконтурная заросль). Для этого на местности закладывают или размечают участок заготовки (выдел леса, участок поймы) в форме квадрата или прямоугольника. Углы участка отмечают колышками или виртуально, используя GPS.

Затем по ширине участка проводят несколько линий пересечения, равномерно отстоящих друг от друга, фиксируя их на местности с помощью шнура или виртуально по азимуту компаса или GPS.

Затем, следуя по линиям пересечения, через определенные интервалы отмечают присутствие исследуемого вида в точках, отмеченных знаком (+) (рисунок 8).

Число линий пересечения и точек на каждой линии определяют исходя из требуемой точности (RMSE) определения площади (рисунок 6) [3].

Исходя из протяженности линии пересечения (или ширины участка), а также необходимого для заданной точности числа линий и числа точек на линии рассчитывают интервалы между точками (рисунок 8).

Площадь многоконтурной заросли определяют как произведение площади

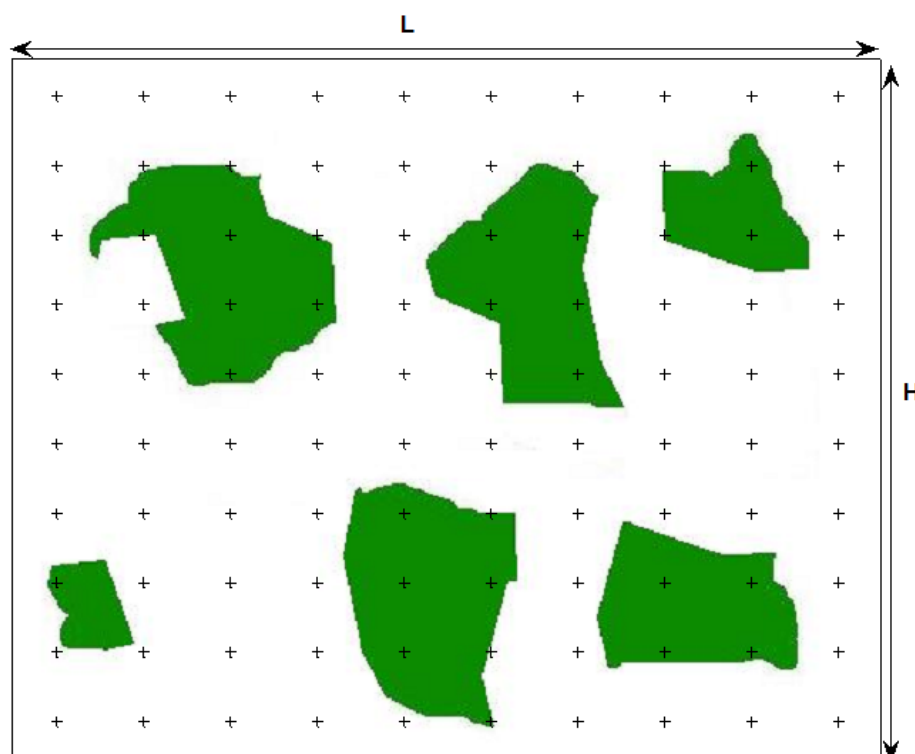


Рисунок 8 – Определение площади многоконтурной заросли методом линий точек

участка ($L \cdot H$) на долю меток, локализованных в контурах ($n/(N \cdot H)$).

Площадь заросли рассчитывают по формуле:

$$S = (L \cdot H) \cdot n / (N \cdot m), \quad (8)$$

где S – площадь заросли;

L – длина участка заготовки (500 м);

H – ширина участка заготовки (400 м);

n – число точек, локализованных в контурах (22);

N – число линий пересечения (10);

m – число точек на линии пересечения (10).

$$S = (500 \cdot 400) \cdot 22 / (10 \cdot 10) = 44000 \text{ м}^2$$

Таким образом, найденная площадь (S_i) составляет 44000 м² при ее фактическом значении $S_f = 43317 \text{ м}^2$. Превышение составляет 1,6%.

При сравнении результатов, представленных на рисунках 7 и 8, оказалось, что метод линий точек в нашем примере дает несколько большую точность определения площади по сравнению с методом линий

пересечения. В первом случае превышение составляет 1,6%, в то время как во втором – 2,2%.

Таким образом, оба предложенных способа (метод линий пересечения и метод линий точек) полностью удовлетворяют приемлемой для ресурсоведения точности в 15% [1 – 2] при определении площади, занятой одним или несколькими контурами (пятнами) популяции исследуемого вида. Однако метод точек менее трудоемок, так как связан с фиксацией присутствия исследуемых растений в определенных точках на линиях пересечения – непосредственно физически или с помощью GPS измеряется лишь длина и ширина участка заготовок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложены способы значительного повышения точности определения площади зарослей лекарственных растений, основанные на использовании линий пересечения и линий точек, позволяющие получить точность учета площади зарослей лекарственных растений в пределах 1,6 – 2,2%.

SUMMARY

G.N. Buzuk

**WAYS OF MINIMIZATION OF ERRORS
IN DETERMINING THE AREA OF THE
TANGLE OF MEDICINAL PLANTS**

Ways of significant raise of the accuracy of determining the area of the tangle of medicinal plants, based on the use of lines of intersection and lines of points to accuracy of accounting within the 1,6 – 2,2% are proposed.

Keywords: medicinal plants, yield, area, tangle.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буданцев, А.Л. Ресурсоведение лекарственных растений: Метод. пособие к произв. практике для студентов фармацевт. факульт. / А.Л. Буданцев, Н.П. Харитонов // М-во здравоохранения Рос. Федерации, С.-Петербург. гос. хим.-фармацевт. акад.,

СПб, 1999. – 56 с.

2. Методы изучения лесных сообществ / Е.Н. Андреева [и др.]. – СПб. НИИХимии СПбГУ, 2002. – 240 с.

3. Бузук, Г.Н. Уровни точности учета проективного покрытия при использовании линий точек (line point method) и линий пересечения (line intercept method) / Г.Н. Бузук // Вестник фармации. – 2013. – № 4. – С. 12 – 17.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра фармакогнозии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 37-09-29,
Бузук Г.Н.

Поступила 12.05.2014 г.

Е.В. Криворучко

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА СОБАЧЬЕГО

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Методом хромато-масс-спектрометрии на хроматографе Agilent Technologies 6890N с масс-спектрометрическим детектором 5973N в плодах шиповника собачьего (Rosa canina L.) определено содержание 18 карбоновых кислот, из которых 10 относятся к жирным (линолевая, 2,4-гептадиеновая, линоленовая, олеиновая, пальмитиновая, лауриновая, миристиновая, пальмитолеиновая, вакценовая, арахиновая), 2 – к ароматическим (ванилиновая и феруловая). Преобладают в сырье лимонная (15381,3 мг/кг), линолевая (7035 мг/кг), 2,4-гептадиеновая (6117,2 мг/кг), линоленовая (2737,8 мг/кг), олеиновая (2636,2 мг/кг), щавелевая (2364,2 мг/кг) и пальмитиновая (1202,1 мг/кг) кислоты.

Ключевые слова: шиповник собачий (Rosa canina L.), карбоновые кислоты, хромато-масс-спектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Шиповники – дикорастущие кустарники рода Rosa L. семейства розоцветные (Rosaceae), распространенные почти повсеместно в северном полушарии, преимущественно в умеренных и субтропических зонах, реже в тропиках (только в горных районах). Центром видового разнообразия шиповников является Центральная и Юго-Восточная Азия, в состав природной флоры которой входят представители 12 сек-

ций. В Европе и Передней Азии распространены преимущественно представители секций Caninae и Gallicanae, и только частично Cinnamomeae и Pimpinellifoliae. Существует около 350–400 видов шиповника, на территории бывшего СССР известно до 250 видов, многие из которых являются эндемиками. По данным сотрудников Национального ботанического сада им. М.М. Гришка НАН Украины Ключенко О.В. и проф. Собко В.Г., на территории Украины растет 75 дикорастущих ви-

дов шиповников, которые принадлежат к двум под родам и четырем секциям. Более 70% видов шиповников природной флоры Украины относятся к секции *Caninae*. Дикорастущие виды шиповников, распространенные на территории Украины, имеют преимущественно причерноморский и европейский типы ареалов, что свидетельствует об их значительном адаптационном потенциале для умеренных широт. Для них свойственна высокая степень эндемизма – 46,7%. Растут шиповники в лесной и степной зонах, в горах (до альпийского пояса), обычно на лесных полянах, в зарослях кустарников, по берегам рек, ручьев, на влажных и степных лугах, склонах и каменистых россыпях [1 – 4].

Шиповник собачий (*Rosa canina* L.) произрастает в диком виде и культивируется в Украине как лекарственное и декоративное растение. Плоды шиповника (*Fructus Rosae*) являются официальными [5 – 7], они содержат витамины (аскорбиновую кислоту, каротиноиды и др.), углеводы, органические кислоты, фенольные соединения (антоцианы, флавонолы, катехины, дубильные вещества), жирное масло, макро- и микроэлементы, обуславливающие их поливитаминное, противовоспалительное, ранозаживляющее, диуретическое, желчегонное действие, способность регулировать жировой, холестерина и солевой обмен [3, 4, 8, 9].

Целью данной работы является изучение карбоновых кислот плодов шиповника собачьего, произрастающего в г. Харькове (Украина).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследований плоды шиповника собачьего заготавливали в сентябре 2013 г. в ботаническом саду Национального фармацевтического университета (НФаУ).

Идентификацию сырья проводили на основании гербариев растения, хранящихся в гербарном фонде кафедры фармакогнозии НФаУ.

Определение карбоновых кислот проводили модифицированным методом [10] на хроматографе Agilent Technologies 6890N с масс-спектрометрическим детектором 5973N. К 50 мг высушенного измельченного сырья в виалу вместимостью 2 мл добавляли внутренний стандарт (50 мкг тридекана в гексане) и 1 мл метилирую-

щего агента (14% BCl_3 в метаноле, Supelco 3-3033). Смесь выдерживали в герметично закрытой вialsе 8 часов при температуре 65°C. Реакционную смесь сливали с осадка сырья и разбавляли 1 мл воды очищенной. Для извлечения метиловых эфиров кислот приливали 0,2 мл хлористого метилена, аккуратно встряхивали несколько раз в течение часа, а затем хроматографировали полученный экстракт метиловых эфиров. Ввод пробы (2 мкл) в хроматографическую колонку проводили в режиме splitless, то есть без деления потока, что позволяло вводить пробу без потери на деление и существенно (в 10–20 раз) увеличивало чувствительность данного метода. Скорость ввода пробы: 1,2 мл/мин в течение 0,2 минут. Хроматографическая колонка: капиллярная INNOWAX, внутренний диаметр – 0,25 мм, длина – 30 м. Скорость газа-носителя (гелий) – 1,2 мл/мин. Температура нагревателя ввода пробы – 250°C, температура термостата – программируемая от 50 до 250°C со скоростью 4 град/мин. Для идентификации компонентов использовали библиотеку масс-спектров NIST05 и WILEY 2007 с общим количеством спектров более 470 000 в сочетании с программами для идентификации AMDIS и NIST. Для количественных расчетов использовали метод внутреннего стандарта. Расчет содержания компонентов (С, мг/кг) проводили по формуле:

$$C = K_1 \cdot K_2 \cdot 1000,$$

где $K_1 = P_1 / P_2$ (P_1 – площадь пика исследуемого вещества, P_2 – площадь пика стандарта);

$K_2 = 50 / M$ (50 – вес внутреннего стандарта, введенного в образец, мкг; M – навеска образца, мг).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения карбоновых кислот в плодах шиповника собачьего, произрастающего в Украине, представлены в таблице 1 и на рисунке 1. Как видно из полученных результатов, в исследуемом сырье определено содержание 18 карбоновых кислот, из которых 10 относятся к жирным (линолевая, 2,4-гептадиеновая, линоленовая, олеиновая, пальмитиновая, лауриновая, миристиновая, пальмитолеиновая, вакценовая, арахидовая), 2 – к ароматическим (ванилиновая и феруловая).

Таблица 1 – Карбоновые кислоты плодов шиповника собачьего

№ п/п	Время удерживания	Кислота	Содержание, мг/кг
1	9,9	Щавелевая	2364,2
2	12,17	Малоновая	47,9
3	14,01	Янтарная	111,7
4	18,35	Лауриновая	101,0
5	20,34	2,4-гептадиеновая	6117,2
6	22,45	Миристиновая	64,4
7	22,87	Яблочная	578,7
8	26,27	Пальмитиновая	1202,1
9	26,67	Пальмитолеиновая	31,0
10	29,83	Лимонная	15381,3
11	30,13	Олеиновая	2636,2
12	30,19	Вакценовая	76,6
13	30,95	Линолевая	7035,0
14	31,93	Линоленовая	2737,8
15	32,65	Ванилиновая	109,8
16	32,71	Изолимонная	48,2
17	32,91	Арахидовая	129,8
18	40,31	Феруловая	18,0

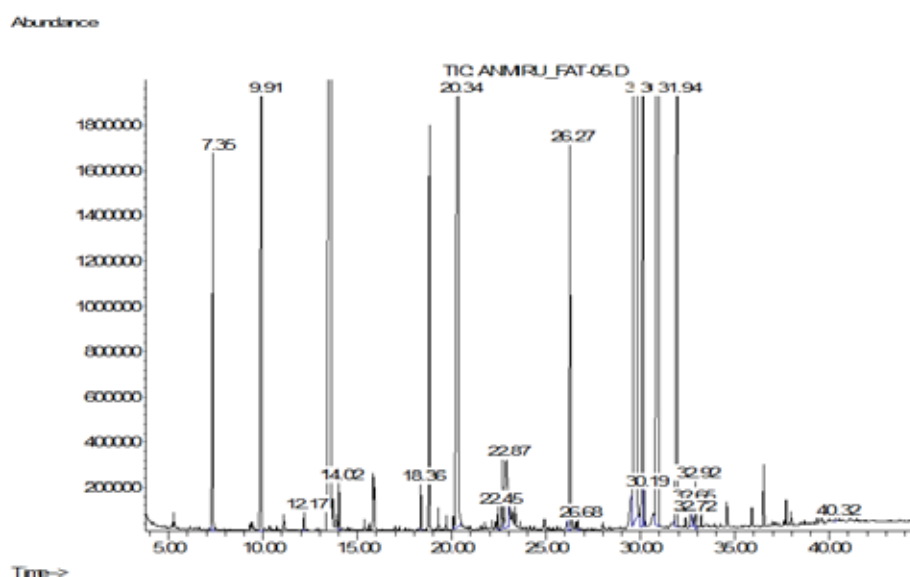


Рисунок 1 – Хроматограмма метиловых эфиров карбоновых кислот плодов шиповника собачьего

Преобладают в плодах шиповника собачьего лимонная (15381,3 мг/кг), линолевая (7035 мг/кг), 2,4-гептадиеновая (6117,2 мг/кг), линоленовая (2737,8 мг/кг), олеиновая (2636,2 мг/кг), щавелевая (2364,2 мг/кг) и пальмитиновая (1202,1 мг/кг) кислоты.

Полученные нами результаты исследования плодов шиповника собачьего, произрастающего в Украине, соответствуют литературным данным о преобладании вышеперечисленных кислот в плодах шиповника собачьего, произрастающего в других странах [3, 4, 9, 11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом хромато-масс-спектрометрии в плодах шиповника собачьего, произрастающего в г. Харькове, определено содержание 18 карбоновых кислот, из которых 10 относятся к жирным, 2 – к ароматическим. Преобладают в сырье лимонная (15381,3 мг/кг), линолевая (7035 мг/кг), 2,4-гептадиеновая (6117,2 мг/кг), линоленовая (2737,8 мг/кг), олеиновая (2636,2 мг/кг), щавелевая (2364,2 мг/кг) и пальмитиновая (1202,1 мг/кг) кислоты.

Плоды шиповника являются перспективным сырьем для дальнейшего фармакогностического исследования.

SUMMARY

Ye.V. Krivoruchko CARBOXYLIC ACIDS FROM DOG ROSE HIPS

Content of 18 carboxylic acids was investigated by the chromat–mass spectrometry method on the chromatograph Agilent Technologies 6890N with mass spectrometry detector 5973N in the Dog rose hips (*Rosa canina* L.). 10 of which are fatty (linoleic, 2,4-heptadienoic, linolenic, oleic, palmitic, lauric, myristic, palmitoleic, vaccenic, arachidic acids), and 2 are aromatic (vanillic and ferulic acids). Citric (15381,3 mg/kg), linoleic (7035 mg/kg), 2,4- heptadienoic (6117,2 mg/kg), linolenic (2737,8 mg/kg), oleic (2636,2 mg/kg), oxalic (2364,2 mg/kg) and palmitic acid (1202,1 mg/kg) prevail in the raw material.

Keywords: Dog rose (*Rosa canina* L.), carboxylic acids, chromat–mass spectrometry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дендрофлора України. Дикорослі і культивовані дерева і кущі. Покритонасінні. Частина II. Довідник / М.А. Кохно [та ін.]; К.: Фітосоціоцентр, 2005. – 716 с.
2. Ключенко, О.В. Види роду *Rosa* L. природної флори України (система, поширення, біоморфологічні особливості): Автореферат. канд. біол. наук, спец.: 03.00.05 – ботаніка / О.В. Ключенко. – К.: Національний ботанічний сад ім. М.М. Гришка НАНУ, 2010. – 19 с.
3. Криворучко, О.В. Шипшина / О.В. Криворучко // Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2010. – С. 1601 – 1602.
4. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Том 2. Семейства *Actinidiaceae*

- *Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae* / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб., М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

5. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.

6. Киселева, Т.Л. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества / Т.Л. Киселева, Ю.А. Смирнова. – М.: Издательство Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – 295 с.

7. European Pharmacopoeia. – 8th ed. – Berlin: Heidelberg, 2013. – P. 1228 – 1229.

8. Новрузов, А.Р. Антоцианы плодов двух видов рода *Rosa* / А.Р. Новрузов, Л.А. Шамсизаде // ХПС. – 2011. – № 1. – С. 107.

9. Ercisli, S. Chemical composition of fruits in some Rose –*Rosa* spp.) species / Sezai Ercisli // Food Chemistry. – 2007. – № 104. – P. 1379 – 1384.

10. Carrapiso, A.I. Development in lipid analysis: some new extraction techniques and in situ transesterification / A.I. Carrapiso, C. Garcia // Lipids. – 2000. – Vol. 35, № 11. – P. 1167 – 1177.

11. Flavonoid and organic acid content in Rose hips –*Rosa* L., sect. *Caninae* DC. EM. Christ.) / A. Adamczak [et al.] // Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica. – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 105 – 112.

12. Nowak, R. Fatty acids composition in fruits of wild Rose species / R. Nowak // Acta Societatis Botanicorum Poloniae. – 2005. – Vol. 74, № 3. – P. 229 – 235.

Адрес для корреспонденции:

61002, Украина,
г. Харьков, ул. Пушкинская, 53,
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра фармакогнозии,
раб. тел.: (0572) 67-92-08,
e-mail: gnosy@ukrfa.kharkov.ua,
Криворучко Е.В.

Поступила 20.05.2014 г.

Е.В. Ломако, Н.А. Кузьмичева

ПРИМЕНЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ФЛАВОНОИДЫ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Изучено влияние вида и концентрации поверхностно-активных веществ (ПАВ) на степень экстракции флавоноидов из лекарственного растительного сырья (ЛРС), а также на кинетику фотометрической реакции рутина с алюминия хлоридом. Выявлены наиболее перспективные ПАВ для разработки методики извлечения и количественного определения флавоноидов в ЛРС. Это позволит полностью отказаться от применения в анализе дорогостоящих, фармакологически неиндифферентных и ядовитых растворителей, заменив их на водные растворы ПАВ в низких концентрациях. Наилучшие результаты показали 0,0005% раствор мирамистина и 0,1% раствор полигексаметиленбигуанида гидрохлорида, которые экстрагируют в 2–4 раза больше флавоноидов из ЛРС по сравнению с 70% этанолом, а также в 2–3 раза ускоряют достижение равновесия в реакции комплексообразования с алюминия хлоридом, что может существенно сокращать время проведения количественного анализа.

Ключевые слова: флавоноиды, ПАВ, экстракция, спектрофотометрия, кинетика фотометрической реакции.

ВВЕДЕНИЕ

Флавоноиды – биологически активные вещества, широко применяемые в современной медицине. Флавоноидные соединения используются как противовоспалительные, капилляропротекторные, спазмолитические и желчегонные средства [1]. В качестве источников флавоноидов используется различное ЛРС, лекарственные средства этой группы представляют собой как индивидуальные вещества, так и суммы соединений, присутствующих в растении.

Стандартизация ЛРС по содержанию флавоноидов проводится с помощью физико-химических методов – спектрофотометрии, хроматоспектрофотометрии, флуориметрии [2]. Государственная фармакопея Республики Беларусь для анализа ЛРС, содержащего флавоноиды, предлагает спектрофотометрические методики, которые различаются по способам экстракции, составу экстрагентов, кислотных реагентов, условиям фотометрического определения. В качестве экстрагентов рекомендуются водные растворы этанола и хлористоводородной кислоты различной концентрации, а также этилацетат, ацетон и некоторые другие органические растворители, обладающие известной токсичностью [3, 4]. Этанол

в концентрации 50–70% является хорошим экстрагентом для флавоноидов, но извлекает вместе с ними и большое количество сопутствующих веществ, мешающих проведению анализа. В то же время, за последние годы в литературе все чаще появляются данные об эффективности применения для этих целей ПАВ [5].

Водные растворы ПАВ могут быть использованы в жидкостной экстракции под давлением (ЖЭД) – ускоренном методе экстракции из твердых простых матриц как альтернативе органическим растворителям, для снижения загрязнения окружающей среды. Было показано, что ЖЭД с применением натрия додецилсульфата или Тритон X-100 эффективна в той же мере, как и с применением органических растворителей. ЖЭД с применением ПАВ используется в первую очередь как метод пробоподготовки для проведения мицеллярной электрокинетической хроматографии [6]. В этом методе ПАВ добавляются к электролиту для формирования мицелл. В процессе электрокинетического разделения неполярные фракции нейтральных веществ из раствора включаются в ядро мицелл и мигрируют с той же скоростью, что и мицеллы, тогда как полярные фракции свободны и мигрируют со скоростью электро-осмотического потока [7].

В недавних исследованиях взаимодействия различных простых флавоноидов с анионными ПАВ, в частности, водным раствором натрия додецилсульфата, было изучено с помощью абсорбционной спектроскопии как функции содержания ПАВ, в концентрации выше или ниже предельной концентрации мицеллообразования. Примерное число молекул флавоноидов, встроившихся в мицеллу, предположительно находится в зависимости от концентрации натрия додецилсульфата. Встраивание флавоноидов в мицеллы сдвигает УФ-спектр поглощения в сторону больших длин волн, а батохромный сдвиг также зависит от природы основной гидрофильной группы ПАВ [7].

В исследованиях влияния ПАВ на выделение и идентификацию фенольных соединений при сравнении экстрагентов показана наибольшая эффективность водного раствора ПАВ по сравнению с водно-метанольной смесью (20:80), метанольным раствором ПАВ и водно-метанольным раствором ПАВ. При изучении влияния типа и концентрации ПАВ исследованы цетилтриметиламмония бромид, натрия додецилсульфат, Тритон X-100, ПЭГ 2000, Бридж 35, причем неионогенные ПАВ оказались лучшими экстрагентами, среди них наиболее высокую эффективность имеет Бридж 35. Положительное влияние концентрации ПАВ проявилось при уровне выше критической концентрации мицеллообразования [8].

Установлено, что растворители, используемые в составах лекарственных и косметических средств (ДМСО, ПЭО 400, ПГ, их смеси с водой), обладают высокой экстрагирующей способностью по отношению к флавоноидам и антраценпроизводным (АП). Изучена также зависимость эффективности экстракции флавоноидов и антраценпроизводных от рода и гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) ПАВ, применяемых в качестве эмульгаторов в двухфазных системах экстрагентов. Для гидрофильных биологически активных веществ (БАВ) наблюдается экстремальная зависимость, а именно – существует оптимальное значение ГЛБ, при котором в водной фазе достигается максимальная концентрация флавоноидов и АП. Степень экстракции флавоноидов при значениях ГЛБ до 9 невелика и практически постоянна. При дальнейшем увеличении

ГЛБ она резко возрастает, причем максимальная концентрация суммы флавоноидов в водной фазе достигается при ГЛБ ~13,5; затем происходит уменьшение концентрации.

Растворы ПГ проявляют экстракционную способность по отношению к флавоноидам и АП, близкую к экстракционной способности водных растворов этилового спирта. По отношению к флавоноидам состав смеси ПГ с водой имеет синергидный оптимум: наибольшая степень экстракции флавоноидов наблюдается для 60 – 70% растворов ПГ. В случае применения ПЭО наибольшая степень экстракции флавоноидов достигается в широком интервале соотношений – от 40 до 80% ПЭО в смеси с водой; при этом 100% ПЭО-400 практически не извлекает ни флавоноиды, ни АП. По-видимому, это объясняется высокой вязкостью и молекулярной массой олигомера, что затрудняет диффузию ПЭО в клетку и десорбцию БАВ. По степени экстракции АП водные 70–80% растворы ПЭО превосходят остальные исследованные экстрагенты, в том числе водно-спиртовые растворы.

ДМСО как экстрагент проявляет монотонное возрастание экстракционной способности по отношению и к флавоноидам, и к АП по мере увеличения его концентрации в водных растворах. По-видимому, это объясняется высокими растворяющими свойствами ДМСО, а также его способностью диффундировать в клетку и десорбировать БАВ. Однако процесс сольватации растительного сырья и десорбции БАВ для ДМСО носят иной характер, чем для спирта, так как ДМСО является апротонным растворителем. Поэтому суммарная экстракционная способность ДМСО не превышает таковой для водных растворов ПГ и ПЭО 400 [9].

Разработана методика спектрофотометрического определения флавоноидов в лекарственном растительном сырье, включающая стадию экстракционного выделения флавоноидов с последующим их детектированием по реакции образования окрашенных комплексов с ионами алюминия в мицеллярных средах цетилпиридиния хлорида. Последний в сравнении с додецилсульфатом натрия и Тритоном X-100 проявляет оптимальное влияние на скорость протекания фотометрической реакции флавоноидов с алюминия хлоридом [10].

Ионогенные (катионо- и анионогенные) и неионогенные ПАВ являются общедоступными, широко применяются как эмульгаторы, а также в качестве дезинфицирующих и антисептических средств.

Поэтому актуальным является изучение эффективности ПАВ в анализе ЛРС, содержащего флавоноиды. Перспективность темы обусловлена возможностью замены токсичных и фармакологически неиндифферентных растворителей растворами ПАВ низкой концентрации для фармакопейного анализа ЛРС.

Целью данной работы является исследование влияния ПАВ на процесс экстракции флавоноидов из ЛРС и на кинетику фотометрической реакции флавоноидов с алюминия хлоридом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Листья березы заготавливали в июне 2013 г., листья ивы остролистной – в июле 2013 г. в окрестностях г. Витебска. Сушка воздушно-тенева. Образцы измельчали до частиц размером 1–2 мм. Соотношение сырье – экстрагент 1:100. Экстракцию проводили при нагревании на водяной бане в течение 30 мин. В качестве экстрагентов использовали водные растворы твин-80, полипропиленгликоля (ПГ), додецилсульфата натрия (ДДСН), полигексаметиленбигуанида гидрохлорида (ПГМБ), бензилдиметил-[3-(миристоиламино)-пропил] аммония хлорида (мирамистин), диметилсульфоксида (ДМСО) различной концентрации.

Растворы ПАВ готовили растворением в воде очищенной, из концентрированных растворов готовили серии разведений. Раствор алюминия хлорида 2% готовили растворением навески в 70% растворе этилового спирта в воде. Ацетатный буферный раствор (рН 3) готовили, прибавляя к 10 мл 1 М NaOH 57 мл 60 г/л CH_3COOH и доводя до 100 мл.

Количественное содержание флавоноидов в полученных экстрактах определяли методом дифференциальной спектрофотометрии: к 0,2 мл извлечения прибавляли 0,2 мл 2% раствора алюминия хлорида в этаноле, 0,6 мл ацетатного буфера (рН 3) и 4 мл воды очищенной. Компенсационный раствор состоял из 0,2 мл извлечения, 0,6 мл ацетатного буфера (рН 3) и 4,2 мл воды очищенной. Через 40 мин измеряли опти-

ческую плотность при длине волны 411 нм. В качестве контроля использовали экстракты из тех же образцов листьев, приготовленные аналогично с использованием 70% этанола, а также растворы в этаноле стандартных образцов гиперозида 500 мкг/мл или лютеолин-7-О-глюкозида 500 мкг/мл. Количественное содержание суммы флавоноидов в листьях березы рассчитывали в мг/мл в пересчете на гиперозид, а в листьях ивы остролистной в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид. Кроме того, рассчитывали количественное содержание флавоноидов в экстрактах, полученных при помощи различных ПАВ, в процентах по отношению к их концентрации в этанольном экстракте (активность ПАВ). Для сравнения эффективности различных ПАВ, применяемых в разных концентрациях, рассчитывали также индекс активности как отношение активности ПАВ к его концентрации.

Кинетику протекания фотометрической реакции с алюминия хлоридом изучали при помощи растворов, полученных смешиванием 0,2 мл 0,5 мг/мл спиртового раствора рутина или лютеолин-7-глюкозида, 0,6 мл ацетатного буфера (рН = 3) и 4 мл раствора ПАВ. Измеряли оптическую плотность растворов непосредственно после прибавления 0,2 мл 2% раствора алюминия хлорида, а также каждую минуту в течение 10 минут, каждые 5 минут до истечения 40 минут после смешивания. В качестве сред для проведения реакции использовали растворы твин-80, моностеарата глицерина, мирамистина, «Мукосанин» (раствор полигексаметиленбигуанида гидрохлорида с феноксиэтанолом), «Септоцид» (раствор полигексаметиленбигуанида спиртовой).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экстракция ЛРС растворами ПАВ

Результаты определения суммы флавоноидов в полученных экстрактах, а также активность и индекс активности ПАВ, представлены в таблице 1.

Количественное содержание суммы флавоноидов в экстрактах, полученных с помощью 0,5% раствора твин-80, 0,5% раствора полипропиленгликоля-2000, оказалось ниже, а 0,1% и 0,35% раствора ПГМБ, а также растворов всех изученных концентраций ДДСН, ДМСО и мирамистина – выше, чем в этанольных извлечениях.

Таблица 1 – Содержание флавоноидов в экстрактах, полученных при помощи различных ПАВ, в сравнении с этанольным экстрактом

Наименование и концентрация ПАВ	Содержание флавоноидов в экстракте		Индекс активности (отношение активности к конц. ПАВ)
	в мг/мл	в % к этанольному экстракту (активность)	
EtOH 70%	0,111	100	
твин-80 0,5%	0,061	55	110
Полипропиленгликоль 0,5%	0,062	56	111
ДДС Na 0,1%	0,128	116	1157
ДДС Na 0,01%	0,135	122	12187
ДДС Na 0,001%	0,130	118	117523
ПГМБ г/хл 0,04%/вода	0,111	100	2500
ПГМБ г/хл 0,04%/EtOH 8%	0,093	84	2100
ПГМБ г/хл 0,1%	0,204	184	1840
ПГМБ г/хл 0,35%	0,447	403	1151
мирамистин 0,01%	0,266	239	23946
мирамистин 0,005%	0,270	243	48659
мирамистин 0,002%	0,310	279	139684
мирамистин 0,001%	0,348	314	313625
мирамистин 0,0005%	0,475	427	854969
мирамистин 0,0001%	0,334	301	3007423
ДМСО 0,001%	0,381	343	343243
ДМСО 0,01%	0,369	332	33243
ДМСО 0,1%	0,341	307	3072
ДМСО 1%	0,260	234	234
ДМСО 5%	0,302	272	54
ДМСО 20%	0,467	421	21

Столь низкая активность неионогенных ПАВ не согласуется с литературными данными [8], что может быть связано с применением их в данном исследовании в концентрациях ниже ККМ (таблица 2).

При изучении ряда разведений мирамистина наивысшее содержание флавоноидов обнаружено в экстракте, полученном с помощью 0,0005% раствора, что намного ниже его ККМ (0,08%). Для ПГМБ наиболее эффективной оказалась концентрация 0,35%, причем раствор в воде очищенной показал более высокий результат, чем водно-спиртовой раствор той же концентрации. Для ДМСО наблюдается два максимума – 0,001% и 20%, что может свиде-

тельствовать о смене механизма взаимодействия данного ПАВ с флавоноидами при экстракции. Раствор ДДСН в концентрации 0,01% также показал более высокий результат по сравнению со спиртовым извлечением, однако меньше, чем у других ПАВ. Данная концентрация, составляющая в пересчете $3,45 \times 10^{-4}$ моль/л, оказалась ниже, чем критическая концентрация мицеллообразования – $8,1 \times 10^{-3}$ моль/л.

Следует принять во внимание, что в присутствии ПАВ фотометрическая реакция с алюминия хлоридом эффективно протекает в водной среде, следовательно, не требуется применение спирта для проведения анализа.

Таблица 2 – Мицеллярные свойства изучаемых веществ

Наименование ПАВ	ККМ, моль/л	М, г/моль
твин-80	0,06	~182000
ППГ	$\sim 1 \times 10^{-4}$	2000
ДМСО	4×10^{-3} (31,2%)	78
ПГМБ	-	~2900
ДДСН	$8,1 \times 10^{-3}$	288,4
мирамистин	$1,75 \times 10^{-3}$ (0,08%)	457,14

Таким образом, можно отметить, что наиболее эффективным экстрагентом флавоноидов из листьев березы и ивы остролистной оказалось катионогенное поверхностно-активное вещество мирамистин-бензилдиметил-[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид (отношение активности ПАВ по сравнению с этанольным извлечением к концентрации ПАВ $8,5 \times 10^5$), также заметную активность проявил неионогенный ПАВ ДМСО (отношение $3,4 \times 10^5$). Для ДДСН этот индекс составил $1,2 \times 10^4$, а для ПГМБ – всего $1,1 \times 10^3$. Индекс позволит оценить экономическую целесообразность применения ПАВ в анализе.

Кинетика фотометрической реакции в растворах ПАВ

Одной из наиболее важных характеристик для проведения анализа является время достижения равновесия, когда оптическая плотность становится постоянной. Стандартные методики указывают время протекания фотометрической реакции около 40 мин. Время наступления равновесия оценивали по характеру кривой скорости фотометрической реакции, достижению плато на графике, наличию экстремума. Результаты определения влияния ПАВ на кинетику фотометрической реакции с алюминия хлоридом представлены на рисунках 1–5.

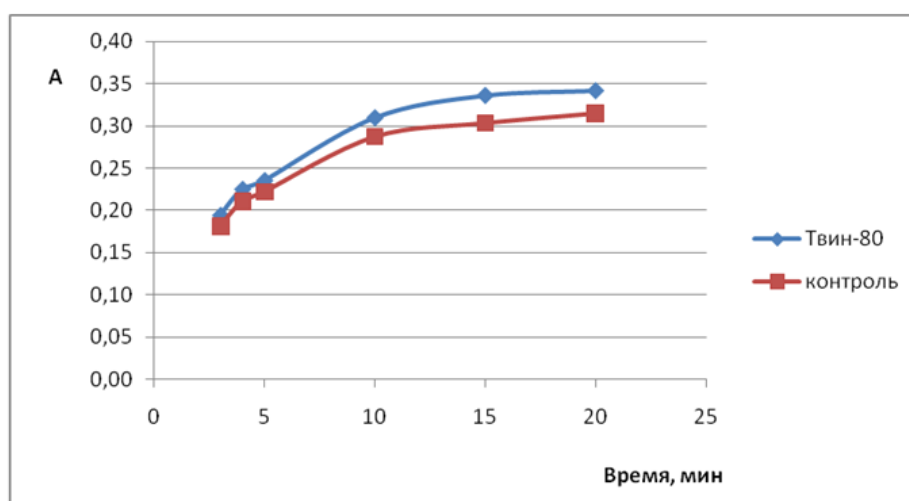


Рисунок 1 – Скорость реакции образования комплекса рутина с алюминия хлоридом в присутствии твин-80 0,5%

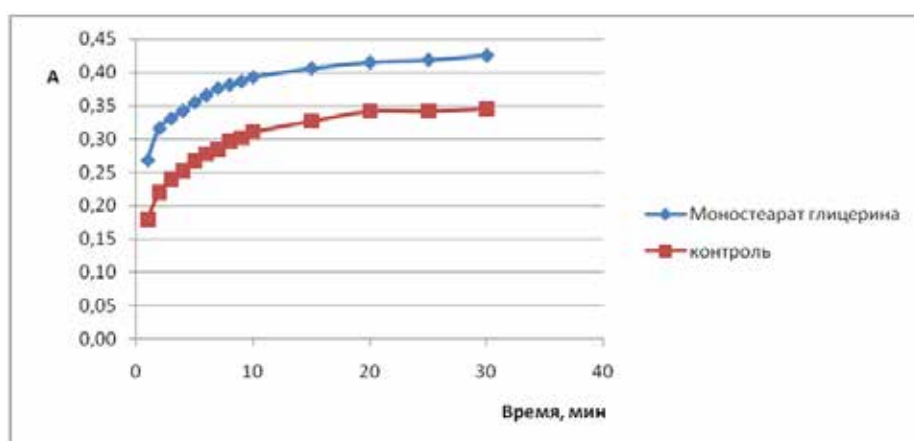


Рисунок 2 – Кинетика фотометрической реакции рутина с алюминия хлоридом в присутствии моностеарата глицерина

При добавлении твин-80 в концентрации 0,5% к реакционной смеси равновесие наступало через 15 мин, так же как и в при-

сутствии 0,5% раствора моностеарата глицерина. Исследование растворов мирамистина показало, что равновесие наступает

раньше при добавлении 0,0005% раствора, чем 0,01%, однако разница незначительна,

в обоих случаях постоянство оптической плотности достигается также к 15 мин.

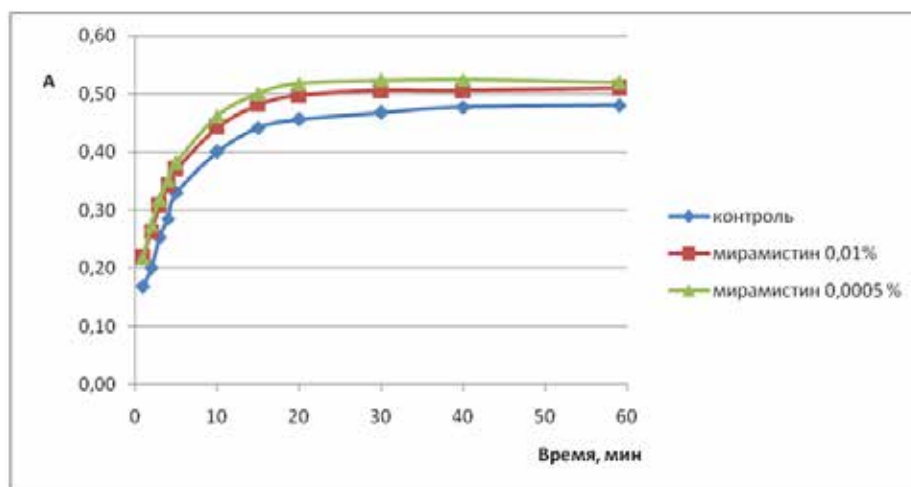


Рисунок 3 – Скорость фотометрической реакции в присутствии мирамистина

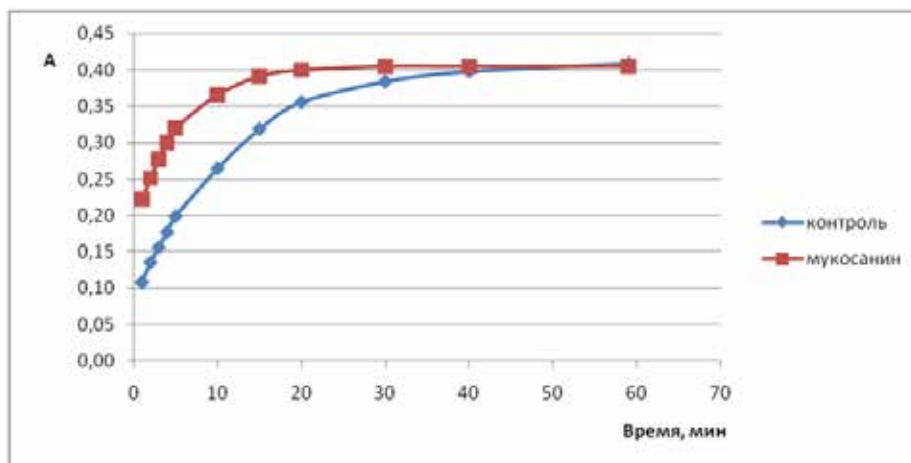


Рисунок 4 – Скорость фотохимической реакции рутина с алюминия хлоридом в присутствии мукосанина

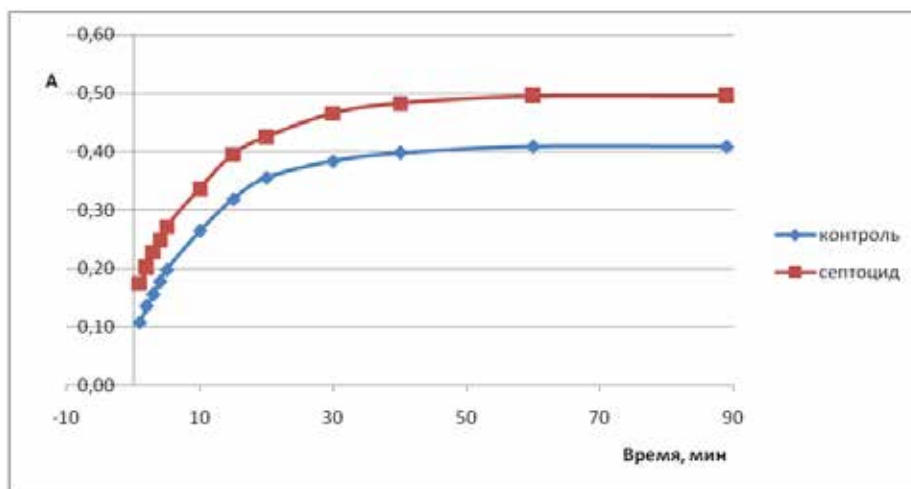


Рисунок 5 – Скорость реакции рутина с алюминия хлоридом в присутствии септоцида

В присутствии мукосанина (рисунок 4) реакция завершилась также через 15 мин, причем на кинетической кривой можно отметить четкий экстремум, в отличие от растворов других ПАВ.

В присутствии додецилсульфата натрия в концентрации 0,5% кинетика реакции существенно не изменялась. Добавление септоцида к реакционной смеси также не отразилось на кинетической кривой (рисунок 5), равновесие устанавливается около 40 мин.

Все исследованные ПАВ увеличивают оптическую плотность растворов. Однако значимый эффект наблюдается лишь у некоторых из них, в частности, мирамистина и водного раствора полигексаметиленбигуанида гидрохлорида.

Присутствие других ПАВ существенно не влияет на скорость образования окрашенного комплекса рутина (точки перегиба кривых оптической плотности раствора с добавлением ПАВ и контрольного раствора имеют приблизительно одинаковые координаты по оси абсцисс).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено влияние вида и концентрации ПАВ на степень экстракции флавоноидов из ЛРС, а также на кинетику фотометрической реакции рутина с алюминия хлоридом. Выявлены наиболее перспективные ПАВ для разработки методики извлечения и количественного определения флавоноидов в ЛРС.

На основании данного исследования можно рекомендовать раствор мирамистина в концентрации 0,0005% в качестве экстрагента для извлечения флавоноидов из лекарственного растительного сырья. Отмечено положительное влияние растворов мирамистина на кинетику фотометрической реакции с алюминия хлоридом, что может сокращать время проведения количественного анализа экстрактов, полученных в присутствии данного вещества. Водный раствор полигексаметиленбигуанида гидрохлорида также может быть рекомендован как экстрагент (в концентрации 0,1% и выше) и как среда проведения фотометрической реакции с алюминия хлоридом для сокращения времени достижения равновесия.

Для экстракции флавоноидов перспективным также является использование растворов диметилсульфоксида в концентрации 0,1% – 0,001%.

SUMMARY

E.V.Lomako, N.A.Kuzmichova
APPLICATION OF SURFACTANTS
IN THE ANALYSIS OF MEDICINAL
VEGETATIVE RAW MATERIAL
CONTAINING FLAVONOIDS

The influence of the type and concentration of surfactants on the extraction of flavonoids from medicinal vegetative raw material (VMR), as well as on the kinetics of the photometric reaction of the rutin with aluminum chloride is studied. The most promising surfactants for extraction and quantitative determination of flavonoids in the VMR were identified. This will completely abandon the use of costly, pharmacologically non-indifferent and poisonous solvents in analyses, replacing them with aqueous solutions of surfactants in low concentrations. The best results showed 0,0005% miramistin solution and 0,1% solution of polihexamethylenbiguanidin hydrochloride, which extract in 2–4 times more flavonoids from VMR compared with 70% ethanol and faster achievement of equilibrium in reaction to chelation of aluminum chloride in 2–3 times, which can significantly reduce the time of quantitative analysis.

Keywords: flavonoids, surfactants, extraction, spectrophotometry, kinetics of photometric reaction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Химический анализ флавоноидов / Фармакогнозия // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://intranet.tdmu.edu.ua>. – Дата доступа: 20.02.2014.
2. Идентификация и количественная оценка флавоноидов в комплексных фитопрепаратах/ М.А.Огай [и др.]// Научные ведомости. Серия Медицина. – Фармация. – 2010. – №10 (81). – Выпуск 10. – С. 85 – 88.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т.2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья/ УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2008. – 472 с.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т.3. Контроль качества фармацевтических субстанций/ М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова.

– Молодечно: Типография «Победа», 2009. – 728 с.

5. Васильев, В.П. Аналитическая химия. Физико-химические методы анализа: учеб. для студ. вузов, обучающихся по химико-технол. спец. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Дрофа, 2002. – 384 с.

6. Surfactant-assisted pressurized liquid extraction for determination of flavonoids from *Costus speciosus* by micellar electrokinetic chromatography / Y.Q. Chang [et al.] // J. Sep. Sci. – 2011. – 34. – P.462 – 468.

7. Flavonoids: chemistry, biochemistry, and applications / edited by Goodwin M. Andersen and Kenneth R. Markham. P. 2006 CRC Press Taylor & Francis Group. P. 30, 108 – 109.

8. Study of the Effect of Surfactants on Extraction and Determination of Polyphenolic Compounds and Antioxidant Capacity of Fruits Extracts: Research article. 2013 / R. Hosseinzadeh [et al.] // [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.plosone.org. –

Дата доступа: 15.02.2014.

9. Хаззаа Ияд Хапед. Экстракция травы зверобоя и сушеницы двухфазными системами растворителей с применением ПАВ: автореф. дис...канд. фарм. н. – Санкт-Петербург, 2004. – 39 с.

10. Спектрофотометрическое определение флавоноидов в растительном сырье / А. В. Булатов [и др.] // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 358 – 362.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра фармакогнозии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8(0212) 37-09-29,
Кузьмичева Н.А.

Поступила 23.06.2014 г.

О.А. Веремчук, Д.В. Моисеев

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПОБЕГОВ ВЕРЕСКА ОБЫКНОВЕННОГО И ИХ ПРОЯВЛЯЕМОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕННОСТИ

Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет

Вереск обыкновенный широко используется в народной медицине, однако до настоящего времени не нашел своего применения в научной медицинской практике. Целью нашего исследования было выделить внешние и анатомо-диагностические признаки побегов вереска обыкновенного, а также установить влияние степени измельченности сырья на возможность их определения. В ходе исследования при помощи макро- и микроскопического анализа были выявлены внешние и анатомо-диагностические признаки побегов вереска обыкновенного. На фракциях сырья с различной степенью измельченности была изучена проявляемость диагностических признаков. Установлено, что измельчение частиц сырья до размера 200 мкм не влияет на обнаружение анатомо-диагностических признаков, а по внешним признакам побеги вереска обыкновенного можно идентифицировать при степени измельчения не менее 1500.

Ключевые слова: вереск обыкновенный, *Calluna vulgaris*, внешние признаки, анатомо-диагностические признаки.

ВВЕДЕНИЕ

Вереск обыкновенный (*Calluna vulgaris* Hull.) – единственный представитель рода *Calluna* в семействе *Ericaceae*. Это вечнозеленое растение распространено в Европейской части СНГ, Западной и Восточной

Сибири, встречается в Азии (главным образом в западной части), в Северной Африке (Марокко), на Азорских островах, в Гренландии и на Атлантическом побережье Америки. Вереск обыкновенный произрастает преимущественно на песчаных и супесчаных почвах разной степени увлажне-

ния и мощных сфагновых торфяниках в основных и смешанных лесах [1]. В народной медицине широко применяется в качестве потогонного, седативного, отхаркивающего, мочегонного средства, при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей и при артритах. Порошок вереска обыкновенного используют в виде присыпки как ранозаживляющее и гемостатическое средство. Настоем из листьев вереска обыкновенного лечат воспалительные заболевания глаз. Вереск обыкновенный входит в состав различных гомеопатических сборов [1, 2].

Среди основных групп биологически активных соединений в побегах вереска обыкновенного можно выделить флавоноиды, фенольные кислоты, тритерпеновые сапонины и проантоцианидины. В цветках вереска обнаружены витамины, микроэлементы, пигменты, стероиды (сигмастерин, ситостерин, метилхолестерин) [3, 4]. Среди флавоноидов преобладают гликозиды кверцетина, кемпферола и мирицетина. Доминирующей гидроксикоричной кислотой является хлорогеновая кислота. Кроме нее обнаружены кофейная, изохлорогеновая, феруловая, протокатеховая, гентизиновая, синаповая, пара-кумаровая, ванилиновая кислоты [5, 6]. Методом сверхкритической CO₂-экстракции из побегов вереска обыкновенного были получены и исследованы фракции, содержащие тритерпеновые соединения (преимущественно урсоловую кислоту, олеаноловую кислоту и люпеол). Установлено, что тритерпеновые кислоты, содержание которых в наземной части вереска обыкновенного может достигать 2,5%, проявляют противовоспалительную, антиоксидантную и противоопухолевую активность [7]. Кроме того, эти соединения препятствуют перекисному окислению липидов и способны проявлять гепатопротекторную активность, что подтверждается экспериментальными данными, полученными в опыте *in vitro* на изолированной печени крыс [8]. Установлена способность урсоловой кислоты вызывать апоптоз опухолевых клеток, что указывает на ее противоопухолевую активность [9]. Имеются экспериментальные данные о способности жидкого экстракта вереска проявлять защитные свойства от УФ-радиации и предотвращать развитие рака кожи [10].

Для использования растительного сырья в официальной медицине требуется проведение исследований по доказательству его эффективности, безопасности и качества.

При разработке нормативной документации по качеству необходимо всестороннее изучение как химического состава, так и макро- и микроскопических признаков, позволяющих с высокой степенью достоверности идентифицировать данный вид сырья.

Целью данной работы являлось изучение и выявление диагностических признаков побегов вереска обыкновенного и установление возможности их обнаружения при различной степени измельченности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили побеги вереска обыкновенного различной степени измельченности, заготовленные в фазу цветения в местах естественного произрастания в 2013 году, согласно требованиям ТКП 450-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Надлежащая практика выращивания, сбора, хранения лекарственного растительного сырья». Разделение порошкообразного сырья на фракции по размеру частиц проводили при помощи набора сит с размерами ячеек 8000, 2000, 1200, 750, 200 мкм [11].

Макроскопический анализ проводили путем внешнего осмотра сырья невооруженным глазом и при помощи луп; морфометрические показатели листьев и цветков определяли при помощи штангенциркуля с ценой деления 0,05 мм. Микроскопический анализ проводили при помощи микроскопа Leica PFC 295 (Германия) со встроенной фотокамерой при собственном увеличении объективов 20×, 40× и 60×. Фотографии обрабатывали при помощи компьютерной программы Leica application Suite LAS Version 3.6.0.

При изучении внешних признаков, согласно рекомендациям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), обращали внимание на тип ветвления стебля, форму его поперечного сечения и характер поверхности, листорасположение, тип листьев (простые или сложные), форму и размеры листовой пластинки, форму и размеры цветка, строение околоцветника (число, форму и характер срастания чашелистиков и лепестков), число и строение тычинок и пестиков, характер завязи. Также определяли цвет и запах сырья.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении цельного сырья

было установлено, что стебли сильноветвистые, на поперечном срезе имеют цилиндрическую форму. Поверхность стебля гладкая, ровная. Листья располагаются супротивно, плотно, образуя четыре ряда. Листья простые, без прилистников, сидячие, кожистые, с завернутыми вниз краями (эрикоидного типа), длиной 1,5–2,5 мм. Цветки образуют простое одностороннее кистевидное соцветие. Цветки обоеполые, актиноморфные с двойным околоцветником: чашечка и венчик четырехчленные. Диаметр цветков составляет 2–3 мм. Чашелистики жесткие, раздельные, лоснящиеся. Венчик колокольчатый, меньше чашечки. Андроец состоит из 8 тычинок, расположенных в 2 круга. Цвет стеблей – от бурого до красновато-бурого; листьев – от светло-зеленого до зеленовато-бурого; цветков – от розового до лилово-розового. Запах ароматный, горьковатый. Результаты морфометрии листьев и цветков представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Морфометрические параметры листьев и цветков вереска обыкновенного

Параметр	Значение, мм*
Длина листовой пластинки	2,40±0,14
Ширина листовой пластинки	1,14±0,06
Диаметр цветка	2,34±0,11
Длина лепестка	3,75±0,16
Ширина лепестка	1,57±0,10

Примечание. *Результаты представлены в виде $x_{cp} \pm \Delta x_{cp}$, где x_{cp} – выборочное среднее 20 измерений, Δx_{cp} – полуширина доверительного интервала при $p=0,05$.

На основании вышеизложенного нами были выделены следующие внешние признаки побегов вереска обыкновенного, имеющие диагностическое значение:

1) мелкие сидячие листья эрикоидного типа, расположенные супротивно, образуя четыре ряда;

2) мелкие лиловые или лилово-розовые четырехчленные цветки, образующие одностороннее кистевидное соцветие;

3) цвет и запах сырья.

Следует отметить, что одной из возможных примесей при заготовке побегов вереска обыкновенного может оказаться филогенетически близкое растение водяника (*Empetrum nigrum* L.), семейство *Ericaceae*. В отличие от вереска обыкновенного, листья водяники расположены очередно, более крупного размера (3–9 мм) и имеют короткий черешок, цветки трехчленные, плод – сочная ягода [12].

При микроскопическом изучении листьев вереска обыкновенного было выявлено следующее: клетки эпидермы полигональные, имеют сильноизвилистые равномерно утолщенные стенки, покрыты гладкой кутикулой. Многочисленные устьица округлой формы расположены преимущественно на нижней стороне листовой пластинки, выступают над плоскостью эпидермы. Околоустьичные клетки (от 3 до 5) не отличаются от остальных клеток эпидермы, не имеют закономерного расположения, следовательно, устьичный аппарат можно отнести к аномоцитному типу. Устьичные клетки имеют сферовидную форму. По всей поверхности листа встречаются простые одноклеточные остроконусовидные волоски (рисунок 1-А, см. обложку журнала). Многочисленные простые одноклеточные крючковидные волоски расположены, главным образом, по краю листовой пластинки и вдоль жилки (рисунок 1-Б, см. обложку журнала). Клетки паренхимы листа содержат крупные межклетники, образуя аэренхиму (рисунок 2, см. обложку журнала).

Клетки эпидермы стебля полигональные, прямоугольной формы с прямыми, равномерно утолщенными стенками. На поверхности имеются простые одноклеточные остроконусовидные волоски (рисунок 3, см. обложку журнала). На поперечном срезе наблюдается непучковое строение стебля.

В анатомическом строении цветков следует отметить, что клетки эпидермы чашелистиков полигональные, неправильной формы, с ровными стенками. Клетки эпидермы лепестков полигональные, прямоугольной формы, стенки прямые, равномерно утолщенные (рисунок 4-А, см. обложку журнала). Пыльцевые зерна округлой формы, с гладкой поверхностью, собраны в тетрады (рисунок 4-Б, см. обложку журнала). Тычинки состоят из вытянутой, цилиндрической формы тычиночной нити и двух пыльников, которые заканчиваются рожковидными придатками. Клетки эпидермы тычинок полигональные с сильноизвилистыми стенками, в области рожковидных придатков имеют сосочковидные выросты (рисунок 5, см. обложку журнала).

Таким образом, к анатомо-диагностическим признакам побегов вереска обыкновенного следует отнести:

1) клетки эпидермы листа с сильноизвилистыми стенками;

2) выступающие над плоскостью листовой пластинки устьица аномоцитного типа;

3) наличие простых одноклеточных остроконусовидных и крючковидных волосков;

4) характер эпидермы пыльников;

5) пыльцевые тетрады.

Далее устанавливали проявляемость внешних и анатомо-диагностических признаков в зависимости от степени измельченности сырья. После просеивания через систему сит нами были получены следующие фракции сырья (таблица 2) и проведен их макро- и микроскопический анализ:

Таблица 2 – Фракции измельченных побегов вереска обыкновенного

Размер частиц сырья, мкм	Вид порошкового сырья
8000	Резаное, дробленое сырье
2000	Крупный порошок
1200	Средне-крупный порошок
1500	Средне-крупный порошок
750	Средне-крупный порошок
200	Мелкий порошок

Фракция 8000: Видны части стеблей с листьями и без листьев (преобладают), отдельные целые цветки (мало). Можно установить листорасположение, тип, форму и размер листовой пластины, форму и размер цветков, характер околоцветника. Цвет сырья соответствует окраске отдельных частей растения, присутствующих в сырье. Запах ароматный, горьковатый. Микроскопическое исследование отдельных частей растения из данной фракции полностью соответствует анализу цельного сырья.

Фракция 2000: Видны части стеблей без листьев (преобладают) и с листьями (мало), целые цветки, а также их отдельные части (мало). Можно установить тип листьев, форму и размер листовой пластины, размер и форму цветка, характер околоцветника. Запах почти отсутствует, что объясняется значительным преобладанием стеблей и незначительной долей цветков. Поскольку в данной фракции встречаются целые листья и цветки, то микроскопический анализ будет соответствовать таковому для цельного сырья.

Фракция 1500: Видны части тонких стеблей с листьями (мало) и без листьев (преобладают), отдельные части цветков (мало), отдельные листья (мало). Можно установить цвет отдельных частей. Запах почти отсут-

ствует. При рассмотрении под микроскопом препаратов, приготовленных из данной фракции сырья, были обнаружены все признаки, имеющие диагностическое значение.

Фракция 1200: Видны части стеблей (мало), части цветков (преобладают), листьев (мало). Цвет преимущественно лилово-розовый, запах ароматный, горьковатый. При рассмотрении под микроскопом обнаруживаются все анатомо-диагностические признаки.

Фракция 750: Различимы части цветков (лилово-розового цвета), листьев (зеленого цвета), стеблей (коричневого цвета). Все части растения в порошке распределены равномерно. При рассмотрении под микроскопом хорошо видны клетки эпидермы листа с сильноизвилистыми стенками, устьица аномоцитного типа, выступающие над плоскостью эпидермы, простые одноклеточные остроконусовидные и крючковидные волоски. Обнаруживаются части лепестков и чашелистиков, а также фрагменты тычинок.

Фракция 200: По внешнему виду представляет собой практически однородный порошок светло-зеленого цвета с «мраморными» включениями; запах ароматный, горьковатый. При рассмотрении в микроскоп обнаруживаются клетки эпидермы листа, чашелистика и лепестка, наличие волосков, устьица, пыльцевые тетрады.

Макроскопический анализ позволяет идентифицировать исследуемый вид сырья до степени измельченности 1500. Однако следует отметить, что фракции 1200 и 1500 практически не обладают характерным запахом. Измельчение побегов вереска обыкновенного до частиц с размером 200 мкм не влияет на проявляемость анатомо-диагностических признаков. Также было установлено, что при макроскопическом анализе разных фракций сырья с увеличением степени измельченности доля стеблей уменьшается, а доля цветков и листьев возрастает. Наиболее однородное распределение всех частей наблюдается при измельчении до размера частиц 200 мкм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлены внешние диагностические признаки побегов вереска обыкновенного, среди которых следует отметить характер расположения листьев (листья сидячие, супротивное листорасположение), строение цветка (цветок четырехчленный, чашечка выше венчика). Исследуемое сырье имеет

ароматный, горьковатый запах. Анатомо-диагностические признаки побегов вереска обыкновенного включают клетки эпидермы листа с сильноизвилистыми стенками, выступающие над плоскостью листовой пластинки устьица аномоцитного типа, наличие простых одноклеточных остроконусовидных и крючковидных волосков, характер эпидермы пыльников (сосочковидные выросты на рожковидных придатках), пыльцевые тетрады.

2. Идентификацию сырья по внешним признакам можно провести при размере сырья частиц не менее 1500 мкм, в то время как степень измельчения не влияет на обнаружение диагностических признаков микроскопическим методом.

SUMMARY

O.A. Veremchuk, D.V. Moiseev MACRO- AND MICROSCOPIC CHARACTERS OF HEATHER SHOOTS AND THEIR DEVELOPING IN DIFFERENT FINENESS GRADE

Heather (*Calluna vulgaris* Hull.) is widely used in folk medicine, but is still beyond the scientific medicinal practice. The purpose of the present study was to distinguish external and microscopic characters of *Calluna vulgaris* shoots and to establish the influence of fineness grade on their detection. In this paper external and microscopic characters of *Calluna vulgaris* shoots were revealed. Detection of diagnostic characters was investigated using fractions of powdered plant material with different particle size. Milling heather shoots to 200 μ had not been shown to influence the detection of microscopic characters, while identification by external characters is applicable to powdered material with particle size not less than 1500.

Keywords: heather, *Calluna vulgaris*, external characters, microscopic characters.

ЛИТЕРАТУРА

1. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И. Пустырский, В. Прохоров – Мн.: Книжный дом; М.: Махаон, 2000. – 656 с.
2. Ботанико-фармакогностический словарь: Справ. пособие / К.Ф. Блинова [и др.], под ред. К.Ф. Блиновой и Г.П. Яковлева. – М.: Высш. шк., 1990 – 272 с.: ил.
3. Флавоноиды *Calluna vulgaris* / В.Л. Шелюто [и др.] // Химия природных соединений. – 1975. – №5. – С. 652.

4. Флавоноиды *Calluna vulgaris* / В.Л. Шелюто [и др.] // Химия природных соединений. – 1977. – №6. – С. 859 – 860.

5. Онегин, С.В. Фармакогностическое изучение вереска обыкновенного (*Calluna vulgaris* (L.) Hil.): автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / С.В. Онегин. – Пермь, 2008. – 24 с.

6. Phytochemistry of heather (*Calluna vulgaris* (L.) Hill.) and its altitudinal alteration / M. Monschein [et al.] // Phytochemistry Reviews. – 2010. – №9. – P. 205 – 215.

7. Jhao, J. The extraction of high value chemicals from heather (*Calluna vulgaris*): PhD Thesis / J. Jhao; University of York. – York. – 2006. – 226 p.

8. Lui, J. Oleanolic acid and ursolic acid: Research perspectives / J. Lui // Journal of Ethnopharmacology. – 2005. – №100. – P. 92 – 94.

9. Introduction of apoptotic cell death by ursolic acid through mitochondrial death pathway and extrinsic death receptor pathway in MDA-MB-231 cell / K.H. Kim [et al.] // Arch Pharm Res. – 2011. – Vol. 34, №8. – P. 1363 – 1372.

10. *Calluna vulgaris* extracts modulated NF-κB/ERK signaling pathway and matrix metalloproteinase expression in SKH-1 hairless mice skin exposed to ultra-violet B irradiation / G.A. Filip [et al.] // Journal of Physiology. – 2012. – Vol. 63, №4. – P. 423 – 432.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): В 2 т. Т.1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении» // под. общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

12. Пособие по систематике цветковых растений / Н.В. Вехов [и др.] / под. ред. Н.Н. Кадена – М.: Издательство Московского университета, 1974. – 235 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра стандартизации
лекарственных средств
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб. 8(0212)37-00-06,
e-mail: orlova-oa@mail.ru,
Веремчук О.А.

Поступила 22.05.2014 г.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Е.А. Рубан, М.В. Халавка, И.В. Ковалевская, Д.С. Пуляев

ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВ МАЗИ «ГЛИТАЦИД»

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В статье представлены результаты изучения растворимости, формы и размеров частиц действующих веществ новой комбинированной мази «Глитацид». Для изучения объектов исследования использовали микроскопический метод анализа формы и размеров частиц с визуализацией полученных изображений.

Результаты исследований показали, что нитазол и экстракт корня солодки имеют наименьший размер частиц и равномерное распределение в ПЭО - 400, а анестезин – в спирте этиловом.

Экспериментально обоснован рациональный способ введения действующих веществ в состав мази «Глитацид».

Ключевые слова: анестезин, нитазол, экстракт корня солодки голой, неводные растворители, микроскопический анализ, растворимость.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рациональной фармакотерапии инфекционно-аллергических заболеваний кожи и раневого процесса остается актуальной на сегодняшний день.

Анализ фармацевтического рынка Украины по лекарственным средствам (ЛС) топикального действия для лечения инфекционно-аллергических дерматитов показал, что в качестве действующих веществ почти в 90% лекарственных форм используются глюкокортикостероиды, длительное применение которых может приводить к возникновению большого количества побочных эффектов [1]. Как правило, этого недостатка лишены растительные ЛС, ассортимент которых в настоящее время является очень ограниченным [2].

В связи с этим на кафедре заводской технологии лекарств (Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина) разрабатывается комбинированная мягкая лекарственная форма (МЛФ) с сухим экстрактом корня солодки, анестезином и нитазолом для лечения дерматологических заболеваний и II фазы раневого процесса с противовоспалительным, ранозаживляющим, антибактериальным и местно-анестезирующим действием (мазь «Глитацид»).

Для получения ЛС надлежащего качества необходимо обоснование рациональ-

ного способа введения действующих веществ в основу.

Поэтому целью наших исследований было проведение микроскопического анализа и изучение растворимости действующих веществ мази «Глитацид» для обоснования способа их введения в состав мази.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были: порошки и суспензии анестезина, нитазола и сухого экстракта корня солодки в воде очищенной и гидрофильных неводных растворителях (спирте этиловом 96%, пропиленгликоле (ПГ), полиэтиленоксиде – 400 (ПЭО – 400, или макрогол) (образцы № 1, 2, 3, 4, соответственно) [3]. Линейный размер и форму частиц определяли микроскопическим методом с помощью лабораторного микроскопа "Konus Academy", оснащенного камерой ScopeTek. Изображение обрабатывали с помощью программного обеспечения Scope Photo (version 3.0.12.498). Растворимость веществ изучали согласно методике, приведенной в Государственной Фармакопее Украины [4,5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что растворимость веществ при темпера-

туре $20 \pm 5^\circ\text{C}$ зависит от вида растворителя (таблица 1).

Из данных таблицы видно, что все вещества очень мало растворимы в воде. При микроскопическом изучении наблюдалось сохранение размеров и форм их частиц в водных суспензиях.

Растворимость нитазола увеличивалась в ряду вода – спирт этиловый – (ПГ) – ПЭО –

400. Анализ суспензий нитазола в воде показал, что это кристаллическая мелкодисперсная субстанция с частицами пластинчатой формы, желтого с зеленоватым оттенком цвета. Размер частиц в исследуемых растворителях находился в пределах $0,8 - 0,01$ мкм. Наименьший размер частиц наблюдался в суспензии с ПЭО – 400 и составлял $0,01$ мкм (рисунок 1, см. обложку журнала).

Таблица 1 – Растворимость действующих веществ

№ образца*	Растворитель	Анестезин	Нитазол	Экстракт корня солодки
1	Вода очищенная	очень мало растворим (1:7000)	очень мало растворим (1:6000)	очень мало растворим (1:9000)
2	Спирт этиловый 96%	растворим (1:5)	малорастворим (1:400)	малорастворим (1:400)
3	ПГ	малорастворим (1:300)	малорастворим (1:400)	малорастворим (1:400)
4	ПЭО – 400	малорастворим (1:700)	малорастворим (1:200)	малорастворим (1:150)

*Примечание: номера образцов соответствуют порядковому значению растворителей на рис. 1 – 3.

Изучение порошка анестезина показало, что он растворим в спирте, малорастворим в ПЭО – 400 и ПГ, практически нерастворим в воде. Размер частиц изменялся в ряду вода – ПЭО – 400 – ПГ – спирт этиловый от 5 мкм в воде до $0,01$ мкм в ПГ (рисунок 2, см. обложку журнала).

Сухой экстракт корня солодки в воде представляет собой полидисперсный порошок бурого цвета с частицами неопределенной формы и размером от $0,1$ до $1,5$ мкм. Наименьший размер частиц ($0,001$ мкм) и равномерное их распределение наблюдалось в ПЭО – 400 (рисунок 3, см. обложку журнала).

Таким образом, результаты исследований показали, что нитазол и экстракт корня солодки имеют наименьший размер частиц и равномерное распределение в ПЭО – 400, а анестезин – в спирте этиловом.

В связи с тем, что температурный режим получения эмульсионной мази составляет $75 \pm 5^\circ\text{C}$, нами изучена растворимость действующих веществ при данной температуре. Установлено, что повышение температуры приводит к незначительному увеличению растворимости частиц нитазола во всех растворителях. Растворимость анестезина и сухого экстракта корня солодки при повышении температуры не изменялась.

Анализ данных литературы относительно этиологии и патогенеза инфекцион-

но-аллергических дерматитов и раневого процесса свидетельствует о нерациональности введения анестезина в виде спиртового раствора, в связи с этим анестезин вводили в состав мази в виде суспензии в ПГ [1, 6].

Из вышеизложенного следует, что технологический процесс приготовления разрабатываемой эмульсионной мази будет заключаться в суспендировании нитазола и сухого экстракта корня солодки с ПЭО – 400, а анестезина с ПГ при температуре $75 \pm 5^\circ\text{C}$, введении их в предварительно подогретую масляную фазу (масло кукурузное) с эмульгаторами ОС–20 и моноглицерина стеаратом с последующим эмульгированием смеси до образования однородной массы светло-желтого цвета.

На основании проведенных исследований был обоснован рациональный способ введения действующих веществ в основу в виде суспензии нитазола и сухого экстракта корня солодки в ПЭО – 400, анестезина – в пропиленгликоле.

ВЫВОДЫ

1. По результатам микроскопических исследований установлено, что нитазол и анестезин являются полидисперсными кристаллическими субстанциями с размером частиц суспензий в различных растворителях от $0,01$ до $0,8$ мкм (нитазол) и

от 0,001 до 5 мкм (анестезин), а сухой экстракт корня солодки с размером частиц от 0,01 мкм до 1 мкм.

2. Установлено, что в состав мягкой лекарственной формы нитазол и экстракт корня солодки рационально вводить в виде суспензии в ПЭО – 400, а анестезин – в пропиленгликоле.

SUMMARY

O.A. Ruban, M.V. Khalavka,
I.V. Kovalevska, D.S. Pulyaev
ARGUMENTATION FOR THE METHOD OF
INTRODUCING ACTIVE INGREDIENTS
INTO THE OINTMENT «GLITATSID»

The article presents the results of a study of solubility, shape and size of the particles of the active ingredients of the new combined ointment «Glitatsid». For the study of objects of research a microscopic method for analyzing the shape and dimensions of the particles with the visualization of the resulting images was used.

The results of the study showed that nitazol and licorice root extract had the smallest particle size and uniform distribution in the PEO – 400, and anaesthezin – in ethyl alcohol.

Experimentally justified the rational method of introducing active ingredients into the ointment «Glitatsid».

Keywords: anaesthezin, nitazol, extract of licorice root, hydrophilic non-aqueous solvents, microscopic analysis, solubility.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кутасевич, Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикоидов / Я.Ф. Кутасевич // Журн. дерма-

тол. и венерол. – 2000. – №1 (9). – С.95 – 99.

2. Семак, Б.Б. Вітчизняний ринок лікарської рослинної сировини: проблеми і рішення / Б.Б. Семак, М.Ю. Барна, Л.І. Демкевич // Науковий вісник НЛТУ України : зб. наук.-техн. праць. – Львів: РВВ НЛТУ України. – 2011. – Вип. 21.1. – С. 264 – 268.

3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. закл. / авт. – уклад.: І.М. Перцев [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

4. Арыстанова, Т.А. Стандартизация лекарственных препаратов корня солодки / Т.А. Арыстанова. – Шымкент. – 2001. – 161 с.

5. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково – експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., допов. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.

6. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В двух томах / И.М. Перцев [и др.]; под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФАУ, 1999. – Т. 2. – С. 227 – 278.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,
г. Харьков, ул. Блюхера, 4
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра заводской
технологии лекарств,
+38(0572) 67-88-52,
e-mail: marinakhalavka@mail.ru,
Халавка М.В.

Поступила 14.11.2013 г.

Г.В. Адаменко, И.И. Бурак

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОМБИНИРОВАННОГО АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ВИТАСЕПТ-СКО»

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Целью данного исследования была разработка технологии получения антисептического средства «Витасепт-СКО» в аптечных и промышленных условиях. Работа выполнена с использованием физико-химических, микробиологических, токсикологических и статистических методов.

Изготовленное средство для наружного применения, представляющее 0,5% раствор хлоргексидина биглюконата на 72,0% спирте этиловом, обладает показателями качества и эффективностью, отвечающими требованиям, предъявляемым к антисептическим средствам. Оно относится к практически нетоксичным и малоопасным соединениям (IV класс опасности) и является гигиенически безопасным средством со сроком годности 2 года.

Разработанная технология получения позволяет изготавливать антисептическое средство «Витасепт-СКО» в аптечных и промышленных условиях.

Проведенные испытания микробиологической чистоты и антимикробной активности свидетельствуют, что спиртовой раствор «Витасепт-СКО» соответствует требованиям к антисептическим средствам и может быть рекомендован для применения в организациях здравоохранения.

Ключевые слова: антисептическое лекарственное средство, спирт этиловый, хлоргексидина биглюконат, «Витасепт-СКО».

ВВЕДЕНИЕ

В целях профилактики и лечения инфекционных заболеваний в организациях здравоохранения используются антисептические лекарственные средства. К антисептикам предъявляются достаточно жесткие требования. Они должны обладать высокой антимикробной активностью, широким спектром антимикробного действия и в то же время не должны оказывать на организм пациента токсического, органотропного, аллергического, мутагенного, онкогенного, тератогенного и раздражающего действия.

Среди различных групп химических соединений, обладающих антисептическими свойствами, наибольший интерес представляют алифатические спирты, что связано с их низкой стоимостью, бактерицидным и бактериостатическим действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также на многие виды грибов, вирусов, включая вирусы парентеральных гепатитов и иммунодефицита человека [1 – 5].

Чаще всего применяется этиловый спирт, который в концентрации 90,0%, 70,0% и 40,0% широко используется самостоятельно и в составе многих антисептических средств. В высоких концентрациях этанол обладает бактерицидным и бактериостатическим действием, механизм которого состоит в необратимой коагуляции белков и мембранотропном действии. Максимальные антимикробные свойства спирты проявляют в концентрации не ниже 70,0 %. Применять спирты при концентрации выше 80,0% нецелесообразно, так как они свертывают белок и не проникают в микробную клетку.

Высокоэффективными антисептиками являются средства на основе гуанидинов (хлорфенилдигуанидина, полидиэтиленгуанидина, кокоспропилендиамингуанидин ацетата). Широкое применение из антисептиков этой группы имеет хлоргексидина биглюконат. Механизм его противомикробного действия связан с поверхностно-активными свойствами, в результате которых происходит нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны микробов [4, 8 – 10].

Для обработки операционного поля разводят 20,0% раствор хлоргексидина биглюконата 70,0% этиловым спиртом в соотношении 1:40. Полученным 0,5% водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата обрабатывают операционное поле 2 раза с интервалом 2 мин. Для быстрой стерилизации инструментов применяют тот же раствор в течение 5 мин. Для дезинфекции ран, ожогов используют 0,5% водный раствор, для обработки рук – 0,5% спиртовой раствор или 1% водный раствор. При использовании его для обработки рук хирурга возможны преходящие сухость и зуд кожи, липкость кожи. Средство противопоказано при склонности к аллергическим реакциям и при дерматитах. Нежелательно одновременное применение антисептиков йода во избежание развития дерматитов. Не следует пользоваться растворами хлоргексидина для обработки конъюнктивы и для промывания полостей [1 – 3, 7 – 9].

В виде 0,5% спиртового раствора хлоргексидина биглюконат активен в отношении бактерий, грибов, хламидий, простейших, а также вируса гепатита В и микобактерий. Сохраняет активность в присутствии органических субстратов, крови,

мочи. Препарат имеет низкую токсичность и аллергенность [4, 7 – 10]. Пливасепт, 0,5% спиртовой раствор хлоргексидина биглюконата, используется для обработки инструментов, неоптических приборов, предоперационной обработки кожи операционного поля и рук хирургов [8, 9].

Нами для обработки операционного и инъекционного полей, а также гигиенической и хирургической обработки рук предложено комбинированное антисептическое лекарственное средство «Витасепт-СКО» на основе 72,0% раствора спирта этилового с добавлением 0,5% хлоргексидина биглюконата.

Целью данного исследования была разработка технологии получения антисептического средства «Витасепт-СКО» в аптечных и промышленных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проведены исследования сравнения антимикробной активности спирта этилового 72,0 % и спирта этилового 70,0 %.

Для получения «Витасепт-СКО» использовали спирт этиловый и хлоргексидина биглюконат.

Разработку рабочей инструкции (РИ) по технологии изготовления антисептического средства «Витасепт-СКО» в аптеках проводили с учетом Надлежащей аптечной практики, фармакопейной статьи «Экстемпоральные лекарственные средства» [11] и технологии изготовления жидких лекарственных средств, включающей вспомогательные работы (подготовка персонала, аппаратуры и оборудования, помещений, ингредиентов, сырья), стадии технологического процесса (получение раствора, оценка качества) и заключительные операции (упаковка, маркировка, отпуск) [12, 13].

При разработке технологии лекарственной формы исходили из того, что средство представляет собой спиртовой раствор твердого вещества, которое необходимо изготавливать массо-объемным

методом, используя откалиброванную мерную посуду, градуированную на «налив».

Разработку пускового технологического регламента промышленного производства антисептического средства «Витасепт-СКО» проводили в соответствии с Надлежащей производственной практикой ТКП 030-2013.

Для оценки качества и безопасности антисептика определяли запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, подлинность, содержание действующих веществ [11], микробиологическую чистоту [16], антимикробную активность в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов [14, 15] с нейтрализатором 3% ТВИН-80 [17], токсиколого-гигиенические показатели [17], а также стабильность при проведении ускоренных испытаний при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ [18].

Результаты исследования обрабатывали статистически при помощи пакета Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антимикробной активности спирта этилового 72,0% и спирта этилового 70,0% показали, что фактор редукции спирта этилового 72,0% в отношении *P. aeruginosa* и *Bac. subtilis* (5,1 и 5) больше, чем у спирта этилового 70,0% (5,83 и 5,93) (таблица 1). Опыты дублировались ($n=3$). Установлено, что указанные результаты статистически значимо не отличались ($p < 0,05$).

С учетом того, что «Витасепт-СКО» представляет собой раствор неводный (спиртовой), то в РИ по технологии его изготовления в аптеках целесообразно внесение дополнительных действий. В частности, во вспомогательных работах «Получение спирта этилового 72,0%» с учетом того, что ингредиентом является спирт этиловый 72,0%, его приготавливали путем разведения спирта этилового 96,6%

Таблица 1 – Антимикробная активность спирта этилового 72,0% и спирта этилового 70,0%

Тест-культура	Наименование образца	Спирт этиловый 70,0%			Спирт этиловый 72,0%		
		KOE	lg	RF	KOE	lg	RF
<i>P. aeruginosa</i>	Цельная смесь	$1,0 \times 10^3$	3	5,1	300	3	5,83
	Контроль	$1,5 \times 10^8$	8,1		$2,05 \times 10^8$	8,3	
<i>Bac. subtilis</i>	Цельная смесь	$1,0 \times 10^3$	3	5	300	2,47	5,93
	Контроль	$1,05 \times 10^8$	8		$2,65 \times 10^8$	8,4	

водой очищенной в соответствии с алкогелеметрическими таблицами.

На стадии «Получение раствора» в контейнер с 5,0 г хлоргексидина биглюконата вливали 1000,0 см³ 72,0 % спирта этилового, взбалтывали контейнер до полного растворения хлоргексидина биглюконата.

На стадии «Оценка качества» изучали показатели качества, безопасности и эффективности антисептика. Результаты исследования качества приведены в таблице 2.

Результаты изучения безопасности «Витасепт-СКО» показали, что по параметрам острой внутрижелудочной ток-

Таблица 2 – Показатели качества, безопасности и эффективности лекарственного антисептического средства «Витасепт-СКО»

№	Наименование показателей	Норма	Полученные результаты
1	Прозрачность	Не отличается от воды <i>P</i>	Прозрачный
2	Цвет	Бесцветный	Бесцветный
3	Запах	Спиртовой, не более 3 баллов	Спиртовой, 2 балла.
4	Подлинность: – спирт этиловый	При прибавлении к 0,5 мл средства 5 мл воды <i>P</i> , 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного <i>P</i> и затем медленно 2 мл 0,05 М раствора йода должен выпасть желтый осадок, что подтверждает наличие спирта этилового.	Выпадает желтый осадок.
	– хлоргексидина биглюконат	При прибавлении к средству меди (II) сульфата раствора <i>P</i> должно появиться светло-голубое окрашивание. А при нагревании смеси на водяной бане в течение 10 мин в верхней части пробирки должен образоваться светло-сиреневый хлопьевидный осадок, что подтверждает наличие хлоргексидина биглюконата.	Появляется светло-голубое окрашивание, а при нагревании образуется светло-сиреневый хлопьевидный осадок.
5	pH	7,8 – 7,9	7,84
6	Плотность	0,875 – 0,885 г/см ³	0,880 г/см ³
7	Микробиологическая чистота: – общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 мл – бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> в 1 мл – присутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл – присутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл	не более 10 ² КОЕ не более 10 ¹ КОЕ отсутствие отсутствие	менее 10 ¹ КОЕ менее 10 ¹ КОЕ отсутствуют отсутствуют
8	Токсичность	III – IV класс опасности (DL50 – 151-5000 и более мг/кг)	DL50 8750 мг/кг, IV класс опасности
9	Кожно-раздражающее действие	0 – 2,0 балла	0 баллов
10	Ирритативное действие	0 – 3 балла	2 балла
11	Кумулятивные свойства	$K_{cum} > 5,1$	$K_{cum} > 5,1$
12	Эффективность обеззараживания, RF (lg)	≥ 4 lg в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид	6 lg при 100 %, 4 lg – при 75 % концентрации
13	Количественное определение: – спирт этиловый	71,0 % – 73,0 %	72,0 %
	– хлоргексидина биглюконат	0,4 – 0,6 г в 100 см ³	0,5 г
14	Срок годности	2 года	2 года

сичности антисептик относится к мало-опасным химическим композициям (IV класс опасности, по ГОСТ 12.1.007-76). Он является практически нетоксичным (V класс токсичности) со слабовыраженными раздражительными (1 класс), кумулятивными ($K_{cum} > 5,1$) и резорбтивными свойствами. Раздражающее действие на слизистую глаз проявляется в рефлекторном блефароспазме, слезотечении и слабовыраженной гиперемии слизистой. Длительное эпикутанное воздействие средства не вызывало признаков раздражения кожных покровов, клинических симптомов интоксикации и гибели подопытных крыс на всем протяжении эксперимента, коэффициент кумуляции больше 5,1. Результаты совместных исследований с ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены» показали, что индекс sensibilizing способности у волонтеров равен нулю.

Результаты исследования эффективности «Витасепт-СКО» свидетельствовали, что в количественном суспензионном тесте средство проявляло достаточно высокий уровень антимикробной активности с фактором редукции больше 6 lg при 100% концентрации и больше 4 lg при 75% концентрации в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид.

По окончании ускоренных и долгосрочных испытаний стабильности «Витасепт-СКО» в течение 6 месяцев не установлено значительных изменений физико-химических показателей (плотность раствора – $0,881 \pm 0,002$ г/см³, содержание спирта этилового – $72,72 \pm 0,0075\%$, хлоргексидина биглюконата – $0,5 \pm 0,002$ г/100 см³, номинальный объем – 1,0 дм³), что определяет срок годности средства 2 года.

Результаты проведенных совместно с БРУП «Гидролизный завод» исследований свидетельствовали, что технологический процесс промышленного производства спиртового раствора для наружного применения «Витасепт-СКО» следует проводить по стандартной технологической схеме с подготовительными операциями собственно процесса производства, заключительными и дополнительными операциями.

На стадии ТП-2 «Оценка качества» изучали показатели качества, безопасности и эффективности антисептика. По результатам изучения запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, подлинность

произведенного средства, содержание действующих веществ, микробиологическая чистота, антимикробная активность в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов, токсиколого-гигиенические показатели, а также стабильность произведенного антисептика «Витасепт-СКО» достоверно не отличались от таковых при его аптечном изготовлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработанный раствор «Витасепт-СКО» для наружного применения по показателям качества (подлинность, запах, прозрачность, цветность, pH, плотность, содержание действующих веществ, микробиологическая чистота) соответствует требованиям, предъявляемым к антисептическим средствам, со сроком годности 2 года. Он относится к практически нетоксичным (V класс токсичности) и мало-опасным соединениям (IV класс опасности) со слабовыраженными раздражительными (1 класс), кумулятивными ($K_{cum} > 5,1$) и резорбтивными свойствами, не обладает раздражающим кожу и sensibilizing действием, является гигиенически безопасным и эффективным антисептиком с фактором редукции больше 6 lg при 100,0% концентрации и больше 4 lg при 75,0% концентрации в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид.

2. За счет увеличения концентрации спирта этилового до 72,0% усилено бактерицидное действие в отношении типовых культур стафилококка, кишечной палочки, синегнойной палочки и кандид.

3. Разработана рабочая инструкция на антисептическое средство, позволяющая начать процесс изготовления в аптечных условиях.

4. Разработан пусковой технологический регламент производства, что позволило оптимизировать технологический процесс и производить спиртовой раствор для наружного применения «Витасепт-СКО» в промышленных условиях.

5. Разработанное антисептическое средство «Витасепт-СКО» для наружного применения может быть рекомендовано для обработки операционного поля пациентов и гигиенической обработки рук персонала при выполнении медицинских манипуляций в организациях здравоохранения.

SUMMARY

G.V. Adamenko, I.I. Burak
TECHNOLOGY OF COMBINED ANTI-
SEPTIC MEDICINE "VITASEPT-SKO"

The aim of this study was to develop a technology for antiseptic "VITASEPT-SKO" for pharmaceutical and industrial applications. The work is done with the use of chemical, physical, microbiological, toxicological and statistical methods.

Our studies suggest that the developed solution "VITASEPT-SKO" for outdoor use has quality indicators (authenticity, odour, clarity, colour, pH, density, content of active substances, microbiological purity, antimicrobial activity, stability) and efficiency, meeting the requirements for antiseptics. It belongs to the virtually non-toxic and low hazard compounds with mild irrigative, cumulative and resorptive properties, doesn't irritate and sensitize the skin, and is hygienically safe.

The developed instructions for manufacturing technology in pharmaceutical antiseptic conditions and technological scheme of industrial practices allow to optimize workflow of pharmaceutical manufacturing and industrial production of antiseptic "VITASEPT-SKO".

Designed antiseptic "VITASEPT-SKO" for external use can be recommended for the treatment of patients and in the surgical field to sanitize the hands of staff in the performance of medical procedures in health care organizations.

Keywords: antiseptics, ethyl alcohol, chlorhexidine digluconate, "VITASEPT-SKO".

ЛИТЕРАТУРА

1. Красильников, А.П. Справочник по антисептике / А.П. Красильников. – Минск: Выш. шк., 1995. – 267 с.
2. Практическое руководство по применению средств дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях / А.В. Авчинников [и др.]; под общ. ред. А.В. Авчинникова. – Смоленск: СГМА, 2000. – 160 с.
3. Сушков, С.А. Курс лекций по общей хирургии для студентов 3 курса лечебно-профилактического факультета / С.А. Сушков, В.В. Становенко, Л.А. Фролов. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 266 с.
4. Чистенко, Г.Н. Основы дезинфекции. Химический метод дезинфекции / Г.Н. Чистенко // Мир медицины. – 2005. –

№ 11. – С. 3–5.

5. Черкашин, М.А. Местные антисептики в хирургической практике / М.А. Черкашин // Русский медиц. журн. [Электронный ресурс]. – 2007. – Том 15. – № 22. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_5528.htm. – Дата доступа: 10.11.2009.

6. Современные воззрения и практика хирургической и гигиенической антисептики / А.П. Красильников [и др.]. – Здоровоохранение. – 1996. – № 12. – С. 20–23.

7. Аниськова, О.Е. Современные дезинфектанты на основе гуанидинов / О.Е. Аниськова // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С.М. Соколов. – Барановичи, 2005. – Вып. 6. – С. 8–12.

8. Абдулгалимова, З.Б. Кожные антисептики в многопрофильном стационаре / Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2008. – № 6. – С. 60–65.

9. Пхакадзе, Т.Я. Новые антисептики и дезинфектанты в хирургии / Т.Я. Пхакадзе, Н.С. Богомолова, Л.Н. Виноградова // Хирургия. – 1996. – № 1. – С. 52–56.

10. Практическое руководство по применению средств дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях / А.В. Авчинников [и др.]; под общ. ред. А.В. Авчинникова. – 2-е изд. – Смоленск: СГМА, 2000. – 160 с.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Г.В. Годовальников [и др.]; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Мин. госуд. ПТК полиграфии, 2006. – Том 1. – 656 с.

12. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А.С. Гаврилов [и др.]; под общ. ред. А.С. Гаврилова // М.: «ГЭОТАР – Медиа». – 2010. – 624 с.: ил.

13. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм / И. И. Краснюк [и др.]; под общ. ред. И.И. Краснюка // М.: «ГЭОТАР – Медиа». – 2011. – 560 с. ил.

14. Методы проверки и оценки антимикробной активности дезинфицирующих и антисептических средств: инструкция по применению № 11-20-204-2003, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 2003. – 41 с.

15. Методы испытания противомикробной активности антисептиков профилактического назначения: метод. указ. №

11-13-1-97, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 16.01.1997. – Минск, 1997. – 12 с.

16. Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств: инструкция № 4.2.10.-22-102-2005, утв. Гл. госуд. сан. врачом Респ. Беларусь 30.12.2005. – Минск, 2005. – 7 с.

17. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: инстр. 1.1.11-12-35-2004, утв. пост. Гл. госуд. сан. врача Респ. Беларусь 14.12.2004, № 131. – Минск, 2004. – 41 с.

18. Изучение стабильности и установ-

ление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств: метод. указ. 09140.07-2004. – Минск: ЛОТИОС, 2004. – 57 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра общей гигиены и экологии,
тел. раб.: 8 (0212) 37-08-28,
Бурак И.И.

Поступила 18.04.2014 г.

С.Э. Ржеусский¹, Е.А. Авчинникова², С.А. Воробьева²

НАНОДИАГНОСТИКА И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ МЕДИ

¹Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет

²Учреждение Белорусского государственного университета
«Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»

Одним из перспективных направлений создания новых лекарственных средств, обладающих антимикробным действием, является использование наночастиц металлов. Они обладают выраженной бактерицидной, противовирусной, фунгицидной и иммуномодулирующей активностью, оставаясь при этом малотоксичными и не вызывающими резистентности микроорганизмов.

Проведена нанодиагностика и исследована антимикробная активность наночастиц металлической меди и ее оксида. Установлена зависимость этого показателя от размера частиц, концентрации водной взвеси и времени инкубации.

Показан широкий спектр действия наночастиц металла на грамположительные, грамотрицательные, спорообразующие микроорганизмы, грибы. Определено, что наночастицы меди могут быть рекомендованы в качестве одного из компонентов противомикробных или противогрибковых лекарственных средств.

Ключевые слова: нанотехнология, нанодиагностика, наночастицы меди, медь, антимикробная активность, антибиотикорезистентность.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных направлений создания новых лекарственных средств, обладающих антимикробным действием, является использование наночастиц металлов. Они проявляют выраженную бактерицидную, противовирусную, фунгицидную и иммуномодулирующую активность [1], оставаясь при этом малотоксичными [2] и не вызывающими резистентности [3].

Благодаря своим размерам (менее 100 нм), сопоставимым с размерами клеток (10 – 100 мкм), вирусов (20 – 450 нм), белков (5 – 50 нм), ДНК (2 нм шириной, 10 – 100 нм длиной), наночастицы могут приближаться к биообъекту, взаимодействовать и связываться с ним [4].

Целью настоящего исследования было проведение нанодиагностики полученных в лаборатории порошков наночастиц меди, установление их антимикробной активности и спектра действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали образцы наночастиц меди, полученные в учреждении Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» (г. Минск).

Образцы получали восстановлением сульфата меди боргидридом натрия (образец №1) или боргидридом натрия и гидразингидратом (образцы №2 – 4) в присутствии макрогола в качестве стабилизатора. Для уменьшения концентрации растворен-

ного кислорода через раствор, содержащий сульфат меди и макрогол-4000, при интенсивном перемешивании пропускали аргон. Затем к смеси добавляли восстановитель и продолжали перемешивать реакционную смесь при непрерывном пропускании аргона. Образовавшийся осадок промывали методом декантации в случае образования хлопьеобразного осадка или центрифугировали при образовании мелких частиц. Осадок промывали этиловым спиртом и высушивали в эксикаторе [5]. Условия синтеза наночастиц меди приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Условия синтеза наночастиц меди

Номер образца	Молярное соотношение Cu^{2+} :ПЭГ	Температура синтеза, °C	Скорость приливания $\text{NaBH}_4/\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, мл/мин
1	1:6	20	3,3/ –
2	1:3	20	60/30
3	1:1	60	60/30
4	1:3	60	2,5/1,25

Для получения наночастиц оксида меди к нагретому до температуры 80 – 90°C раствору гидроксида натрия приливали раствор пентагидрата сульфата меди, полученную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 10 – 15 мин. Образовавшийся осадок промывали водой очищенной методом декантации до нейтральной реакции на сульфат-ион. Затем к водной суспензии осадка приливали 5 мл раствора аммиака 25% и оставляли смесь для старения на 1,5 – 2,0 ч, после чего осадок промывали, отделяли фильтрованием и сушили при температуре 200 – 300°C [6].

Рентгенофазовый анализ образцов проводили на рентгеновском дифрактометре ДРОН-3 с использованием $\text{CoK}\alpha$ -излучения в интервале углов $2\theta = 10$ -90°. Соотношение меди металлической и оксида меди (I) в образцах рассчитывали исходя из корундовых чисел базы данных PDF-2:

$$I_{\text{Cu}} = 8,86 \cdot I_{\text{Cor}} \quad (1),$$

$$I_{\text{Cu}_2\text{O}} = 8,28 \cdot I_{\text{Cor}} \quad (2),$$

где I_{Cu} , $I_{\text{Cu}_2\text{O}}$, I_{Cor} – интенсивности пиков меди, оксида меди (I) и корунда на рентгенограммах образцов, содержащих 1 г меди и 1 г корунда (формула 1), 1 г оксида меди (I) и 1 г корунда (формула 2) [5].

Электронно-микроскопические ис-

следования проводили на электронном микроскопе LEO-906. Образцы готовили следующим образом: полученный в результате синтеза осадок редиспергировали в течение 10 мин в этиловом спирте в ультразвуковой ванне SONOREX RK-52, затем каплю полученной суспензии помещали на медную сетку, покрытую углеродной пленкой, и высушивали на воздухе. Размеры наночастиц определяли по микрофотографиям [5].

Антимикробную активность наночастиц оценивали следующим образом: суспензию нанопорошков меди готовили в воде очищенной, получая следующие концентрации: 0,10%, 0,25%, 0,50%, 0,75%, 1,00%. В пробирки с разведениями наночастиц добавляли по 100 мкл суспензии (100 000 КОЕ/мл) микроорганизмов, встряхивали и инкубировали в течение 15, 30 и 60 мин при комнатной температуре. В качестве контроля использовали бактериальную суспензию, разведенную в питательном растворе. По окончании инкубации из каждого разведения производили высеив на чашки Петри с твердой питательной средой (ГМФ-агар) в количестве 100 мкл и инкубировали 24 ч при температуре 37°C [7].

Исследование спектра действия наночастиц проводили методом диффузии в агар (2.7.2. А) с использованием цилин-

дров из нержавеющей стали [ГФ РБ]. В качестве тест-культур использовали грамположительные (*Pseudomonas aeruginosa*), грамотрицательные (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) и спорообразующие (*Bacillus subtilis*) микроорганизмы и грибы (*Candida albicans*).

В качестве лекарственных средств сравнения использовали мазь Левомеколь, производства Нижфарм, Россия (левомицетин – 7,5 мг, метилурацил – 40 мг), гель стоматологический Холисал, производства Pharmaceutical Works Jelfa S.A., Польша (холина салицилат – 87,1 мг, цеталкония хлорид – 0,1 мг) и гель Метродент, производства Synmedic Laboratories, Индия (метронидазол – 10 мг, хлоргексидина глюконат – 2,5 мг).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что изученные образцы наночастиц №1–4 содержали металлическую медь и оксид меди в разных соотношениях (I). Образец №5 содержал только оксид меди (I).

Показано, что все наночастицы характеризуются широким распределением частиц по размерам (максимальные и минимальные размеры наночастиц в образце различаются от 2,5 раза (для образца №2) до 7,1 раза (для образца №5). Наименьший средний размер характерен для образцов №1 и №5 (таблица 2). Наночастицы образцов №1–4 имели сферическую форму, образец №5 – продолговатую (рисунок 1).

Установлено, что суспензии наночастиц меди размером 59,4 нм в концентрации 1,0% уже через 30 мин практически полностью подавляли рост микроорганизмов (97,4%, $p < 0,05$). В то же время действие наночастиц меди в концентрации

0,1% при таком же времени инкубации не приводило к статистически достоверному уменьшению количества колоний, выросших на питательной среде, по сравнению с контролем ($p > 0,05$). Определено, что с увеличением времени инкубации статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивается антимикробный эффект для всех исследованных концентраций (рисунок 2).

Было проведено исследование зависимости антимикробного эффекта суспензий наночастиц от их размера. Показано, что с уменьшением размера частиц от 59,4 до 14,4 нм антимикробный эффект возрастает линейно для суспензий с содержанием наночастиц от 0,25 до 0,75% до достижения 100% эффективности (рисунок 3).

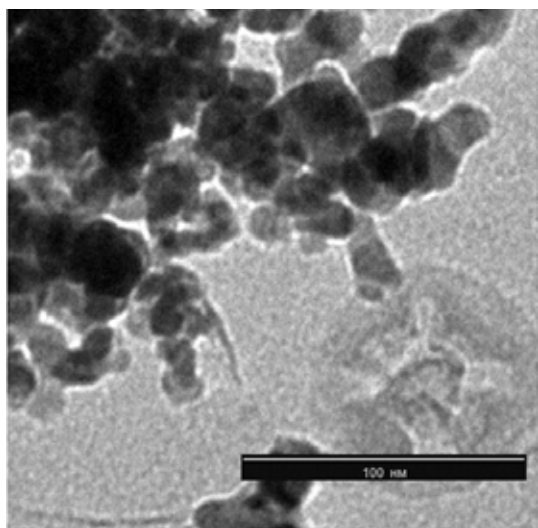
Металлическая медь под действием кислорода воздуха постепенно окисляется до оксида меди, поэтому была изучена сравнительная антимикробная активность наночастиц металлической меди и ее оксида, размер которых статистически значимо не различался ($p > 0,05$) (рисунок 4).

Установлено, что наночастицы оксида меди также обладают антимикробной активностью, как и наночастицы металлической меди, однако она в 9,1 раза слабее для суспензии с концентрацией 0,1%.

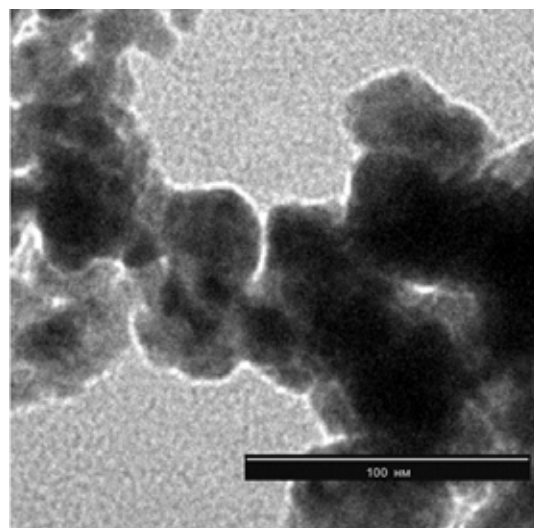
При изучении спектра действия показано, что наночастицы меди обладают широким антимикробным эффектом, но он по силе уступает эффекту распространенного на фармацевтическом рынке Республики Беларусь лекарственного средства Левомеколь ($p < 0,05$). Определено, что Левомеколь оказывает более сильное действие на грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), в то время как модельный гель с наночастицами наибольшую активность проявлял по отношению к спорообразующим микроорганизмам (*Bacillus subtilis*), его действие по отношению к грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) (рисунок 5).

Таблица 2 – Основные физико-химические свойства образцов наночастиц меди

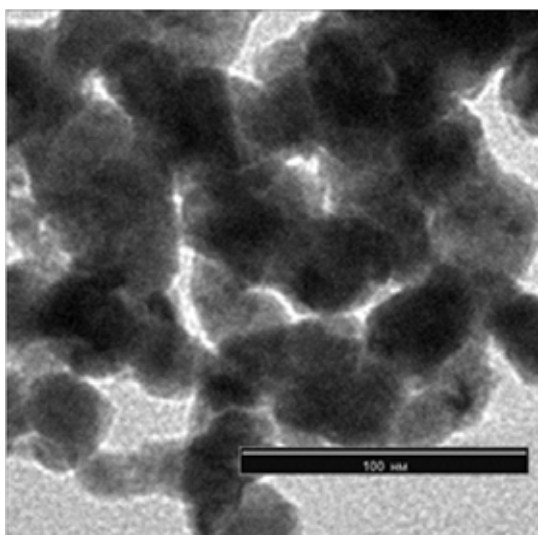
Номер образца	Соотношение Cu:Cu ₂ O, %, n=1	Средний размер частиц, нм, n=100	Размер частиц, нм, n=100
1	83,3:16,7	14,4	7,5 – 28,3
2	89,4:10,6	19,9	13,5 – 34,6
3	94,9:5,1	36,7	17,0 – 88,7
4	96,9:3,1	59,4	30,3 – 109,4
5	0:100,0	11,1	3,0 – 21,2



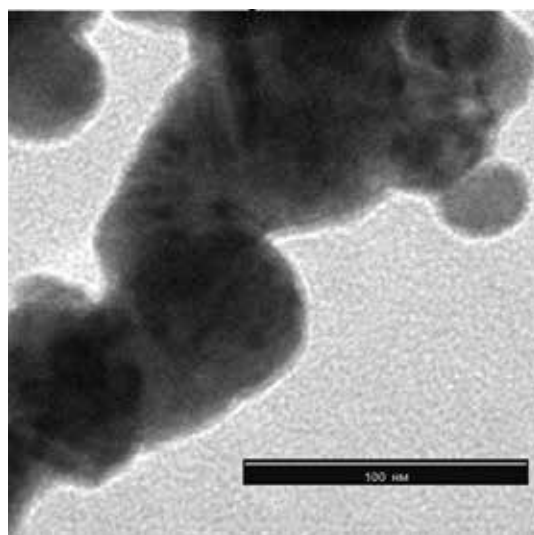
Образец 1



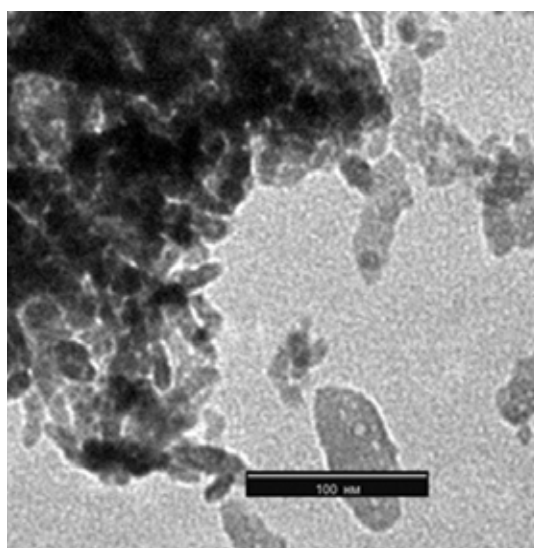
Образец 2



Образец 3



Образец 4



Образец 5

Рисунок 1 – Микрофотографии различных образцов наночастиц меди

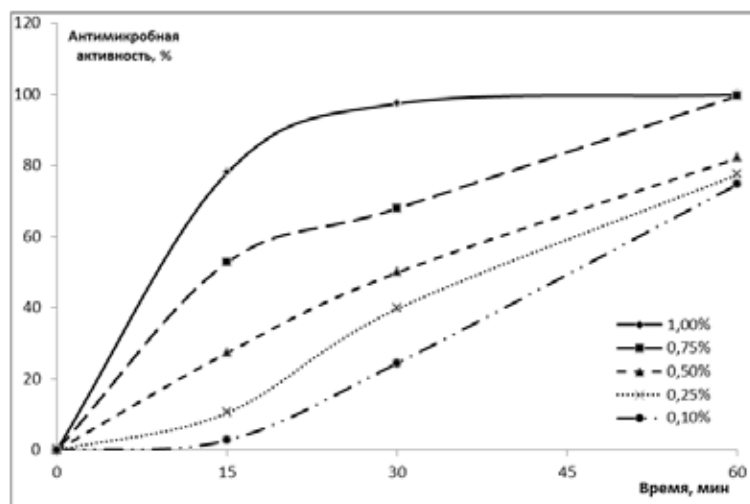


Рисунок 2 – Влияние концентрации суспензии и времени инкубации на антимикробную активность наночастиц меди, образец №4, n=10

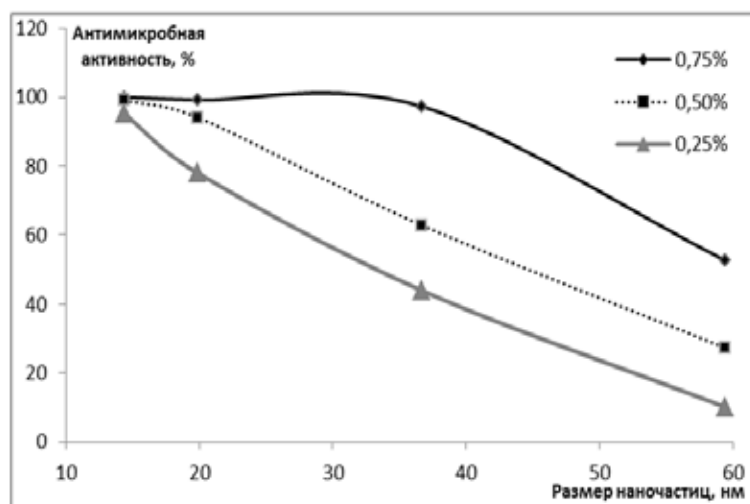


Рисунок 3 – Зависимость антимикробного эффекта взвесей наночастиц меди от их размера через 15 мин инкубации, n=10

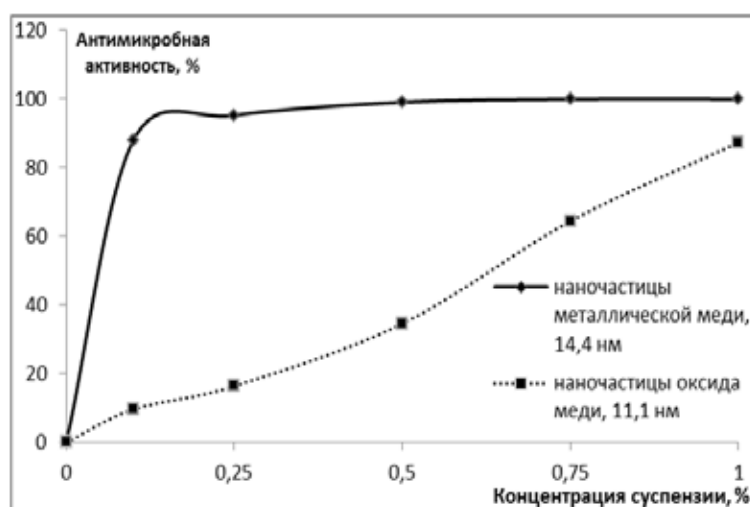


Рисунок 4 – Антимикробная активность наночастиц металлической меди и ее оксида различных концентраций при времени инкубации 15 мин, n=10

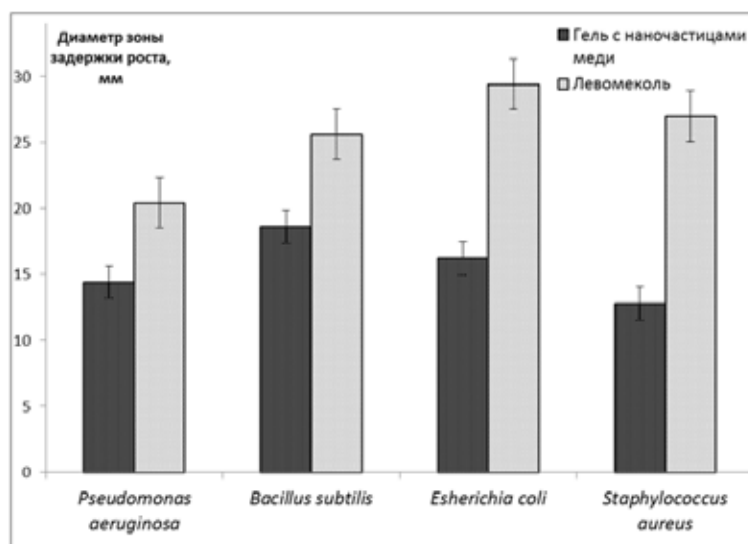


Рисунок 5 – Спектр действия наночастиц меди по отношению к микроорганизмам бактериальной природы, n=5

Установлено, что наночастицы меди обладают противогрибковым эффектом, незначительно уступающим эффекту существующих аналогов, таких как Метродент и Холисал ($p < 0,05$) (рисунок 6).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности

дальнейших исследований наночастиц меди в качестве противомикробного и противогрибкового средства, поскольку, несмотря на более низкую активность, наночастицы меди лишены недостатков, присущих антибиотикам – резистентность микроорганизмов и токсичность [8].

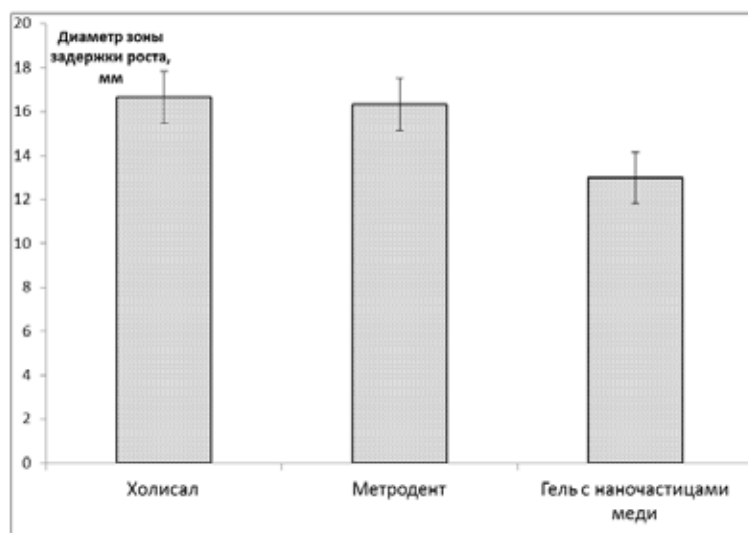


Рисунок 6 – Активность наночастиц меди по отношению к микроскопическим грибам, n=3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования определены физические и химические свойства наночастиц меди: размер, форма, фазовый состав. Выявлен их антимикробный эффект по отношению к грамположительным, грамотрицательным, спорообразую-

щим микроорганизмам, грибам. Показана зависимость антимикробного эффекта от размера наночастиц и их концентрации. Определено, что наночастицы меди могут быть рекомендованы в качестве одного из компонентов противомикробных или противогрибковых лекарственных средств.

Установлено, что наночастицы окси-

да меди также проявляют антимикробный эффект, однако он слабее, чем у наночастиц металла.

SUMMARY

S.E. Rzhessky, A.A. Auchynnikava,
S.A. Vorobyova
NANODIAGNOSTICS AND
ANTIMICROBIAL PROPERTIES
OF COPPER NANOPARTICLES

One of the promising areas of development of new drugs having antimicrobial activity is the use of metal nanoparticles. They have a pronounced antibacterial, antiviral, antifungal and immunomodulatory activity, while remaining low-toxic and do not cause microbial resistance.

Nanodiagnosics was carried out and the antimicrobial activity of nanoparticles of metal copper and its oxide was investigated. The dependence of the indicator on the size of particles, the concentration of the aqueous suspension and the time of incubation was determined.

A wide range of activity of metal nanoparticles against Gram-positive, Gram-negative, spore-forming microorganisms, fungi was shown. It was determined that the copper nanoparticles can be recommended as a component of antimicrobial or antifungal drugs.

Keywords: nanotechnology, nanodiagnosics, copper nanoparticles, copper, antimicrobial activity, antibiotic resistance.

ЛИТЕРАТУРА

1. К вопросу о токсичности наночастиц серебра при пероральном введении коллоидного раствора / Е.Н. Петрицкая [и др.]. // Альманах клинической медицины. – 2011, №25. – С. 9 – 12.

2. Нанодиагностика (материаловедческая аттестация) нанопорошков на основе

металлов, используемых при создании ранозаживляющих препаратов / И.П. Арсентьева [и др.]. // Нанотехнологии: наука и производство – 2009, №2(3). – С. 7 – 11.

3. Букина, Ю.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц серебра / Ю.А. Букина, Е.А. Сергеева // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – №14. – С. 170–172.

4. Salata, O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine / [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.jnanobiotechnology.com/content/2/1/3>. – Дата доступа: 04.07.2010.

5. Авчинникова, Е.А. Синтез и свойства наночастиц меди, стабилизированных полиэтиленгликолем / Е.А. Авчинникова, С.А. Воробьева // Вестник БГУ. Сер.2. 2013. – №3. – С.12 – 16.

6. Карякин, Ю.В., Чистые химические вещества / Ю.В. Карякин, И.И. Ангелов. – Изд. 4-е, пер. и доп. М., «Химия», 1974. – 408 с., 66 рис.

7. Изучение физических свойств и биологической активности наночастиц меди / И.А. Мамонова [и др.]. // Российские нанотехнологии. – 2013, Т 8. – №5–6. – С. 25 – 29.

8. Долгова, Т. Антибиотики: опасная популярность / Т. Долгова // Аптекарь. – 2014. – №4. – С. 38 – 40.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,
Ржеусский С.Э.

Поступила 20.08.2014 г.

О.М. Хишова

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОНКО ИЗМЕЛЬЧЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ И НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ИХ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ

Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет

В статье представлены результаты систематических исследований в области изучения технологических свойств тонко измельченных растительных субстанций

и разработки научных основ их таблетирования. На примере репрезентативной группы лекарственного растительного сырья, включающей 10 видов, исследовались основные технологические свойства растительных субстанций различной степени дисперсности: насыпная плотность, насыпная плотность при уплотнении, прессуемость, степень сжатия. Изученные характеристики имеют важное значение при таблетировании, определяют свойства растительных порошков как сыпучих материалов и являются основополагающими в обеспечении процесса точного дозирования лекарственных форм (таблеток и капсул), характеризуются значительным многообразием и нетипичным для обычных порошковых материалов видом взаимодействий.

Ключевые слова: тонко измельченные растительные субстанции, технологические свойства, прессуемость, степень сжатия, насыпная плотность, таблетирование.

ВВЕДЕНИЕ

Поскольку тонко измельченные растительные субстанции (ТИРС) относятся к сыпучим материалам, к ним могут быть применимы общие технологические подходы, используемые в фармации при изготовлении таблетированных или капсульных лекарственных форм. Однако, как показывает практический опыт, эмпирические данные в данной области, как и в любой иной, не способны обеспечить качественное и высокотехнологичное производство растительных лекарственных средств. Научно обоснованных технологических регламентов получения лекарственных средств (ЛС) на основе ТИРС не было создано, как и не было разработано его специальной теоретической базы. Перечень свойств, которыми обладают сыпучие материалы как таковые, обширен. К ним относятся:

химические свойства, включая реакционную способность, коррозионную активность, токсичность, воспламеняемость, взрывоопасность, растворимость и др.;

физические свойства – плотность, форма, размер и удельная поверхность частиц, силы адгезии и когезии, диэлектрическая постоянная, тангенс угла диэлектрических потерь, поверхностная активность (слеживаемость), точка плавления, удельная теплоемкость, теплопроводность;

технологические свойства – насыпная плотность, прессуемость, степень сжатия, коэффициент уплотнения, сыпучесть, угол естественного откоса, влажность, коэффициент вибрационного уплотнения, аэрируемость, гранулометрический состав, коэффициент однородности, дисперсность, пористость;

механические и реологические свойства (относительная деформация, коэффи-

циент Пуассона, модуль сдвига, твердость, абразивность, крепость (прочность на раздавливание), коэффициенты внутреннего и внешнего трения, минимальный диаметр свободнообразующего отверстия), которые определяются поведением сыпучих материалов в процессе деформации и в моменты разрушения, характеризуя его упругость, пластичность и прочность [1 – 3].

Растительные субстанции принципиально отличаются от сыпучих материалов исключительно сложным химическим составом и сложноорганизованной биологической структурированностью исходного материала, которые, по сути, детерминируют и все остальные свойства растительных порошков, включая и свойства, определяющие технологические условия их таблетирования.

Цель исследования – изучение технологических свойств ТИРС и научное обоснование их таблетирования.

В связи с этим на примере репрезентативной группы лекарственного растительного сырья (ЛРС), включающей 10 видов, исследовались основные технологические свойства ТИРС различной степени дисперсности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили тонко измельченные порошки надземных и подземных частей лекарственных растений (кора, листья, трава, цветки, корневища с корнями) разных видов, включая: корневища с корнями синюхи; цветки лабазника вязолистного; траву пустырника; траву пустырника и цветки лабазника вязолистного в соотношении (2:5); кору ивы прутьевидной; плоды боярышника; корневища с корнями валерианы; корневища

с корнями валерианы, траву пустырника, плоды боярышника в соотношении 1:1:1; траву донника; корневища с корнями валерианы и траву донника в соотношении 2:1.

Отобранные для исследования виды ЛРС представляют не только фармацевтический интерес, но и являются весьма разнообразными по набору технологических свойств, что позволяет экстраполировать полученные данные на широкий круг объектов ЛРС.

На примере избранных видов ЛРС, из которого путем измельчения, а затем просеивания через сита были приготовлены порошки разной степени дисперсности (0,1...0,25; 0,25...0,5 и 0,5...1,0 мм), изучены следующие технологические свойства ТИРС, имеющие важнейшее значение при таблетировании: *насыпной объем при свободном истечении и при уплотнении, прессуемость, степень сжатия*.

Определение технологических свойств проводили в соответствии Государственной фармакопеей Республики Беларусь [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований по указанным характеристикам представлены в таблицах 1–10.

Анализ полученных результатов показал, что ТИРС не только существенно отличаются своими технологическими свойствами, но и разной зависимостью последних от степени дисперсности порошков.

Иллюстрацией значительного рассеяния свойств измельченных субстанций могут служить графические паттерны для совокупностей объектов разной степени дисперсности, представленные по четырем параметрам (рисунок 1).

Таблица 1 – Технологические свойства порошка корневищ с корнями синюхи ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	224,0±11,1	196,0±6,8	224,6±6,1
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	284,0±7,3	238,0±5,6	256,0±6,8
Прессуемость, Н	76,1±13,5	100,3±4,8	95,2±3,9
Степень сжатия, Кс	5,77±0,42	5,11±0,17	3,97±0,25

Таблица 2 – Технологические свойства порошка цветков лабазника вязолистного ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	334,2±8,7	309,8±3,5	275,8±6,9
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	423,4±8,1	386,2±5,1	355,0±5,8
Прессуемость, Н	57,8±6,6	58,6±5,4	55,3±3,2
Степень сжатия, Кс	4,35±0,31	4,69±0,06	5,53±0,5

Таблица 3 – Технологические свойства сложного порошка травы пустырника и цветков лабазника вязолистного в соотношении 2:5 ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	311,4±8,7	287,2±1,4	241,6±6,9
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	381,4±9,6	359,6±2,8	295,0±10,9
Прессуемость, Н	44,8±2,2	44,1±3,4	48,6±2,2
Степень сжатия, Кс	4,55±0,09	4,79±0,11	5,34±0,10

Таблица 4 – Технологические свойства порошка травы пустырника ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	268,0±0,01	275,0±0,01	252,0±0,03
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	372,0±0,02	348,0±0,02	315,0±0,03
Прессуемость, Н	14,10±1,43	10,7±2,3	10,60±1,33
Степень сжатия, Кс	8,1±0,2	7,54±0,06	5,01±0,03

Таблица 5 – Технологические свойства порошка коры ивы прутьевидной ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	389,0±0,9	335,0±0,9	359,0±5,8
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	431,0±0,9	408,0±0,9	395,0±3,4
Прессуемость, Н	43,0±7,8	72,0±14,3	71,0±5,1
Степень сжатия, Кс	3,58±0,04	3,58±0,054	3,69±0,02

Таблица 6 – Технологические свойства порошка плодов боярышника ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	463,0±3,1	451,0±3,0	501,0±2,0
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	548,0±2,2	547,0±7,3	618,0±4,1
Прессуемость, Н	10,58±1,02	8,23±1,38	10,78±0,86
Степень сжатия, Кс	3,03±0,20	3,00±0,12	2,47±0,04

Таблица 7 – Технологические свойства сложного порошка корневищ с корнями валерианы, травы пустырника, плодов боярышника в соотношении 1:1:1 ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	370,0±10,0	350,0±11,1	360,0±10,0
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	500,0±12,7	480,0±8,4	470,0±4,4
Прессуемость, Н	12,15±0,67	18,01±1,40	17,84±1,59
Степень сжатия, Кс	3,69±0,08	3,71±0,09	3,53±0,12

Таблица 8 – Технологические свойства порошка корневищ с корнями валерианы ($S \pm S_x$, $n=5$)

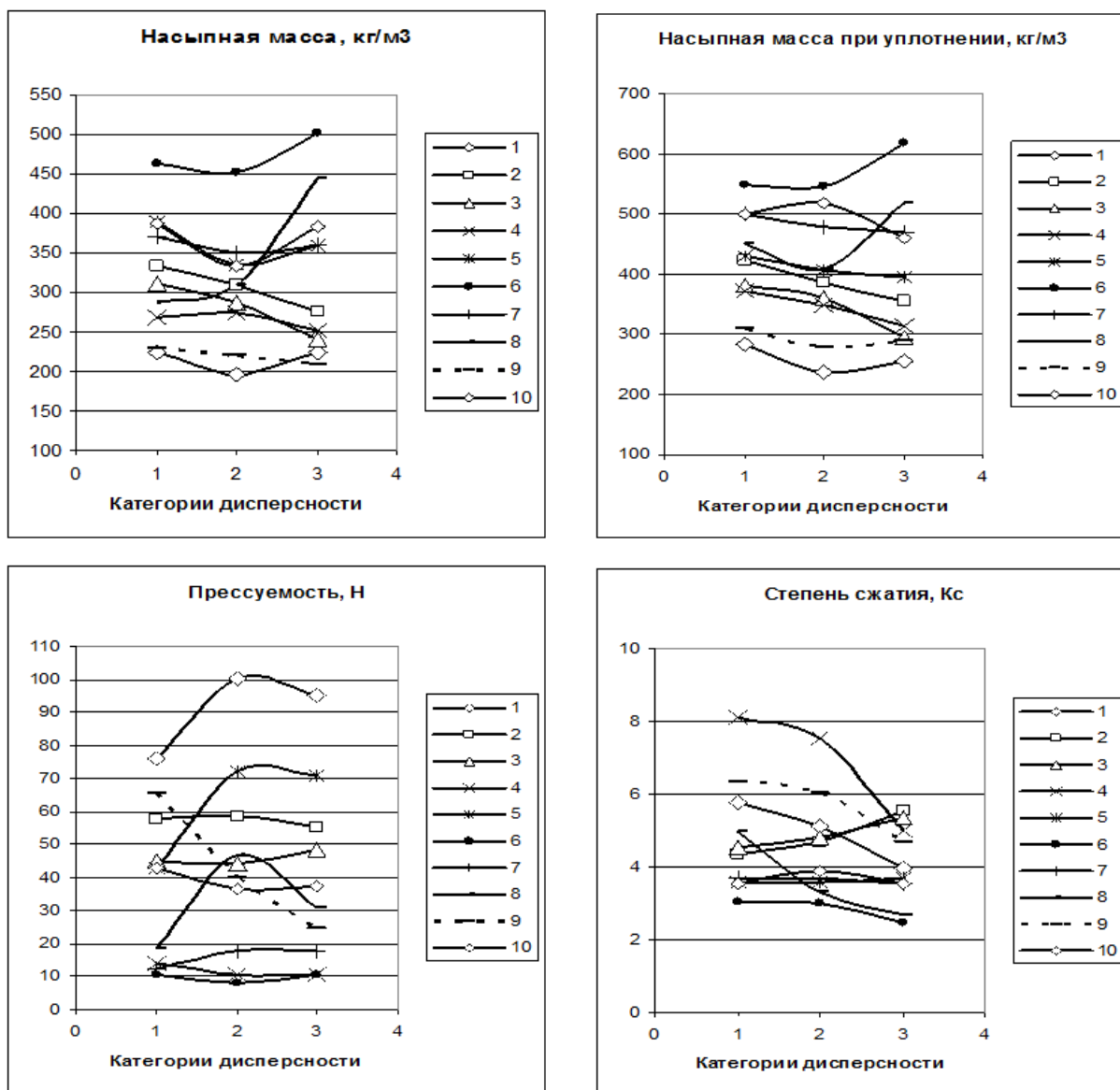
Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	286,3±6,6	308,4±6,7	444,2±3,9
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	452,3±3,5	408,4±7,8	518,7±16,9
Прессуемость, Н	18,6±3,5	46,6±1,9	30,8±8,9
Степень сжатия, Кс	4,97±0,02	3,31±0,60	2,71±0,40

Таблица 9 – Технологические свойства порошка травы донника ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	230,0±10,0	220,0±10,0	210,0±2,0
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	310,0±10,0	280,0±10,0	290,0±10,0
Прессуемость, Н	65,28±1,37	39,98±1,84	24,50±2,98
Степень сжатия, Кс	6,36±0,14	6,03±0,33	4,70±0,30

Таблица 10 – Технологические свойства сложного порошка корневищ с корнями валерианы и травы донника в соотношении 2:1 ($S \pm S_x$, $n=5$)

Исследуемая характеристика	Степень измельчения, мм		
	0,1...0,25	0,25...0,5	0,5...1,0
Насыпная плотность, кг/м ³	387,0±3,0	334,0±6,0	383,0±3,0
Насыпная плотность при уплотнении, кг/м ³	499,0±4,0	518,0±5,0	461,0±1,0
Прессуемость, Н	42,92±2,34	36,46±3,15	37,34±4,18
Степень сжатия, Кс	3,53±0,09	3,90±0,11	3,52±0,10



Категории дисперсности (фракции): 1 – 0,1...0,25 мм, 2 – 0,25...0,5 мм, 3 – 0,5...1 мм.

Обозначения: 1 – корневища с корнями синюхи, 2 – цветки лабазника вязолистного, 3 – сложный порошок травы пустырника и цветков лабазника вязолистного в соотношении 2:5, 4 – трава пустырника, 5 – кора ивы прутьевидной, 6 – плоды боярышника, 7 – сложный порошок корневищ с корнями валерианы, травы пустырника и плодов боярышника в соотношении 1:1:1, 8 – корневища с корнями валерианы, 9 – трава донника, 10 – сложный порошок корневищ с корнями валерианы и травы донника в соотношении 2:1.

Рисунок 1 – Сравнительные технологические свойства десяти образцов ТИРС

Наглядно видно, что указанные характеристики варьируют в широком диапазоне значений (от 2 до 10 раз), не обнаруживая устойчивой связи с фракционным составом порошков, что свидетельствует, прежде всего, о нетривиальности поведения ТИРС как сыпучих материалов.

Для оценки технологической значимости установленных характеристик ТИРС рассмотрены более детально эффекты дисперсности и взаимосвязь найденных параметров.

Насыпная (объемная) плотность – удельная плотность свободно насыпанного порошкообразного материала. Этот параметр, зависящий от формы, размера, плотности, влажности частиц порошка, имеет существенное значение для обоснования оптимальных условий таблетирования ТИРС, поскольку насыпная плотность позволяет прогнозировать объем матричного канала и, следовательно, важную составляющую технологического обеспечения данного процесса.

В зависимости от значения насыпной плотности (ρ_n) порошки подразделяют на четыре группы [5]:

- весьма тяжелые – $\rho_n > 2000 \text{ кг/м}^3$;
- тяжелые – $2000 > \rho_n > 1100 \text{ кг/м}^3$;
- средние – $1100 > \rho_n > 600 \text{ кг/м}^3$;
- легкие – $\rho_n < 600 \text{ кг/м}^3$.

Как следует из полученных данных, насыпная плотность порошков различных видов изученного растительного сырья и их смесей хотя и колеблется примерно в двукратных пределах (от 196 до 444 кг/м³), однако все эти материалы относятся к группе легких порошков, что определяет одно из критически важных условий их таблетирования.

Эффект дисперсности по влиянию на насыпную плотность порошков проиллюстрирован на рисунке 2.

Как видно на рисунке 2, влияние дисперсности на насыпную плотность порошков малозначимо для большинства изученных объектов. Как правило, насыпная плотность изменяется лишь в пределах 10–20% в диапазоне технологически приемлемых градаций дисперсности.

Следовательно, для ТИРС дисперсность в целом не является критическим фактором по критерию насыпной плотности. Исключение составляет порошок корневищ с корнями валерианы, для которого характерен довольно резкий перепад

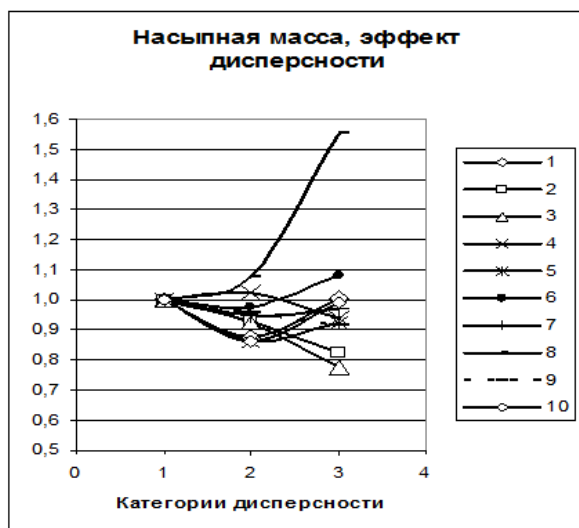
данного критериального показателя при изменении дисперсности. В этом случае эффект дисперсности может являться значимым фактором при таблетировании.

Насыпная плотность при уплотнении так же является важным технологическим параметром при таблетировании порошковых субстанций. Установлено, что эффект уплотнения для большинства изученных объектов колеблется в диапазоне от 20 до 40%, причем эта характеристика неоднозначно связана с дисперсностью порошков, что наглядно иллюстрируют данные, представленные на рисунке 3.

Как видно на рисунке 3, дисперсность оказывает наиболее сильное влияние на способность к уплотнению порошка корневищ с корнями валерианы (кривая 8), степень уплотнения которого значительно (до 3 раз) возрастает с уменьшением размера частиц. Подобная закономерность, хотя и в меньшей степени, характерна для порошка травы пустырника (кривая 4).

Прессуемость – параметр, определяющий способность частиц порошка к когезии под давлением с образованием устойчивой и прочной прессовки.

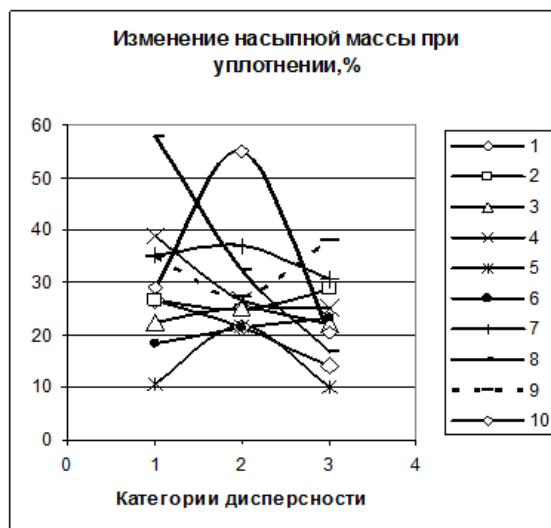
Количественной мерой прессуемости является прочность таблетки после снятия давления: чем лучше прессуемость порошка, тем выше прочность таблетки. Если прессуемость низкая, таблетка непрочная.



Значения показателя насыпной плотности нормированы индивидуально для каждого объекта по наиболее тонкому порошку.

Обозначения см. на рисунке 1.

Рисунок 2 – Влияние дисперсности на насыпную плотность ТИРС



Обозначения см. на рисунке 1.

Рисунок 3 – Изменение насыпной плотности ТИРС (в процентах) при уплотнении.

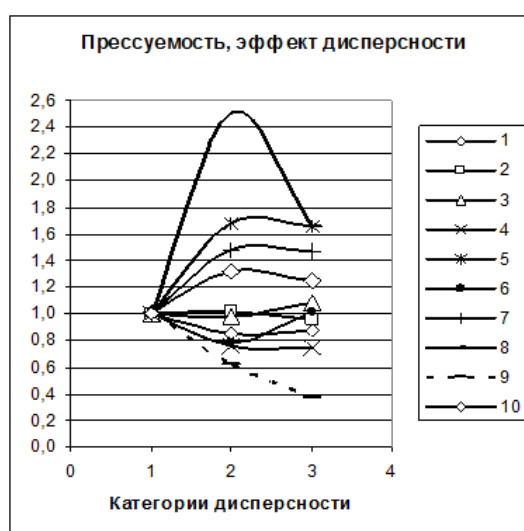
В зависимости от прессуемости материала (прочности таблеток, полученных непосредственным прессованием) применяют разные подходы в технологии таблетирования. В фармации принято выделять три категории прочности:

>7 кг/см² – в этом случае для грануляции используются чистые растворители; крупнодисперсные порошки с хорошей сыпучестью таблетуются прямым прессованием;

4...7 кг/см² – для гранулирования применяют обычные связывающие вещества;

1...4 кг/см² – для гранулирования применяют высокоэффективные связывающие вещества [5].

Эффект дисперсности на прессуемость ТИРС проиллюстрирован на рисунке 4, из которого видно, что данный параметр может значительно изменяться в зависимости от степени измельчения растительного материала. Максимальные отклонения составляют до двух раз в обоих направлениях при переходе от мелких к более крупным фракциям. В большинстве же случаев колебания дисперсности в пределах испытанных градаций мало влияют на прессуемость растительных порошков, что является немаловажным при подборе адекватной технологии таблетирования ТИРС.



Относительные изменения показателя прессуемости нормированы для каждого объекта по наиболее тонкой фракции порошков (категории 1). Обозначения объектов см. на рис. 1.

Рисунок 4 – Влияние дисперсности на прессуемость ТИРС

Как показывают результаты проведенных испытаний, прессуемость ТИРС колеблется в широком интервале значений, формируя три совокупности объектов: с «высокой», «средней» и «низкой» прес-

суемостью в диапазоне значений Н от 10 до 100 (см. рисунок 4). Для порошков трех указанных категорий прессуемости могут быть применены различные методы таблетирования, представленные в таблице 11.

Таблица 11 – Категории прессуемости ТИРС и рекомендуемые методы таблетирования

Прессуемость	ТИРС	Рекомендуемые методы таблетирования
Высокая	Корневища с корнями синюхи	Прямое прессование
Средняя	Цветки лабазника, ива прутьевидная, композиция корневищ с корнями валерианы и травы донника, композиция травы пустырника и цветков лабазника	Влажная грануляция с применением среднеэффективных связующих веществ
Низкая	Трава пустырника, плоды боярышника, композиции корневищ с корнями валерианы, плодов боярышника и травы пустырника	Влажная грануляция с применением высокоэффективных связующих веществ

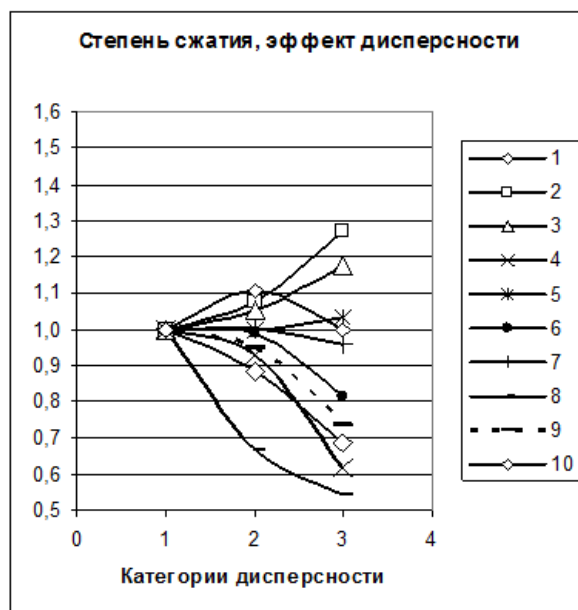
Степень сжатия для сыпучих материалов, применяемых в фармацевтической промышленности, находится в пределах $K_c = 1,5-8,2$, высота таблетки $H = 0,3-0,4$.

По нашим данным, степень сжатия порошков изученных растительных материалов колеблется в интервале $2,47...8,1$ и, следовательно, попадает в технологический диапазон [5].

Влияние дисперсности на степень

сжатия ТИРС проиллюстрировано на рисунке 5.

Как видно, эффект неоднозначен: при переходе от мелких к более крупным порошковым фракциям степень сжатия может как возрастать, так и снижаться в пределах 20–40% (рисунок 5). Поскольку общего правила не существует, при подборе адекватной технологии таблетирования ТИРС по данному параметру следует руководствоваться полученными эмпирическими данными.



Изменения показателя нормированы для каждого объекта по наиболее тонкому порошку. Обозначения см. на рисунке 1.

Рисунок 5 – Влияние дисперсности на степень сжатия тонко измельченных растительных субстанций

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной статье представлены результаты систематических исследований в области изучения технологических свойств ТИРС и разработки научных основ их таблетирования.

Различные технологические параметры ТИРС, характеризующие их свойства как сыпучих материалов (*насыпная плотность при свободном истечении и уплотнении, степень сжатия* и др.), являющиеся основополагающими в обеспечении процесса точного дозирования лекарственных форм (капсул, таблеток), характеризуются значительным многообразием и нетипичным для обычных порошковых материалов видом взаимодействий. Эти свойства варьируют в широком диапазоне значений (от 2 до 10

раз), не обнаруживая устойчивой связи со степенью дисперсности.

Измельченные растительные субстанции относятся к группе легких порошков. Их *насыпная плотность* колеблется в диапазоне $196...444 \text{ кг/м}^3$, *насыпная плотность при уплотнении* изменяется в интервале 20...40%. Дисперсность, как правило, не влияет на эти параметры в той мере, чтобы детерминировать особые условия изготовления лекарственных форм в зависимости от степени измельчения субстанций. Исключение – порошки корневищ с корнями валерианы, способность которых к уплотнению значительно (до 3 раз) возрастает с уменьшением размера частиц до $0,1...0,25 \text{ мм}$, что следует принимать во внимание при разработке технических условий создания лекарственных форм на основе этих материалов.

Прессуемость ТИРС варьирует в широком интервале значений, формируя три совокупности объектов: с «высокой», «средней» и «низкой» прессуемостью в диапазоне значений H от 10 до 100. Для ТИРС указанных категорий могут быть применены различные методы таблетирования. Дисперсность, как правило, мало влияет на прессуемость растительных порошков, что следует учитывать при выборе адекватной технологии таблетирования ТИРС.

По параметру «*степень сжатия*», который варьирует для растительных порошков в интервале 2,47...8,1, ТИРС попадает в технологический диапазон. Этот параметр не обнаруживает устойчивой связи со степенью измельчения растительных материалов, изменяясь в пределах $\pm 20\text{--}40\%$. Поэтому при подборе адекватной технологии таблетирования ТИРС по данному параметру в каждом конкретном случае следует руководствоваться эмпирическими данными.

SUMMARY

O.M. Khishova
TECHNOLOGICAL PROPERTIES
OF HIGHLY CRUSHED RAW
MATERIALS AND SCIENTIFIC BASIS
FOR THEIR TABLETTING

The article presents the results of systematic research in the study of technological properties of highly crushed raw materials and development of the scientific foundations of their tableting. In the representative group including 10 species of medicinal plants, there were studied the main technological characteristics of the herbal substances with different degrees of dispersion: bulk density, bulk density after compaction, compressibility, degree of compression. Studied characteristics are important for pelletizing, they determine the properties of herbal powders as bulk materials and are basic in ensuring of

accurate dosing of tablets and capsules and are characterized by great diversity forms of interactions which are atypical for usual powder material.

Keywords: highly crushed raw materials, technological properties, compressibility, compression ratio, bulk density, pelletizing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер. – М., 1980. – 210 с.
2. Вальтер, М.Б. Постадийный контроль в производстве таблеток / М.Б. Вальтер, О.Л. Тютенков, Н.А. Филиппин. – М., 1982. – 207 с.
3. Хишова, О.М. Определение сыпучести растительных материалов / О.М. Хишова // Хим. – фарм. журн. – № 12. – 2003. – С. 15 – 17.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФРБ I): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т.1. Общие методы контроля лекарственных средств (М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – С. 433, 494 – 497.
5. Хишова, О.М. Таблетирование лекарственного растительного сырья / О.М. Хишова // – Витебск, 2005. – С. 57 – 63.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-13,
Хишова О.М.

Поступила 04.09.2014 г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Н.А. Юнусходжаева, В.Н. Абдуллабекова, А.А. Жураева

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА «ГЕМОСТАТ»

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Статья посвящена изучению химического состава жидкого экстракта «Гемостат», полученного на основе листьев крапивы, травы горца птичьего и перечного. Определены биологически активные вещества: флавоноиды, витамин К1, макро-, микроэлементы и аминокислоты.

Ключевые слова: трава горца птичьего и горца перечного, листья крапивы, аминокислоты, хроматография, ВЭЖХ.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время во всем мире значительно повысился интерес к лекарственным растениям и разработке на их основе эффективных, безопасных и доступных лекарственных средств (ЛС) [1]. Растительные средства широко используются для лечения и профилактики различных заболеваний в медицинской практике. Это обусловлено такими преимуществами, как мягкое воздействие на организм человека и минимизация побочных эффектов, что позволяет рекомендовать безрецептурный отпуск разрабатываемых фитопрепаратов.

Нами было получено оригинальное ЛС «Гемостат» в виде жидкого экстракта. Предварительные эксперименты показали, что ЛС обладает капилляроукрепляющей, кровоостанавливающей и противовоспалительной активностью [2].

Исходным сырьем для получения жидкого экстракта «Гемостат» служили листья крапивы, трава горца птичьего и перечного. По литературным данным использованные лекарственные растения содержат дубильные вещества, флавоноиды, алкалоиды, эфирные масла, белковые вещества, витамины С, К₁, В₁, В₂, макро- и микроэлементы и др. [3 – 5].

Целью настоящего исследования было изучение химического состава основных действующих веществ жидкого экстракта «Гемостат».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Жидкий экстракт получали методом перколяции. Концентрация спирта в экс-

тракте составила 69,9%, сухой остаток 0,14% и тяжёлые металлы не более 0,01% в препарате (ГФ XI, вып. 1, с. 165).

Для изучения химического состава жидкого экстракта использовали классические химические реакции, а также ранее разработанные методики анализа витамина К₁ и флавоноидов [6–8].

Определение витамина К₁. 10 мл жидкого экстракта упаривали (до 1 – 2 мл) и количественно переносили в делительную воронку, где проводили экстракцию смесью, состоящей из воды очищенной и гексана в соотношении 50:20. Гексановый слой отделяли, фильтровали через слой безводного Na₂SO₄, а водный слой повторно экстрагировали вышеуказанной смесью до полного высвобождения биологически активных веществ (БАВ) из жидкого экстракта. Гексановые экстракты объединяли и упаривали до сухого остатка на роторно-вакуумном испарителе при температуре не выше 40°C. Сухой остаток количественно переносили в мерную колбу вместимостью 25,0 мл с помощью метанола. Метанольный раствор фильтровали через фильтр «Миллипор» с размером пор 0,45 мкм и использовали в качестве испытуемого раствора.

Хроматографирование проводили с использованием ВЭЖХ системы Agilent Technologies 1200 series с УФ-спектрофотометрическим детектором методом обращенно-фазовой хроматографии. Разделение осуществляли на металлической колонке размером 150x3,0 мм, наполненной сорбентом Zorbax Eclipse XDB, с полимерно привитой фазой C 18, обеспечивающей специфическую селек-

тивность по отношению к витаминам группы К. Объем инъекции составлял 20 мкл, скорость потока – 0,5 мл/мин, температура – 20°C. Элюирование проводили в изократическом режиме, подвижная фаза – метанол, детектирование – при длине волны 272 нм, время анализа – 10 минут. С использованием значения площади пика витамина К₁ вычисляли количественное его содержание в изучаемом объекте по формуле (1):

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_{исп} \cdot a_{std} \cdot P}{S_{std} \cdot 2000}, \quad (1)$$

где S_0 – площадь пика витамина К₁ на хроматограмме раствора РСО;

S_1 – площадь пика витамина К₁ на хроматограмме раствора испытуемого образца;

a_0 – навеска РСО витамина К₁, мг;

P – содержание витамина К₁ в %.

Методика количественного определения флавоноидов. При определении использовали жидкостный хроматограф фирмы Agilent Technologies (США) марки “Agilent 1200 series” с программным обеспечением “Chemstation 09.03.a”, изократическим насосом и спектрофотометрическим детектором. Разделение проводили на колонке размером 4,6×150 мм, заполненной сорбентом Zorbax Eclipse C-18 с величиной частиц 5 мкм. Подвижная фаза 0,3% фосфорная кислота с рН 2,0 и метанол при элюировании в градиентном режиме с изменением концентрации от 20 до 80%. Детектирование проводили при длинах волны 357 и 370 нм, которые являются характерными λ_{max} рутина и кверцетина соответственно. Скорость потока элюента – 1 мл/мин, объем вводимой пробы – 10 мкл. Температура хроматографирования – 35°C. Продолжительность анализа – 30 мин.

Приготовление раствора РСО рутина. Около 0,005 г (т.н.) РСО рутина растворяли в метаноле в пикнометре вместимостью 10 мл и доводили объем раствора до метки этим же растворителем.

Приготовление раствора РСО кверцетина. 0,005 г РСО кверцетина (ФС 42Уз-0031-96) растворяли в метаноле в пикнометре вместимостью 10 мл и доводили объем до метки этим же растворителем.

Содержание рутина и кверцетина в со-

ставе жидкого экстракта «Гемостат» рассчитывали по формуле (2):

$$X = \frac{S_{исп} \cdot a_{std} \cdot V_{исп} \cdot P \cdot 1000}{S_{std} \cdot V_{std} \cdot a_{исп} \cdot 100} = \frac{S_{исп} \cdot a_{std} \cdot P \cdot V_{исп} \cdot 10}{S_{std} \cdot a_{исп} \cdot V_{std}}, \quad (2)$$

где $a_{исп}$ – навеска испытуемого раствора;
 S_{std} – площадь основных пиков на хроматограмме растворов РСО рутина и кверцетина, mAU;

$S_{исп}$ – площадь пика рутина и кверцетина на хроматограмме испытуемого образца, mAU;

a_{std} – навеска РСО рутина и кверцетина, г;

P – содержание рутина и кверцетина в стандартном образце, %.

Методика определения элементного состава. Для исследования элементного состава использовали масс-спектрометрический метод: ICP-MS (масс-спектрометр индукционно – связанной плазмы) AT 7500. 5 мл жидкого экстракта выпаривали, количественно помещали в термостойкую колбу и приливали 10 мл концентрированной кислоты азотной. Образец разлагали в микроволновой печи «Milestone» при программировании мощности от 250 до 500 Вт и температуры от 180 до 220°C. Полученный раствор фильтровали и количественно переносили в мерную колбу объемом 100 мл и в дальнейшем использовали для прямого ввода в спрей-камеру прибора. Условия анализа: мощность плазмы – 1200 Вт; время интегрирования – 0,1 с; скорость вращения перистальтического насоса – 0,1 об/с. Остальные параметры прибора установлены в процессе настройки и неизменны в течение между периодами проведения технического обслуживания. В качестве стандарта использовали мультиэлементный стандартный раствор с содержанием целевых компонентов 1,0 мг/л.

Определение аминокислотного состава. Количественное определение спирторастворимых белков в экстракте (70% спиртовой) проводили спектрофотометрическим методом, который основан на способности ароматических аминокислот (триптофан и тирозин) поглощать ультрафиолетовый свет с максимумом поглоще-

ния при 280 нм. Таким образом, измеряя величину оптической плотности при этой длине волны, можно судить о количестве белка, присутствующего в растворе [9].

Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-46.

Для определения аминокислотного состава спиртовой раствор упаривали на ротационном испарителе, затем остаток раствора сушили. Навеску 50 мг гидролизовали кислотой хлористоводородной 5,7 н при температуре 110°C в течение 24 часов в вакуумных условиях. Гидролизат упаривали и определяли аминокислотный состав на анализаторе Т-339. Предварительно провели качественное обнаружение аминокислот в упаренном гидролизате по реакции со спиртовым раствором нингидрина. Появление фиолетового окрашивания в исследуемом извлечении указывало на наличие аминокислот.

В качестве стандартного образца витамина K_1 использовали 2-метил-1,4-нафтохинон ($C_{13}H_{10}O_2$, М.г 450,68, Fluka Chemie AG CH -9471, Sigma-Aldrich, $\geq 99\%$ (HPLC)). РСО витамина K_1 готовили путем растворения вещества в метаноле до получения концентрации 4 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификацию витамина K_1 проводили путем сопоставления времени удерживания РСО витамина K_1 с исследуемым образцом. Пик со временем удерживания 6,393 мин. соответствовал витамину K_1 . На основании ВЭЖХ исследований было установлено, что количественное содержание витамина K_1 в жидком экстракте «Гемостат» составило 1,45 мкг/мл (рисунки 1, 2).

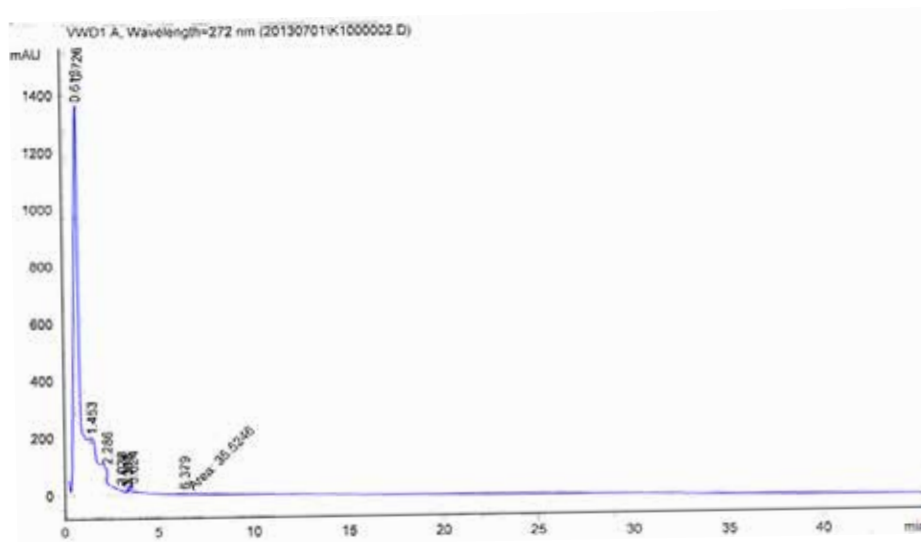


Рисунок 1 – Хроматограмма жидкого экстракта «Гемостат» при определении витамина K_1

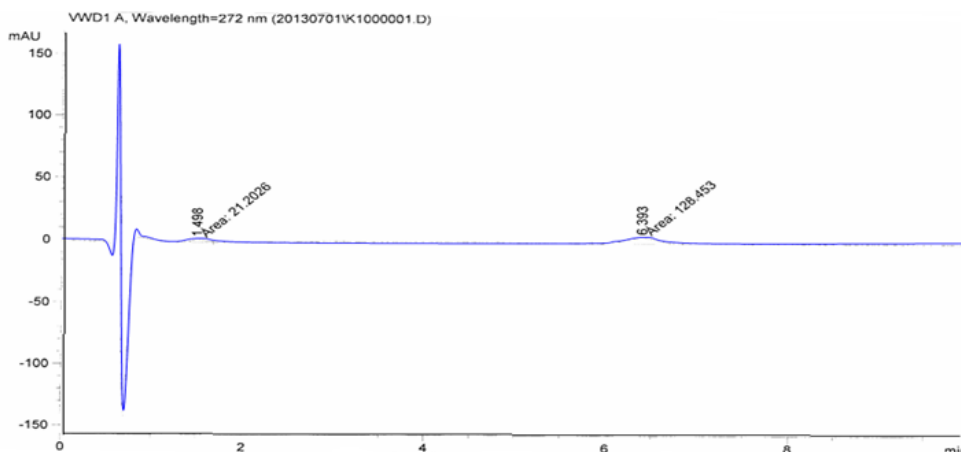


Рисунок 2 – Хроматограмма РСО витамина K_1

Количественное содержание флавоноидов определяли методом ВЭЖХ [3–5]. С целью идентификации рутина и кверцетина в ЛС параллельно хроматографированию подвергали растворы их РСО. Проверку пригодности хроматографической системы, где получают воспроизводимые результаты,

проводили по числу теоретических тарелок, степени разделения пиков и относительному стандартному отклонению. Анализ хроматограмм, представленных на рисунках 3 и 4, показывает, что пики со временем удерживания 11,35 и 13,96 мин соответствовали рутину и кверцетину, соответственно.

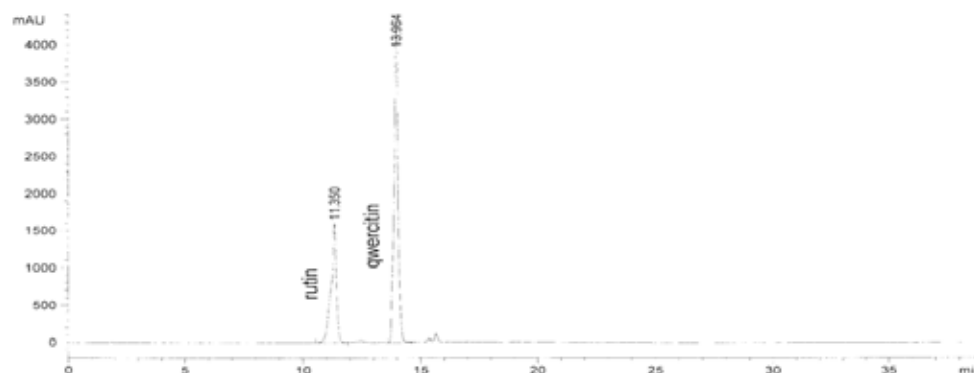


Рисунок 3 – Хроматограмма стандартного образца кверцетина и рутина

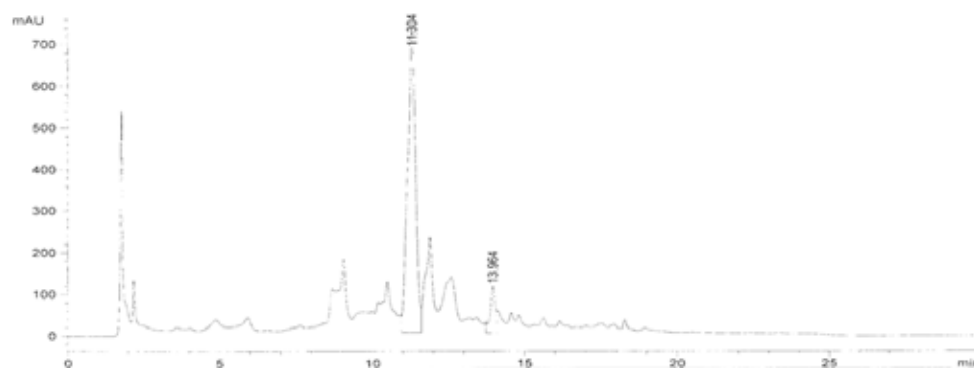


Рисунок 4 – Хроматограмма жидкого экстракта «Гемостат» при определении рутина и кверцетина

Таблица 1 – Метрологические характеристики результатов метода количественного определения суммы флавоноидов ($n=5$; $P=95\%$; $t(p,f)=2,78$)

Название флавоноида	$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	$D\bar{X}$	$\bar{\varepsilon}, \%$
рутин	$X_1=0,731$ $X_2=0,726$ $X_3=0,720$ $X_4=0,725$ $X_5=0,740$	0,728	4	0,00005	0,0075	0,0094	1,29
кверцетин	$X_1=0,035$ $X_2=0,034$ $X_3=0,034$ $X_4=0,035$ $X_5=0,035$	0,0346	4	0,0000003	0,00054	0,00068	1,96

Изучение макро- и микроэлементного состава. В результате проведенных исследований было выявлено, что жид-

кий экстракт содержит все необходимые макро- и микроэлементы, среди которых преобладающими являются: магний

– 120,0 мг/л, кальций – 82,0 мг/л, натрий – 53,0 мг/л, железо – 13,0 мг/л, цинк – 6,6 мг/л, хром – 3,7 мг/л, марганец – 1,7 мг/л.

Изучение аминокислотного состава. Используя спектрофотометрический метод анализа установили содержание спирторастворимого белка (проламинов), которое составило 58 мг/мл (5,8%) [6].

При определении качества белка выявлены аминокислоты, наименование и содержание которых в жидком экстракте «Гемостат» приведены в таблице 2.

Состав характеризуется наличием всех незаменимых аминокислот (*) и сбалансирован заменимыми аминокислотами.

Таблица 2 – Количество аминокислот в жидком экстракте «Гемостат»

№	Название	Количество, %
1	Аспарагин (Asp)	1,01
2	*Треонин (Thr)	0,49
3	Серин (Ser)	0,66
4	Глутамин (Glu)	2,13
5	Пролин (Pro)	0,69
6	Глицин (Gly)	0,63
7	Аланин (Ala)	0,61
8	Цистеин (Cys)	-
9	*Валин (Val)	0,37
10	*Метионин (Met)	0,12
11	*Изолейцин (Ile)	0,26
12	*Лейцин (Leu)	0,80
13	Тирозин (Tyr)	0,34
14	*Фенилаланин (Phe)	0,41
15	*Гистидин (His)	0,4
16	*Лизин (Lys)	0,39
17	*Аргинин (Arg)	1,32
		Σ 10,63%

ВЫВОДЫ

Полученные в результате анализов данные позволяют сделать вывод о присутствии в изучаемом объекте следующих соединений: витамин К₁, флавоноиды, незаменимые аминокислоты (треонин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин), а также макро- и микроэлементы (магний – 120,0 мг/л, кальций – 82,0 мг/л, натрий – 53,0 мг/л, железо – 13,0 мг/л, цинк – 6,6 мг/л, хром – 3,7 мг/л, марганец – 1,7 мг/л).

С использованием метода ВЭЖХ удалось определить наличие и количественное содержание флавоноидов рутина и кверцетина в исследуемом образце жидкого экстракта. При этом количественное содержание рутина составило 0,72%, кверцетина – 0,035%. Проведена метрологическая характеристика методики определения флавоноидов, относительная ошибка среднего результата составила $\pm 1,29\%$ и

$\pm 1,96\%$, что соответствует требованиям, предъявляемым к инструментальным методам анализа. Из данных о качественном и количественном содержании действующих веществ можно сделать вывод о вкладе той или иной группы в проявление экстрактом специфического фармакологического действия.

На основании полученных результатов можно рекомендовать метод стандартизации жидкого экстракта «Гемостат» по содержанию флавоноидов и витамина К₁.

SUMMARY

N.A. Yunushodjaeva,
V.N. Abdullabekova, A.A. Juraeva
DETERMINATION OF THE CHEMICAL
COMPOSITION OF THE LIQUID
EXTRACT «HEMOSTAT»

The article is devoted to the study of chemical composition of the liquid extract «Gemostat» received on the basis of leaves of a nettle,

herb of knotweed and water pepper. Biologically active agents flavonoids, K₁ vitamin, macro-, microcells and amino acids are determined.

Keywords: herb of knotweed and water pepper, leaves of a nettle, amino acids, chromatography, HPLC.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веденкина, Ю.И. Разработка и стандартизация лекарственного средства растительного происхождения, рекомендуемого при заболеваниях пародонта / Ю.И. Веденкина // Автореферат дис. ... канд. фарм. наук. – М. – 2009. – С. 3 – 4.

2. Юнусходжаева, Н.А. Гемостатические свойства сбора из лекарственных растений горца птичьего, горца перечного и крапивы / Н.А. Юнусходжаева, Ф.А. Сайдалиева, Д.С. Казанцева // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2012. – №4. – С. 76 – 79.

3. Кавтарадзе, Н.Ш. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения витамина K₁ в листьях *Urtica dioica* L / Н.Ш. Кавтарадзе, М.Д. Алания // Раст. ресурсы. – Москва, 2002. – Т.38. – №4. – С. 118 – 120.

4. Николаева, Г.Г. Фенольные соединения различных видов *Polygonum* / Г.Г. Николаева, М.В. Лаврентьева, И.Г. Николаева // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2009. – №5. – С. 616 – 617.

5. Губин, К.В. Изучение химического состава надземной части *Urtica Cannabina* L.

Флоры Сибири / К.В. Губин, М.А. Ханина // Химия раст. сырья. – 2009. – № 3. – С. 89 – 92.

6. Юнусходжаева, Н.А. Разработка ВЭЖХ методики определения витамина K₁ в травах горца птичьего и перечного / Н.А. Юнусходжаева, Х.Н. Бекчанов, В.Н. Абдуллабекова // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2006. – № 4. – С. 37 – 40.

7. Бубенчикова, В.Н. Изучение состава фенольных соединений донника лекарственного методом ВЭЖХ / В.Н. Бубенчикова, И.П. Дроздова // Хим. фарм. журн. – 2004. – №4. – С. 24 – 25.

8. Yunuskhodjaeva, N.A. Licvirutine and cynnarozide from *Polygonum aviculare* L / N.A. Yunuskhodjaeva, V.N. Abdullabekova, K.A. Eshbakova // 7-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds: Abstracts. – Tashkent, Uzbekistan, 2007. – P. 353.

9. Девени, Я. Гергей. Аминокислоты, пептиды и белки / Я. Девени // Издательство «Мир» Москва, 1976. – С. 355.

10. Государственная фармакопея СССР. – XI изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – С. 200 – 217.

Адрес для корреспонденции:

100015, Узбекистан,
г. Ташкент, ул. Айбека, 45,
Ташкентский фармацевтический институт,
e-mail: yunuskhodjaeva-n@mail.ru,
Юнусходжаева Н.А.

Поступила 14.03.2014 г.

С.Л. Федорук¹, Т.В. Трухачева¹, С.Н. Соколов¹, К.А. Фроленков¹, В.П. Хейдоров²

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ХЛОРИНА Е6 В ПРИСУТСТВИИ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА

¹РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Методом спектрофотометрии в видимой и УФ-областях были проанализированы различные образцы, полученные на основе диметилового эфира хлорина е6 (диметил 2-[(7S, 8S)-3-карбокси-7-(2-карбоксиэтил)-13-этилен-18-этил-7,8-дигидро-2,8,12,17-тетраметил-21Н, 23Н-порфин-5-ил] уксусная кислота) и различных образцов поливинилпирролидона. Было изучено влияние соотношения фотосенсибилизатор-поливинилпирролидон в различных буферных растворах на спектральные свойства диметилового эфира хлорина е6. Полученные спектры также сравнивались со спектрами хлорина е6 в присутствии поливинилпирролидона. Доказано, что моляр-

ная масса высокомолекулярного соединения слабо влияет на спектральные свойства полученного вещества. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении эффекта ди- и олигомеризации молекул фотосенсибилизатора в присутствии высокомолекулярного компонента, а также об образовании комплекса данного соединения с макромолекулами поливинилпирролидона. Проведенные исследования являются перспективными для дальнейших исследований и получения лекарственных средств на основе диметилового эфира хлорина еб и поливинилпирролидона.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, УФ-видимая спектрофотометрия, диметиловый эфир хлорина еб, поливинилпирролидон.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых противоопухолевых лекарственных средств является одной из приоритетных задач фармацевтической промышленности Беларуси. Ведутся работы по разработке не только классических противораковых лекарственных средств, таких как цитостатические и цитотоксические, но и препаратов на основе фотосенсибилизаторов. На РУП «Белмедпрепараты» успешно производится лекарственное средство Фотолон, которое имеет государственную регистрацию не только в Республике Беларусь, но и в других странах. Фотолон представляет собой молекулярный комплекс хлорина еб и поливинилпирролидона [1, 2]. Данное лекарственное средство эффективно при лечении онкологических, офтальмологических и некоторых других заболеваний [3, 4]. Тем не менее поиски других, более эффективных, лекарственных средств продолжаются. Так, сотрудниками РУП «Белмедпрепараты» был синтезирован диметиловый эфир хлорина еб (ДМЭ Хеб), который ввиду своей более высокой гидрофобности по сравнению с хлорином еб обладает лучшей биодоступностью и может усилить эффективность лекарственных средств на основе данного соединения. Большой потенциал применения ДМЭ Хеб подтверждается в некоторых работах [5 – 7]. Однако в настоящее время нет информации о комплексообразовании данного соединения с высокомолекулярными соединениями, в частности с поливинилпирролидоном (ПВП), который хорошо себя зарекомендовал как вспомогательное вещество в различных лекарственных средствах. Целью настоящего исследования было изучение спектральных свойств образцов на основе ДМЭ Хеб с ПВП. Результаты данного исследования могут быть использованы для разработки нового лекарственного средства на основе фотосенсибилизатора ДМЭ Хеб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Исследованиям подвергался образец ДМЭ Хеб, синтезированный на РУП «Белмедпрепараты».

Для проведения анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) применяли следующие реактивы: вода для хроматографии, полученная с помощью системы Millipore Milli-Q (Millipore, Milford, MA, США), ацетонитрил для градиентной хроматографии (Merck, Германия), метанол (Merck, Германия), трифторуксусная кислота (AppliChem, Германия).

Для исследований использовали образцы ПВП различных производителей с различными молярными массами («Синтвитта» с молярной массой 12600 ± 2700 , Пласдон C12 (K=12, среднемассовая молярная масса (Mw) составляет 4000), Пласдон K17 (K=17, Mw=10000) и Пласдон C25 (K=25, Mw=30000) фирмы ISP (США)).

При приготовлении исследуемых растворов использовали трис(гидроксиметил)ами-нометан (Sigma-Aldrich, США), натрия гидроксид (Merck, Германия), кислоту хлористоводородную (Sigma-Aldrich, США), калия дигидрофосфат (AppliChem, Германия).

Подготовка анализируемых образцов. Для исследования чистоты полученного образца ДМЭ Хеб методом ВЭЖХ около 2,0 мг вещества помещали в мерную колбу с затемненным стеклом объемом 20 мл, растворяли в 10 мл метанола для градиентной хроматографии, доводили объем раствора тем же растворителем до метки.

Приготовление фосфатного буферного раствора с pH=6,4 осуществляли путем разбавления точной навески калия дигидрофосфата с последующим доведением pH до $6,4 \pm 0,05$ разведенным раствором натрия гидроксида. Для приготовления двух других буферных растворов предварительно готовили раствор

24,3 г/л трис(гидроксиметил)аминометана в воде (концентрированный раствор трис(гидроксиметил)аминометана). Для получения трис(гидроксиметил)аминометан-буферного раствора pH=7,4 (буферного раствора Трис 7,4) 25 мл концентрированного раствора трис(гидроксиметил)аминометана смешивали с 40 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и доводили объем раствора до 500 мл. Трис(гидроксиметил)аминометан-буферный раствор pH=8,5 (буферный раствор Трис 8,5) готовили путем смешивания 25 мл концентрированного раствора трис(гидроксиметил)аминометана с 12 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, затем доводили объем раствора до 500 мл.

Образец ДМЭ Хеб растворяли в 0,1% растворе натрия гидроксида с получением раствора с концентрацией 0,1 мг/мл (концентрированный раствор ДМЭ Хеб).

Образцы ПВП растворяли в воде с получением растворов с концентрацией 0,1; 1,0; 10; 100; 500 мг/мл (концентрированный раствор ПВП с соответствующей концентрацией).

Для получения испытуемого раствора 1,0 мл концентрированного раствора ДМЭ Хеб и 1,0 мл концентрированного раствора ПВП с соответствующей концентрацией помещали в мерную колбу объемом 10 мл, доводили объем раствора до метки буфер-

ным раствором. Для сравнения поведения исследуемых образцов при различных pH использовались различные буферные растворы, приготовление которых указано выше.

Оборудование. В работе использован УФ-вид спектрофотометр UV-2401 фирмы Shimadzu (Япония). Спектр снимали от 190 до 800 нм. В кювету сравнения помещали соответствующий буферный раствор.

Для исследования чистоты полученного фотосенсибилизатора использовали жидкостный хроматограф фирмы Waters (США), включающий насос Waters600 и фотодиодную матрицу Waters2996. Длина волны детектирования – 407 нм. Для получения более полной информации о самом исследуемом образце, а также о возможных примесях, спектр регистрировали в диапазоне от 350 до 700 нм.

Для разделения использовали хроматографическую колонку размерами 100x4,0 мм с монолитной неподвижной фазой Chromolith RP-18, эндкепированной (Merck, Германия). Градиентное элюирование проводили при температуре 25±1°C элюентами, включающими 0,08% раствор трифторуксусной кислоты – подвижная фаза А (ПФ А) и ацетонитрил для градиентной хроматографии – подвижная фаза В (ПФ В) (таблица 1). Объем петли ручного инжектора – 20 мкл.

Таблица 1 – Условия градиентного элюирования анализируемых соединений

Время, мин	ПФ А, %	ПФ В, %
0–20	55→0	45→100
20–23	0	100
23–24	0→55	100→45
24–28	55	45

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученный на РУП «Белмедпрепараты» фотосенсибилизатор ДМЭ Хеб предварительно подвергали исследованию чистоты методом ВЭЖХ. В результате анализа была получена хроматограмма (рисунок 1). Хроматографическая чистота образца ДМЭ Хеб составляла 99,64%.

При изучении спектральных свойств ДМЭ Хеб были видны существенные отличия от таковых у хлорина еб. Анализ спектров (рисунок 2) показывает, что ДМЭ Хеб является более гидрофобным соединением, чем хлорин еб. Однако также было замечено, что максимум в длинноволновой

области у ДМЭ Хеб смещен далее в красную область по сравнению с хлорином еб. Это может свидетельствовать о том, что при проведении фотодинамической терапии с ДМЭ Хеб есть гораздо большие перспективы по проникновению через ткани по сравнению с хлорином еб.

Значение pH буферного раствора практически не влияло на спектральные свойства ДМЭ Хеб (таблица 2). Только в фосфатном буферном растворе максимум в красной области спектра незначительно смещен в область с меньшими длинами волн. Поэтому в дальнейших исследованиях можно применять любой из используемых в данной работе буферных растворов.

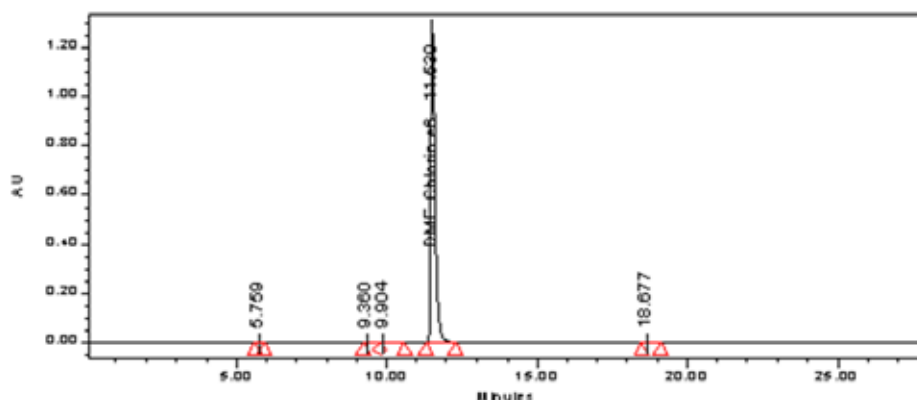


Рисунок 1 – Хроматограмма образца ДМЭ Хе6

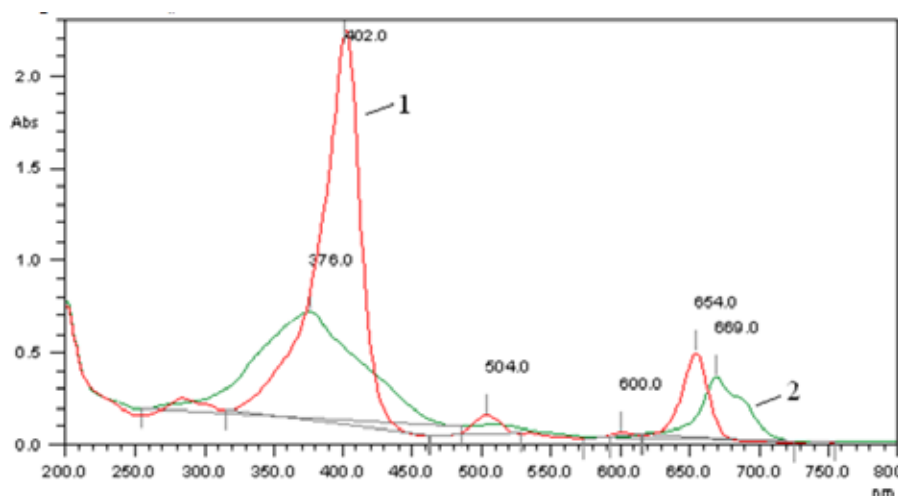


Рисунок 2 – Спектры поглощения хлорина е6 (1) и ДМЭ Хе6 (2) в буферном растворе Трис 7,4

Таблица 2 – Значения длин волн максимумов для образцов хлорина е6 и ДМЭ Хе6

Образец	Длина волны максимума, нм	
	Полоса Соре	Длинноволновая область спектра
Хлорин е6 в буферном растворе Трис 8,5	402	654
ДМЭ Хе6 в фосфатном буферном растворе с pH=6,4	376	668
ДМЭ Хе6 в буферном растворе Трис 7,4	376	669
ДМЭ Хе6 в буферном растворе Трис 8,5	377	669

Изучение поведения ДМЭ Хе6 в присутствии и отсутствии ПВП дало следующие результаты (рисунок 3). При сравнительно низком содержании ПВП, также как и при отсутствии высокомолекулярного компонента в испытуемых растворах (от 1:0 до 1:10), пики максимумов не имели типичной для пиков формы гауссового распределения, а также малой величины оптической плотности. Этот факт можно объяснить тем, что в растворах молекулы ДМЭ Хе6, вероятно, образуют димеры или даже олигомеры. Также данное явление

может быть связано с более высокой гидрофобностью ДМЭ Хе6. Кроме того, наблюдалось резкое смещение полосы Соре в область с меньшими длинами волн, сопровождающееся расщеплением пика.

Однако увеличение относительного содержания высокомолекулярного компонента (массовое соотношение ДМЭ Хе6:ПВП составляло от 1:100 до 1:5000) способствует образованию пиков с формой гауссового распределения. Это может свидетельствовать о том, что в испытуемых растворах может образовываться молекулярный ком-

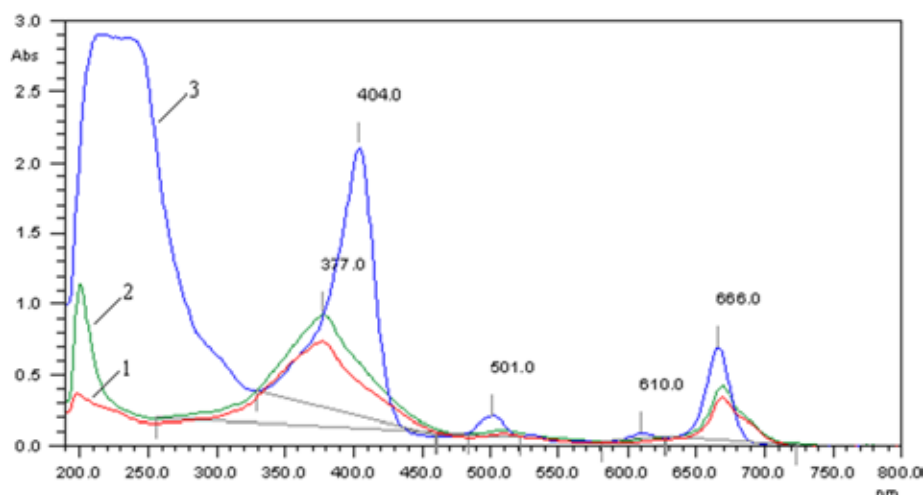


Рисунок 3 – Сравнение спектров поглощения образцов ДМЭ Хе6 с ПВП марки Пласдон С15 (молекулярная масса 10000) в соотношениях 1:0, 1:1 и 1:5000 в буферном растворе с рН=7,4

плекс ДМЭ Хе6 с ПВП, для которого необходимо достаточно большое относительное содержание высокомолекулярного компонента. Также наблюдалось заметное увели-

чение значений оптических плотностей, соответствующих максимумам, характерным для ДМЭ Хе6 (таблица 3). Дальнейший анализ таблицы 3 показал, что увеличение

Таблица 3 – Значения оптических плотностей растворов диметилового эфира хлорина е6 с поливинилпирролидоном различных марок и молекулярных масс в буферном растворе Трис 7,4

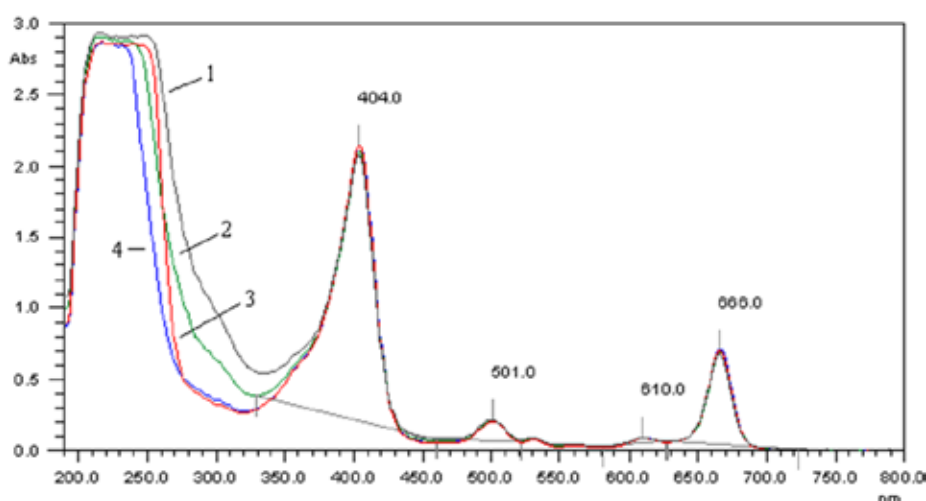
Образец ПВП (ДМЭ Хе6)	Соотно- шение ДМЭ Хе6:ПВП	Используемый буферный раствор					
		Буферный раствор Трис 8,5		Буферный раствор Трис 7,4		Фосфатный буферный раствор с pH=6,4	
		Значение оптической плотности					
		Полоса Core	Длинно- волновая область	Полоса Core	Длинно- волновая область	Полоса Core	Длинно- волновая область
ДМЭ Хе6	1:0	0,811	0,377	0,738	0,343	0,794	0,367
ПВП Пласдон C12	1:1	0,872	0,412	0,874	0,411	0,694	0,347
	1:10	0,919	0,438	0,985	0,458	0,759	0,377
	1:100	1,633	0,586	1,544	0,595	1,107	0,472
	1:1000	2,036	0,669	2,116	0,698	2,026	0,665
	1:5000	2,099	0,691	2,143	0,707	2,057	0,672
ПВП Пласдон C15	1:1	0,827	0,38	0,93	0,425	0,716	0,357
	1:10	0,996	0,458	1,086	0,48	0,74	0,389
	1:100	1,869	0,64	1,877	0,659	1,402	0,526
	1:1000	2,068	0,689	2,097	0,7	1,99	0,659
	1:5000	2,062	0,679	2,102	0,692	1,935	0,661
ПВП «Синтвитта» с молеку- лярной массой 12600±2700	1:1	0,885	0,402	0,971	0,437	0,734	0,368
	1:10	1,014	0,476	1,13	0,505	0,727	0,409
	1:100	1,896	0,648	1,943	0,671	1,546	0,564
	1:1000	2,06	0,685	2,137	0,717	2,047	0,683
	1:5000	2,099	0,694	2,081	0,679	1,919	0,631
ПВП Пласдон C25	1:1	0,947	0,41	0,968	0,433	0,772	0,376
	1:10	1,088	0,495	1,195	0,52	0,741	0,402
	1:100	1,855	0,629	2,015	0,695	1,664	0,584
	1:1000	2,052	0,687	2,127	0,717	2,019	0,672
	1:5000	2,088	0,7	2,144	0,719	2,159	0,718

относительного содержания высокомолекулярного соединения от 1:100 до 1:5000 незначительно влияло на спектральные свойства фотосенсибилизатора. Например, для образца ДМЭХ е6 с ПВП Пласдон С15 при увеличении относительного содержания ПВП от 1:1 до 1:100 происходило увеличение оптической плотности пика в длинноволновой области на 68%. С другой стороны, при увеличении относительного содержания ПВП от 1:100 до 1:5000 увеличение значения оптической плотности в этой же области спектра достигало всего 6%.

При изучении влияния молекулярной массы ПВП на спектральные свойства фотосенсибилизатора было обнаружено, что величина молярной массы практически не играла роли в изменении спектральных

свойств ДМЭ Хе6 (рисунок 4), в отличие от таковых для хлорина е6 [8]. Данное явление можно объяснить тем, что у макромолекулы ПВП с молярной массой 4000 уже имелось достаточно центров связывания с молекулами фотосенсибилизатора, и дальнейшее удлинение полимерной цепи практически не влияет на образование молекулярного комплекса. Согласно данному наблюдению, при разработке новых лекарственных средств на основе ДМЭ Хе6 достаточно использовать ПВП с молярной массой 4000, что будет способствовать большей безопасности и меньшей токсичности данных лекарственных форм.

Таким образом, факт смещения максимумов может свидетельствовать об образовании комплекса ДМЭ Хе6 с ПВП.



1 – с ПВП Пласдон С25, 2 – с ПВП «Синтвита» 12600±2700,
3 – с ПВП Пласдон С15, 4 – с ПВП Пласдон С12

Рисунок 4 – Сравнение спектров поглощения образцов ДМЭ Хе6 с ПВП различных марок и с различными молярными массами в соотношении 1: 5000 в буферном растворе с pH=7,4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что спектральные свойства ДМЭ Хе6 в присутствии и отсутствии ПВП отличались от свойств для хлорина е6. Замечено, что в отсутствие высокомолекулярного компонента ДМЭ Хе6 является более гидрофобным соединением, чем хлорин е6, и в буферных растворах образует димеры и олигомеры. Присутствие в растворах с фотосенсибилизатором ПВП, начиная от стократного избытка, препятствовало процессам ди- и олигомеризации, а также способствовало образованию молекулярного комплекса.

2. Доказано, что молярная масса ПВП и pH буферного раствора слабо влияли

на спектральные свойства ДМЭ Хе6 в испытуемых растворах.

3. Полученные результаты показали, что использование ДМЭ Хе6 в комбинации с ПВП имеет перспективы получения новых лекарственных форм фотосенсибилизатора.

SUMMARY

S.L. Fiedaruk, T.V. Trukhacheva,
S.N. Sakalou, K.A. Fralenkou,
V.P. Kheidorov

THE STUDY OF SPECTRAL
PROPERTIES OF DIMETHYLESTER
OF CHLORIN E6 IN THE PRESENCE
OF POLYVINYLPYRROLIDONE

It was analysed different samples on the basis of dimethylester of chlorin e6 and different samples of polyvinylpyrrolidone by the method of UV–Vis spectrophotometry. The influence of ratio photosensitizer–polyvinylpyrrolidone was studied in different buffer solutions on spectral properties of dimethylester of chlorin e6. The obtained spectrums were also compared with those for chlorin e6 in the presence of polyvinylpyrrolidone. It was proved, that molar mass of high-molecular component has a weak influence on spectral properties of investigated substance. The received results demonstrate the decrease of effect of di- and oligomerization of photosensitizer molecules in the presence of high-molecular component, and the formation of complex of this substance with macromolecules of polyvinylpyrrolidone. Carried out investigations give a foundation for perspective of further investigations for the production of dosage forms on the basis of dimethylester of chlorin e6 and polyvinylpyrrolidone.

Keywords: photodynamic therapy, UV–Vis spectrophotometry, dimethylester of chlorin e6, polyvinylpyrrolidone.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spikes, J.D. New trends in photobiology (Invited review) chlorines as photosensitizers in biology and medicine / J.D. Spikes // *J. of Photochemistry and Photobiology, B: Biolog.* – 1990. – V.6. – P. 259 – 274.
2. Photolon an agent for photodynamic diagnosis and therapy: non-clinical and clinical experience/ P. Petrov [et al.] / *Acta Bioptic Inform Med.* – 2004. – V.10. – P. 6 – 7.
3. Immediate and long-term efficacy and safety of photodynamic therapy with Photolon® (Fotolon®) – a seven-year clinical

experience / Y.P. Istomin [et al.] // *Proc. Of SPIE.* – 2009. – Vol. 7380. – P. 703806V1 – 703806V8.

4. Первый опыт клинического применения фотодинамической терапии в лечении васкуляризированных бельм роговицы / Ю.А. Белый [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2007. – Т. 6, №1. – С. 10.

5. Sapunov, V.V. Association of mono- and dimethyl ethers of chlorine e6 in ethanol-water solutions / V.V. Sapunov, G.A. Kochubeev // *J. of Appl. Spectroscopy.* – 2000. – Vol. 67. – P. 597 – 604.

6. Зорин, В.П. Распределение порфириновых сенсibilizаторов между белковыми и клеточными элементами крови / В.П. Зорин, И.И. Хлудеев, Т.Е. Зорина // *Биофизика.* – 2000. – Т.45, вып. 2. – С. 313 – 319.

7. Intra- and intermembrane distribution of chlorine e6 derivatives / V.P. Zorin [et al.] // *Proceedings SPIE (Photodynamic therapy II).* – 1994. – Vol. 2325. – P. 87 – 101.

8. Toward understanding the high PDT efficacy of chlorine e6-polyvinylpyrrolidone formulations: Photophysical and molecular aspects of photosensitizer-polymer interaction *in vitro* / H.A. Isakau [et al.] // *J. of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* – 2008. – V.92. – P. 165 – 174.

Адрес для корреспонденции:

220007, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
РУП «Белмедпрепараты»,
тел.факс 8 (017) 380 00 36,
e-mail: lab659@yandex.ru,
or nfc@belmedpreparaty.com,
Федорук С.Л.

Поступила 26.08.2014 г.

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

И.П. Бухтиярова, С.М. Дроговоз, Е.Г. Щекина, А.М. Ищенко

ВЛИЯНИЕ РАЛЕЙКИНА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН В УСЛОВИЯХ МОДЕЛЬНОГО ДИАБЕТА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Сахарный диабет (СД) занимает важное место среди причин нарушения трудоспособности и ухудшения качества жизни населения планеты. Поэтому оптимизация терапии СД является одной из актуальных медицинских проблем. Согласно современным представлениям о патогенезе СД, одну из ведущих ролей в гибели β -клеток играют провоспалительные цитокины, а именно интерлейкин-1 (ИЛ-1). Также ИЛ-1 играет одну из ключевых ролей в нарушении липидного обмена при СД.

В статье приведены результаты экспериментального сравнительного изучения гиполипидемических свойств рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 ралейкина, полученного в Санкт-Петербургском НИИ ОЧБП (Россия), на моделях аллоксанового и дексаметазонового диабета у крыс.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что в условиях модельного диабета двух типов ралейкин проявляет гиполипидемическое и гипохолестеринемическое действие, по выраженности которого превосходит референс-препарат метформин и не уступает своему аналогу – рекомбинантному антагонисту рецепторов ИЛ-1 анакинра. Сочетание у ралейкина гипогликемических и гиполипидемических свойств является ценным и делает ралейкин перспективным лекарственным средством для дальнейшего изучения с целью включения в комплексную терапию СД.

Ключевые слова: аллоксановый, дексаметазоновый диабет, ралейкин, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое действие.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет занимает важное место в структуре смертности населения, а также среди причин нарушения трудоспособности и ухудшения качества жизни [1]. По данным Международной федерации диабета от 2011 года количество больных СД в мире достигло 366 млн, а в 2030 году составит 552 млн [2]. Поэтому оптимизация терапии СД является одной из актуальных медицинских проблем.

Согласно современным представлениям о патогенезе СД, одну из ведущих ролей в гибели β -клеток играют провоспалительные цитокины, а именно интерлейкин-1 (ИЛ-1) [3, 4]. Так, ИЛ-1 подавляет продукцию инсулина β -клетками и стимулирует их апоптоз [5, 6]. За счет активизации ИЛ-1 в β -клетках возрастает содержание оксида азота, который индуцирует активность NO-синтетазы и в конечном итоге приводит β -клетки к гибели [7, 8]. Результаты

современных исследований свидетельствуют, что повышение содержания ИЛ-1 в сыворотке крови является характерным признаком у пациентов с СД [9].

Следует отметить также, что под влиянием ИЛ-1 в крови возрастает уровень липопротеидов очень низкой (ЛПОНП) и низкой (ЛПНП) плотности. Скорость синтеза ЛПОНП и ЛПНП регулируется концентрацией инсулина в плазме крови и наличием субстратов – свободных жирных кислот и глюкозы [10, 11]. Таким образом, оценка липидного обмена является одной из важных характеристик состояния пациентов с СД. Поэтому постоянно проводится поиск новых лекарственных средств (ЛС) и схем лечения СД. Особого внимания заслуживают потенциальные антидиабетические лекарственные средства с комплексной фармакодинамикой, которые наряду с гипогликемическим действием обладают способностью нормализовать нарушения липидного обмена.

Учитывая наличие у рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 гипогликемических и гиполипидемических свойств [12–14], представляло интерес выяснить его влияние на основные показатели липидного обмена у крыс.

Целью данной работы стало экспериментальное сравнительное изучение гиполипидемических свойств оригинального рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 ралейкина, полученного в Санкт-Петербургском НИИ ОЧБП (Россия), на моделях диабета I типа (аллоксанового) и II типа (дексаметазонового) у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве ЛС сравнения использовали синтетическое гипогликемическое лекарственное средство метформин, который входит в стандарты лечения СД обоих типов и обладает способностью нормализовать липидный обмен, и анакинра, рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1 с доказанной гипогликемической активностью, который является структурным аналогом исследуемого вещества [15, 16].

В первой серии эксперимента модель инсулинзависимого диабета (I типа) воспроизводили с помощью одноразового подкожного введения аллоксана (5% раствор гидрата аллоксана в ацетатном буфере в дозе 20 мг на 100 г массы тела) белым крысам, которых предварительно сутки держали на голодной диете [17]. В эксперименте было использовано 40 белых беспородных самок крыс весом 160–220 г, которые были разделены на 5 групп, по 8 животных в каждой группе. Исследуемые ЛС вводили в лечебном режиме один раз в сутки в течение 10 суток, начиная с 4 дня после воспроизведения аллоксанового диабета: ралейкин в дозе 7 мг/кг и анакинра в дозе 8 мг/кг – подкожно [12], метформин в дозе 30 мг/кг – внутрижелудочно [18].

Во второй серии эксперимента модель инсулиннезависимого диабета (II типа) воспроизводили с помощью подкожного введения дексаметазона в дозе 0,125 мг/кг массы тела 18-месячным крысам в течение 13 суток [17]. Вышеуказанные лекарственные средства вводили в лечебном режиме, начиная с 14 дня эксперимента (после окончания воспроизведения модельной патологии) в течение 10 суток 1 раз в сутки: ралейкин в дозе 7 мг/кг и анакинра в

дозе 8 мг/кг – подкожно [12], метформин в дозе 30 мг/кг – внутрижелудочно [18].

Гиполипидемическое действие исследуемых веществ оценивали на 15-ые сутки (аллоксановая модель диабета) и на 24-ые сутки (дексаметазоновая модель диабета) эксперимента по следующим показателям: содержание холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ЛПНП, ЛПОНП, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, которые определяли с помощью тест-наборов «Lachema» (Чехия) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе ФП-901 [17, 19].

При работе с животными придерживались «Общих этических принципов экспериментов на животных», согласованных с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [21] и постановлением Первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001).

В случае учета результатов в виде средней \pm стандартная ошибка статистическую достоверность внутригрупповых различий оценивали по критерию Вилкоксона, межгрупповых – по t критерию Стьюдента с поправкой Бонферони, выживаемость животных – по угловому преобразованию Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований приведены в таблицах 1–3. Аллоксан является нестабильным пиримидином (2,4,5,6-тетраоксогексагидропиримидин), обладающим выраженным диабетогенным действием. После введения в организм аллоксан связывается с мембранами панкреатических β -клеток, что приводит к быстрому снижению секреции инсулина. Токсический эффект аллоксана проявляется в течение первых минут после введения, выраженная инсулиновая недостаточность – через несколько суток. Повреждения β -клеток под действием аллоксана подобны аутоиммунному повреждению β -клеток поджелудочной железы в условиях СД I типа [17, 20].

На 14-ые сутки эксперимента в группе контрольной патологии погибло 3 животных из 8 (выживаемость составила 62,5%, доверительный интервал – 0,90 – 2,16). В группах животных, которым вводили ралейкин и метформин, выжило 6 крыс из 8 (выживаемость составила 75%, доверительный

интервал – 1,09 – 2,58). В группе животных, которые получали анакинра, выживаемость не отличалась от выживаемости в группе контрольной патологии (62,5%, доверительный интервал – 0,90 – 2,16).

На фоне развития аллоксановой модели диабета у крыс группы контрольной патологии наблюдались существенные на-

рушения липидного обмена, а именно, содержание ХС в сыворотке крови достоверно увеличилось в 1,4 раза, ТГ – в 2,7 раза, ЛПНП – в 1,6 раза, ЛПОНП – в 1,8 раза, уровень ЛПВП снизился в 1,5 раза по сравнению с соответствующими показателями у животных группы интактного контроля (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние ралейкина на показатели липидного обмена на модели аллоксанового диабета у крыс (15-ые сутки эксперимента)

Группы животных	ХС, мг/дл	ЛПВП, мг/дл	ЛПНП, мг/дл	ЛПОНП, мг/дл	ТГ, мг/дл
Интактный контроль (n=8)	45,4 ± 3,7	13,2 ± 0,4	35,0 ± 3,1	6,6 ± 0,3	36,9 ± 2,0
Контрольная патология (n=5)	64,3 ± 4,0*	8,6 ± 0,4*	61,8 ± 3,1*	10,6 ± 0,6*	98,2 ± 5,1*
Ралейкин, 7 мг/кг (n=6)	48,9 ± 3,1**#	12,5 ± 0,5**#	40,8 ± 2,1**#	8,0 ± 0,3**/**	49,8 ± 3,0**/**#
Метформин, 30 мг/кг (n=6)	58,5 ± 3,0*	10,5 ± 0,5**/**	51,0 ± 3,7**	9,1 ± 0,4*	61,3 ± 3,9**/**
Анакинра, 8 мг/кг (n=5)	46,4 ± 3,4**#	12,0 ± 0,5**#	40,8 ± 2,1**#	7,1 ± 0,3**#	50,6 ± 3,1**/**

Примечание. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$): * – к группе интактного контроля; ** – к группе контрольной патологии; # – к группе метформина; n – количество животных в группе.

Таблица 2 – Влияние ралейкина на показатели липидного обмена на модели дексаметазонового диабета у крыс (24-ые сутки эксперимента)

Группы животных	ХС, мг/дл	ЛПВП, мг/дл	ЛПНП, мг/дл	ЛПОНП, мг/дл	ТГ, мг/дл
Интактный контроль (n=8)	44,7 ± 2,8	12,2 ± 0,7	33,1 ± 2,1	6,1 ± 0,2	39,0 ± 3,3
Контрольная патология (n=5)	65,4 ± 4,2*	8,8 ± 0,4*	62,5 ± 4,5*	10,4 ± 0,7*	74,9 ± 4,6*
Ралейкин, 7 мг/кг (n=6)	46,5 ± 4,2**	12,0 ± 0,6**	34,2 ± 3,8**	5,9 ± 0,3**#	46,6 ± 3,3**/**#
Метформин, 30 мг/кг (n=6)	54,3 ± 4,7	10,7 ± 0,5	41,1 ± 3,1**	7,1 ± 0,3**/**	58,5 ± 4,0**/**
Анакинра, 8 мг/кг (n=5)	44,5 ± 3,0**	11,8 ± 0,5**	39,4 ± 3,9**	6,0 ± 0,3**#	54,4 ± 3,5**/**

Примечание. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$): * – к группе интактного контроля; ** – к группе контрольной патологии; # – к группе метформина; n – количество животных в группе.

Таблица 3 – Сравнительный анализ гиполипидемического и гипохолестеринемического действия ралейкина в условиях аллоксанового и дексаметазонового диабета у крыс

Показатели	Ралейкин, 7 мг/кг		Метформин, 30 мг/кг		Анакинра, 8 мг/кг	
	АД	ДД	АД	ДД	АД	ДД
ХС, мг/дл	↓ 1,3	↓ 1,4	↓ 1,1*	↓ 1,2*	↓ 1,4	↓ 1,5
ЛПВП, мг/дл	↑ 1,4	↑ 1,2	↑ 1,2	↑ 1,2*	↑ 1,4	↑ 1,3
ЛПНП, мг/дл	↓ 1,5	↓ 1,8	↓ 1,2	↓ 1,5	↓ 1,5	↓ 1,6
ЛПОНП, мг/дл	↓ 1,2	↓ 1,8	↓ 1,2*	↓ 1,5	↓ 1,5	↓ 1,8
ТГ, мг/дл	↓ 2,0	↓ 1,6	↓ 1,6	↓ 1,3	↓ 1,6	↓ 1,3
Среднее значение	1,5	1,6	1,3	1,3	1,5	1,5

Примечание. В таблице приведена кратность изменений относительно контрольной патологии; АД – аллоксановый диабет, ДД – дексаметазоновый диабет; * – изменения недостоверны относительно контрольной патологии.

Под влиянием ралейкина уровень ХС в сыворотке крови экспериментальных животных достоверно снизился в 1,3 раза, содержание ТГ – в 2 раза, ЛПНП – в 1,5 раза, ЛПОНП – в 1,2 раза по сравнению с аналогичными показателями в группе контрольной патологии. На фоне ралейкина уровень ЛПВП достоверно увеличился в 1,5 раза по сравнению с показателем у крыс группы контрольной патологии. Вышеупомянутые показатели липидного обмена в группе животных, получавших ралейкин, достоверно не отличались от соответствующих показателей у крыс группы интактного контроля, кроме содержания ТГ и ЛПОНП. Полученные данные совпадают с результатами предыдущих исследований гипополипидемических свойств ралейкина в условиях алиментарной гиперлипидемии у крыс [13].

Под действием анакинра уровень ХС в сыворотке крови экспериментальных животных достоверно снизился в 1,4 раза, содержание ТГ – в 1,9 раза, содержание ЛПНП – в 1,5 раза, содержание ЛПОНП – в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями в группе контрольной патологии. На фоне анакинра уровень ЛПВП в сыворотке крови экспериментальных животных достоверно увеличился в 1,4 раза по сравнению с показателем группы контрольной патологии. Данные показатели липидного обмена в группе животных, получавших анакинра, достоверно не отличались от соответствующих показателей у крыс группы интактного контроля, кроме содержания ТГ.

На фоне метформина содержание ТГ в сыворотке крови крыс достоверно снизилось в 1,6 раза, содержание ЛПОНП – в 1,2 раза по сравнению с аналогичными показателями в группе контрольной патологии. Уровень ЛПВП достоверно увеличился в 1,2 раза по сравнению с показателем у крыс группы контрольной патологии. Полученные результаты совпадают с данными литературы о наличии у метформина способности нормализовать уровень ТГ и ЛПВП в сыворотке крови [18]. На содержание ХС и ЛПНП метформин не выявил достоверного действия. То есть, на модели аллоксанового диабета у крыс по выраженности положительного влияния на большую часть исследуемых показателей липидного обмена метформин уступал анакинра и ралейкину. Достоверных различий в выраженности гипополипидемического и

гипохолестеринемического действия ралейкина и анакинра не наблюдалось.

Механизм развития патологических процессов, индуцированных дексаметазоном, до конца не выяснен. Известно, что введение дексаметазона стимулирует продукцию островкового амилоидного полипептида – амилина, играющего важную роль в патогенезе СД II типа. Амилин синтезируется β -клетками и является главной составной частью островкового амилоида, тормозит синтез и подавляет влияние инсулина на скелетные мышцы и печень [16, 18]. То есть, данная экспериментальная модель позволяет воспроизвести основные патогенетические механизмы, наблюдаемые у пациентов СД II типа [16, 17].

В группе контрольной патологии на фоне поражения дексаметазоном наблюдались резкие нарушения липидного обмена, а именно, содержание ХС в крови экспериментальных животных достоверно возросло в 1,5 раза, ТГ и ЛПНП – в 1,9 раза, ЛПОНП – в 1,7 раза, содержание ЛПНП снизилось в 1,4 раза.

Под влиянием ралейкина уровень ХС в сыворотке крови крыс достоверно снизился в 1,4 раза, уровень ТГ – в 1,6 раза, ЛПНП и ЛПОНП – в 1,8 раза, содержание ЛПВП возросло в 1,2 раза по сравнению с соответствующими показателями группы контрольной патологии. На фоне анакинра содержание ХС в крови экспериментальных животных снизилось в 1,5 раза, ТГ – 1,4 раза, ЛПНП – в 1,6 раза, ЛПОНП – в 1,7 раза, содержание ЛПВП увеличилось в 1,3 раза. Введение метформина также способствовало нормализации основных показателей липидного обмена животных на фоне модельного диабета, а именно, уровень ТГ достоверно снизился в 1,3 раза, ЛПНП и ЛПОНП – в 1,5 раза по сравнению с показателями животных группы контрольной патологии. Достоверных различий в выраженности гипополипидемического и гипохолестеринемического действия ралейкина и анакинра не зафиксировано. Наблюдалась также тенденция к нормализации уровней ХС и ЛПВП в сыворотке крови животных, однако эти изменения не были достоверными.

Таким образом, на модели дексаметазонового диабета по повышению положительного влияния на большую часть исследуемых показателей липидного обмена метформин достоверно уступал анакинра и ралейкину.

В таблице 3 приведены результаты сравнительного анализа гипополипидемического и гипохолестеринемического действия ралейкина на двух моделях диабета. На основании проведенного анализа данных таблицы 3 можно предположить, что все исследуемые ЛС проявили наибольшее гипохолестеринемическое действие на модели дексаметазонового диабета, а гипотриглицеридемическое – на модели аллоксанового диабета (таблица 3).

В условиях аллоксанового диабета исследуемые ЛС максимально повышали уровень ЛПВП в сыворотке крови экспериментальных животных, но активнее нормализовали содержание атерогенных липопротеинов (ЛПНП и ЛПОНП) на модели дексаметазонового диабета. В среднем, в отличие от метформина и анакинра, которые проявили одинаковую активность в условиях диабета обоих типов, гипополипидемическое и гипохолестеринемическое действие ралейкина было несколько активнее на модели инсулиннезависимого диабета (дексаметазонового) (таблица 3).

В целом, в условиях модельного диабета, как I, так и II типов, ралейкин проявил мощное гипополипидемическое и гипохолестеринемическое действие, по выраженности которого не уступал анакинра и превосходил метформин.

На основании полученных результатов можно предположить, что блокада рецепторов ИЛ-1 на фоне СД обоих типов позволяет не только нормализовать глюкозный обмен, проявить протекторное действие, увеличить выживаемость β -клеток, уменьшить проявления оксидативного стресса [12, 13], но и поможет снизить выраженность нарушений липидного обмена при СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях модельного диабета (инсулиннезависимого и инсулиннезависимого) ралейкин проявляет выраженное гипополипидемическое и гипохолестеринемическое действие, по выраженности которого превосходит референсное ЛС метформин и не уступает своему аналогу – рекомбинантному антагонисту рецепторов ИЛ-1 анакинра.

Сочетание у ралейкина гипогликемических и гипополипидемических свойств является очень ценным для терапии СД,

поскольку позволяет воздействовать одновременно на несколько звеньев патогенеза заболевания и делает ралейкин перспективным лекарственным средством для дальнейшего изучения с целью включения в комплексную терапию СД.

SUMMARY

I.P. Buhtiyarova, S.M. Drogovoz,
K.G. Shchokina, A.M. Ishchenko
THE INFLUENCE OF RALEUKIN
ON LIPID METABOLISM IN THE
MODEL OF DIABETES

Diabetes mellitus (DM) occupies an important place among the causes of impaired work capacity and deterioration of quality of life of the population of the planet. Therefore, optimization of diabetes therapy is one of the most pressing health problems. According to modern concepts of the pathogenesis of diabetes, one of the leading roles in the death of β - cells play a pro-inflammatory cytokines, namely interleukin-1 (IL-1). Also, IL -1 plays a key role in lipid metabolism disorders in diabetes.

The article presents the results of an experimental comparative study of lipid-lowering properties of the recombinant receptor antagonist IL-1 raleukin obtained in St. Petersburg Research Institute of Pure Biochemicals (Russia) for models of dexamethasone and alloxan diabetes in rats. The results of these studies suggest that in the context of the model of two types of diabetes raleukin exhibits pronounced hypolipidemic and hypocholesterolemic effect on the severity of which is superior to the reference drug metformin and not inferior to its counterpart – a recombinant receptor antagonist IL-1 anakinra. Combination of lipid-lowering and hypoglycemic properties of raleukin is valuable and makes raleukin promising drug for further study for inclusion in the complex therapy of diabetes.

Keywords: alloxan, dexamethasone diabetes, raleukin, hypolipidemic, hypocholesterolemic action.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов, И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №1. – С. 7 – 13.
2. Эпидемиология сахарного диабета

и прогноз его распространенности / Ю.И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – С. 15 – 18.

3. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26 – 34.

4. Human tumor necrosis factor potentiates human interleukin 1-mediated rat pancreatic beta-cell cytotoxicity / T. Mandrup-Poulsen [et al.] // J Immunol. – 1987. – Vol. 139 (12). – P. 4077 – 4082.

5. Роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного диабета, вопросы иммуоинтервенции / Е.Б. Кравец [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 1. – С. 76 – 83.

6. Long-term treatment with interleukin-1 β induces insulin resistance in murine and human adipocytes / C. Lagathu [et al.] // Diabetologia. – 2006. – № 49. – P. 2162 – 2173.

7. Прозапальні цитокини при цукровому діабеті 1-го типу / В.А. Скибчик [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2012. – № 1. – С. 57 – 60.

8. Glucose, palmitate and pro-inflammatory cytokines modulate production and activity of a phagocyte-like NADPH oxidase in rat pancreatic islets and a clonal β cell line / D. Morgan [et al.] // Diabetologia – 2007. – Vol. 50. – P. 359 – 369.

9. Börjesson, A. Altered proinsulin conversion in rat pancreatic islets exposed long-term to various glucose concentrations or interleukin-1 β / A. Börjesson, C. Carlsson // J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 192 (2). – P. 381 – 387.

10. Балаболкин, М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – Москва, 2005. – 512 с.

11. Коноваленко, О.В. Ефективність впливу на ліпідний обмін постійної підшкірної інфузії інсуліну та безперервного моніторингу глікемії при лікуванні хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу / О.В. Коноваленко, В.Й. Кресюн // Журн. АМН України, – 2010, – № 2. Т. 16. – С. 313 – 322.

12. Бухтіярова, І.П. Вивчення гіполіпідемічних властивостей ралейкіну на моделі стрептозоцинового діабету у щурів / І.П. Бухтіярова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №6 (35). – С. 14 – 19.

13. Експериментальне вивчення антиоксидантної та гіполіпідемічної дії рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 / К.Г. Щокіна [та ін.] // Вісник фармації. – 2010. – № 3 (63). – С. 79 – 82.

14. Interleukin-1 receptor antagonist prevents low dose streptozotocin induced diabetes in rats / J.O. Sandberg [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 1994. – Vol. 202 (1). – P. 543 – 548.

15. Полторак, В.В. Стандарт современных пероральных антидиабетических препаратов / В.В. Полторак // Medicus Amicus. – 2005. – № 5. – С. 16.

16. Шумейко, О. Г. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту з мідії чорноморської (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) у комплексній терапії цукрового діабету: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 – ендокринологія, Х., 2009. – 153 с.

17. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

18. Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів / В.В. Полторак [та ін.] // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 249 – 251.

19. Камышников В.С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: «Беларусь», 2002. – Т.1. – 495 с. – Т.2. – 463 с.

20. Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes. Many differences, few similarities / M. Cnop [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, Suppl. 2. – P. S97 – S107.

21. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 18.03.1986).

Адрес для корреспонденции:

61002, г. Харьков,
ул. Пушкинская, 53,
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра фармакологии,
e-mail: asya@ukr.net,
тел. (057) 706-30-69,
Щекина Е.Г.

Поступила 30.05.2014 г.

Б.А. Самура, Е.П. Матвийчук

ВЛИЯНИЕ БЕНОФИЛЛИНА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ВОДНОЙ НАГРУЗКЕ В ДЛИТЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

В результате фармакологических исследований диуретической активности 48 впервые синтезированных производных теофиллина было выделено вещество, обладающее наибольшей диуретической активностью с условным названием «бенофиллин». Установлено, что бенофиллин в дозе 35 мг/кг в условиях спонтанного диуреза при длительном применении (в течение 7 дней, стимулирует фильтрационную функцию почек, способствует выведению с мочой ионов натрия и в меньшей степени – ионов калия. В первый день после отмены бенофиллина его влияние на почки еще сохраняется, а со вторых суток указанные показатели существенно не отличаются от данных контроля. Исследовано также влияние курсового введения бенофиллина на содержание в плазме крови эндогенного креатинина, натрия, калия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и выделительную функцию почек у крыс в условиях водной нагрузки. При длительном введении (в течение 14 дней) бенофиллин у крыс вызывал выраженные диуретический и натрийуретический эффекты, уменьшал реабсорбцию воды, повышал фильтрационный заряд и реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах почек и улучшал фильтрационную функцию почек. Увеличение СКФ в пределах от 74,8% до 101,8% свидетельствует об улучшении ренальной функции почек у крыс в течение проведения длительного эксперимента.

Ключевые слова: бенофиллин, спонтанный диурез, натрий, калий, креатинин, скорость клубочковой фильтрации.

ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI века характеризуется ростом заболеваний сердечно-сосудистой системы среди взрослого населения Украины [1]. Для лечения артериальной гипертензии (АГ) легкой и средней тяжести используют также и диуретики. Арсенал диуретиков на современном фармацевтическом рынке достаточно широк [2]. Среди них есть средства растительного происхождения, а также синтетические средства разных химических групп [3]. В последние годы были проведены многочисленные многоцентровые исследования, посвященные изучению терапевтических свойств диуретиков при лечении пациентов с АГ [4].

Установлено, что диуретики (гидрохлортиазид, этакриновая кислота, фуросемид и др.) в высоких дозах обуславливают салуретический эффект и вызывают уменьшение объема циркулирующей крови за счет их диуретической активности. Механизм действия диуретиков сложный и многогранный и связан с торможением реабсорбции ионов натрия в канальцах нефрона, увеличением содержания простагландинов ПГЕ₂, активности калий-креин-кининовой системы, которые улуч-

шают почечный кровоток и увеличивают экскрецию ионов натрия и воды [5, 6]. Механизм антигипертензивного действия диуретиков обусловлен снижением чувствительности сосудов к катехоламинам, а ряд побочных эффектов (гипокалиемия [7], гипомагниемия, гипергликемия, нарушение обмена липидов [8, 9], связанные с активацией симпатической и ренин-ангиотензиновой систем) уменьшают клиническую ценность диуретиков [10–12]. Учитывая вышеприведенное, поиск фармакологических веществ, которые улучшают функцию почек и сердечно-сосудистой системы, является актуальным.

На этапе проведения фармакологического скрининга для доклинического исследования было отобрано соединение 14-7-п-метилбензил-8-п-бромобензилденгидразинотеофиллин (условное рабочее название вещества «бенофиллин»), которое проявило выраженное стимулирующее влияние на функцию почек у крыс. Диуретическое действие бенофиллина превышает мочегонный эффект гидрохлортиазида.

Целью данного исследования было изучение влияния бенофиллина на деятельность почек у крыс при длительном эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение диуретической активности бенофиллина проведено по методу Е.Б. Берхина [13]. На этапе адаптационного периода проводили отбор животных с учетом колебаний суточного диуреза. Экспериментальных животных содержали на стандартном рационе в условиях вивария Национального фармацевтического университета согласно санитарно-гигиеническим нормам. При проведении экспериментальных исследований животные находились в стандартных условиях согласно с нормами и принципами Директивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и других научных целей.

Проведено исследование влияния бенофиллина на суточное потребление воды, диурез, экскрецию электролитов (натрия и калия) и креатинина с мочой у белых крыс линии Вистар массой 180–200 г. Эксперименты были проведены на 2 группах крыс по 7 животных в группе: первая группа (опытная), которой однократно внутрижелудочно вводили бенофиллин в дозе 35 мг/кг ($ЭД_{50}$) и воду (в объеме 3% от массы тела). Крысам 2-й контрольной группы вводили внутрижелудочно только воду (в объеме 3% от массы тела). После длительного введения (в течение семи дней) бенофиллина, за животными наблюдали еще в течение 3 дней. В следующих опытах на белых крысах линии Вистар массой 180–200 г в условиях водной нагрузки было исследовано влияние курсового введения бенофиллина на содержание в плазме крови эндогенного креатинина, натрия, калия, СКФ, реабсорбцию воды и натрия, фильтрационный заряд и выделительную функцию почек. Содержание электролитов определяли с помощью метода пламенной фотометрии, а количество выделенного креатинина методом Фолина [14]. Крыс содержали в индивидуальных обменных клетках при свободном доступе к пище и воде. Наблюдение проводили в течение 14 дней на фоне ежедневного одноразового внутрижелудочного введения бенофиллина в дозе 35 мг/кг и еще в течение 3 дней после прекращения введения. Полученные данные были обработаны методами непараметрической статистики с использованием t -критерия Стьюдента [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов (табли-

ца 1) показывает, что при однократном введении бенофиллин стимулирует экскреторную функцию почек и увеличивает диурез у крыс в пределах от 121,1% до 148,1% ($p < 0,05$), а также повышает выведение эндогенного креатинина с мочой в диапазоне от 3,8% до 23,5% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об улучшении фильтрационной функции почек. Следует отметить, что салуретический эффект бенофиллина проявлялся увеличением экскреции натрия с мочой в пределах от 10,8% до 31,6% ($p < 0,05$) и калия – от 2,6% до 12,9%, что свидетельствует об уменьшении реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефронов.

При длительном внутрижелудочном введении проведено углубленное изучение влияния бенофиллина на содержание эндогенного креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), экскрецию ионов натрия и калия в плазме крови и выделительную функцию почек крыс в условиях водной нагрузки (таблица 2).

При проведении исследований в условиях водной нагрузки выявляли способность препаратов к экстренной регуляции гомеостатических параметров. После внутрижелудочного введения бенофиллина в дозе 35 мг/кг в условиях объемной стимуляции (введение в желудок водопроводной воды в объеме 3% от массы тела), бенофиллин проявлял выраженный диуретический эффект (выделительная функция почек усилилась в пределах от 99,4%, $p < 0,05$ до 163,1%, $p < 0,05$), экскреция мочи возросла с $3,14 \pm 0,12$ мл/100 г (исходное состояние) до $7,96 \pm 0,28$ мл/100 г ($p < 0,05$) на 9-ые сутки при длительном введении. Бенофиллин в плазме крови способствовал выраженному увеличению синтеза эндогенного креатинина в длительном эксперименте в пределах от 5,4% до 39,7% ($p < 0,05$). Следует отметить, что под влиянием бенофиллина в плазме крови выявлено уменьшение содержания ионов натрия до 13,4% на 9-ые сутки эксперимента, а также наблюдалась тенденция к уменьшению содержания ионов калия до 6,9% ($p > 0,05$). На основании полученных результатов исследования влияния курсового введения бенофиллина на выделительную функцию почек крыс в условиях водной нагрузки рассчитывали СКФ. Под действием бенофиллина зарегистрировано увеличение СКФ в пределах от 74,8% $p < 0,05$ до 101,8% ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении функции почек у крыс в течение длительного эксперимента.

Таблица 1 – Влияние бенофиллина на экскреторную функцию почек у крыс при длительном внутрижелудочном введении ($M \pm m$, $n=7$)

Дни наблюдения	Условия опыта	Количество выпитой воды, мл	Диурез, мл	Экскреция с мочой		
				креатинин, мкмоль	натрий, мкмоль	калий, мкмоль
Исходный уровень	бенофиллин	19,8±0,93	5,2±0,21	2,60±0,07	125,2±1,21	23,2±0,1
	контроль	20,6±1,1	5,0±0,18	2,60±0,06	124,6±1,17	23,2±0,3
1-ые сутки	бенофиллин	21,4±1,04	11,5±0,23**	2,70±0,09	138,7±1,12*	23,8±0,1
	контроль	20,5±1,12	5,0±0,14	2,61±0,05	125,3±1,18	23,5±0,2
3-и сутки	бенофиллин	22,1±0,91	11,9±0,32**	3,08±0,11*	145,8±1,26*	24,2±0,3
	контроль	20,7±1,20	5,1±0,12	2,62±0,06	124,8±1,11	23,1±0,1
5-ые сутки	бенофиллин	22,0±0,82	12,0±0,23**	3,12±0,16*	152,0±1,19*	25,1±0,2
	контроль	20,6±1,08	5,0±0,19	2,59±0,12	124,9±1,24	22,9±0,1
7-ые сутки	бенофиллин	21,8±1,11	12,6±0,52**	3,2±0,18*	163,5±1,35*	26,2±0,4
	контроль	20,1±1,09	4,9±0,24	2,60±0,12	125,3±1,17	22,8±0,2
9-ые сутки	бенофиллин	21,5±1,14	12,9±0,33**	3,21±0,17*	164,3±1,34*	24,9±0,3
	контроль	20,6±1,22	5,0±0,12	2,61±0,09	125,7±1,29	22,3±0,2
11-ые сутки	бенофиллин	22,1±1,24	12,9±0,34**	3,2±0,14*	164,8±1,34*	25,3±0,3
	контроль	20,2±1,12	5,1±0,19	2,61±0,12	123,9±1,26	22,7±0,2
14-ые сутки	бенофиллин	23,1±0,86	12,9±0,41**	3,18±0,18*	165,1±1,32*	25,2±0,1
	контроль	20,2±0,94	5,1±0,16	2,61±0,08	125,9±1,12	22,8±0,1
После отмены введения бенофиллина						
1-ые сутки	опыт	21,7±1,2	9,4±0,32**	3,0±0,12	146,3±1,14	24,9±0,1
	контроль	20,3±1,1	4,98±0,18	2,62±0,11	124,8±1,21	22,5±0,2
2-ые сутки	опыт	21,5±1,3	6,7±0,32	2,93±0,13	134,1±1,21	23,7±0,1
	контроль	20,9±0,94	5,0±0,11	2,64±0,14	126,1±1,13	22,4±0,2
3-и сутки	опыт	21,2±0,98	5,9±0,34	2,72±0,17	125,2±1,41	22,9±0,2
	контроль	20,6±0,96	5,1±0,12	2,60±0,12	125,7±1,21	22,3±0,1

Примечания: 1. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; 2. ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем; 3. n – количество животных в группе.

Таблица 2 – Влияние курсового введения бенофиллина на содержание в плазме эндогенного креатинина, натрия, калия, СКФ и выделительную функцию почек крыс в условиях водной нагрузки ($M \pm m$, $n=7$)

Сутки	Диурез, мл/100 г	Плазма			СКФ мл/мин на 100 г
		Креатинин, мкМ	Натрий, мМ	Калий, мМ	
Контроль					
Исходное состояние	3,14±0,12	38,12±0,15	134,6±0,54	5,2±0,12	0,218±0,012
5-ые сутки	3,09±0,09	37,8±0,21	134,4±0,43	5,17±0,04	0,216±0,011
9-ые сутки	3,12±0,08	37,4±0,49	133,24±0,54	5,18±0,11	0,224±0,013
14-ые сутки	3,11±0,15	37,8±0,24	134,7±0,72	5,26±0,12	0,220±0,008
Бенофиллин, 35 мг/кг					
Исходное состояние	3,26±0,21	40,17±0,11	135,3±0,54	4,98±0,05	0,381±0,011
5-ые сутки	7,64±0,31	50,13±0,17*	116,27±0,43	4,89±0,06	0,443±0,023
9-ые сутки	8,26±0,28	52,25±0,23*	115,38±0,72	4,82±0,07	0,452±0,032
14-ые сутки	7,84±0,31	51,94±0,34*	117,12±0,54	4,83±0,08	0,440±0,024
После отмены введения бенофиллина					
3-и сутки	5,27±0,24	39,58±0,27	134,72±0,62	4,92±0,05	0,365±0,027

Примечания: 1. Достоверные отличия с контролем – * $p < 0,05$; 2. n – количество животных в группе.

По результатам проведенных исследований (таблица 3) влияния бенофиллина на выделительную функцию почек рассчиты-

вали реабсорбцию воды, фильтрационный заряд натрия, реабсорбцию натрия и экскрецию эндогенного креатинина.

Таблица 3 – Влияние курсового введения бенофиллина на реабсорбцию воды, фильтрационный заряд, реабсорбцию натрия, экскрецию креатинина и выделительную функцию почек у крыс при длительном введении в условиях водной нагрузки ($M \pm m$, $n=7$)

Дни наблюдения	Диурез, мл/100 г	Реабсорбция воды, %	Фильтрационный заряд Na^+ , мкМ/мин	Реабсорбция Na^+ , %	Экскреция креатинина, мМ на 100 г
Контроль					
Исходный уровень	3,14 \pm 0,12	95,0 \pm 0,12	28,24 \pm 1,42	95,46 \pm 0,14	8,12 \pm 0,57
5-ые сутки	3,09 \pm 0,09	94,8 \pm 0,17	28,35 \pm 1,35	95,17 \pm 0,23	8,06 \pm 0,41
9-ые сутки	3,12 \pm 0,08	94,7 \pm 0,21	30,27 \pm 1,24	95,46 \pm 0,27	8,22 \pm 0,32
14-ые сутки	3,11 \pm 0,15	94,6 \pm 0,12	30,16 \pm 1,41	95,24 \pm 0,18	8,18 \pm 0,33
Бенофиллин, 35 мг/кг					
Исходный уровень	6,26 \pm 0,21	94,4 \pm 0,17	60,42 \pm 1,12*	93,14 \pm 0,12	18,16 \pm 0,26*
5-ые сутки	7,44 \pm 0,31	93,2 \pm 0,29	53,26 \pm 2,18*	91,13 \pm 0,41	20,36 \pm 1,04*
9-ые сутки	7,96 \pm 0,28	93,1 \pm 0,15	53,18 \pm 3,26*	90,74 \pm 0,28	21,04 \pm 1,63*
14-ые сутки	7,84 \pm 0,31	93,0 \pm 0,21	51,37 \pm 3,14*	90,65 \pm 0,21	21,10 \pm 1,07*
После отмены бенофиллина					
3-и сутки	3,27 \pm 0,24	94,89 \pm 0,11	30,31 \pm 2,61	95,28 \pm 0,12	14,23 \pm 0,42

Примечания: 1. Достоверные отличия с контролем – * $p < 0,05$; 2. n – количество животных в группе.

На 14-ые сутки наблюдали уменьшение реабсорбции воды в исходном состоянии при курсовом внутрижелудочном введении бенофиллина с 93,1% до 90,6%, что свидетельствовало об увеличении объема мочеиспускания, а не о долгосрочных метаболических изменениях. Кроме того, наблюдали увеличение фильтрационного заряда натрия в пределах от 28,2 мкМ/мин в исходном состоянии у интактных крыс до 60,4 мкМ/мин у крыс под влиянием бенофиллина, а потом он уменьшался до 51,37 мкМ/мин на 14-ые сутки. Уменьшение реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефронов наблюдали у опытных крыс с 93,1% в исходном состоянии до 90,6% на 14-ые сутки при курсовом применении бенофиллина. Увеличение экскреции креатинина при внутрижелудочном введении бенофиллина оказалось во всех сериях опытов, что свидетельствует об улучшении фильтрационной функции почек у крыс. После прекращения введения бенофиллина наблюдали уменьшение диуреза, что свидетельствует об угнетении фильтрационной функции почек и экскреции электролитов, а через 2-е суток после прекращения введения бенофиллина диурез и уровень экскреции креатинина, ионов натрия и калия нормализовались до исходных величин. Выраженный диуретический эффект бенофиллина может быть связан с угнетением активного транспорта натрия в канальцах нефрона и увеличением его экскреции с мочой. Таким образом, бенофиллин при длительном введении у крыс

обнаружил выраженный диуретический и натрийуретический эффекты, уменьшал реабсорбцию воды, повышал фильтрационный заряд и реабсорбцию ионов натрия в проксимальных и дистальных канальцах почек и улучшал фильтрационную функцию почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях спонтанного диуреза бенофиллин способствовал выраженному увеличению мочеотделения, экскреции с мочой креатинина, ионов натрия и калия. При длительном применении бенофиллин способствовал выраженному увеличению диуреза, СКФ, синтеза эндогенного креатинина, уменьшал реабсорбцию воды и натрия, улучшал фильтрационную функцию почек. Бенофиллин является перспективным фармакологическим веществом для дальнейшего исследования специфической активности и безопасности с целью создания на его основе нового диуретического средства.

SUMMARY

B.A. Samura, E.P. Matviychuk
THE EFFECT OF BENOPHYLLINE
ON RENAL ACTIVITY AND WATER
RETENTION: EXPERIMENTAL RESULTS

It was established that benophylline at a dose of 35 mg/kg in terms of spontaneous diuresis after prolonged use (within 7 days) stimulates the filtering function of the kid-

neys, promotes the excretion of sodium ions and to a lesser extent – potassium ions. In the first day after withdrawal of benophylline, its effect on the kidneys still remains, and beginning with the second day specified values were not significantly different from controls. The impact of the course introduction of benophylline on the content of endogenous creatinine, sodium, potassium in the blood plasma, on glomerular filtration rate (GFR), and on renal excretory function of rats under conditions of water stress was investigated. During prolonged introduction (within 14 days) to rats, benophylline caused marked diuretic and natriuretic effects, reduced water reabsorption, increased filtration charge and the reabsorption of sodium in the proximal and distal tubules of the kidney filtration and improved renal function. The increase in GFR was in the range of 74,8% to 101,8%. This indicates an improvement of renal activity in the rats' kidneys during prolonged experiments.

Keywords: benophylline, spontaneous diuresis, sodium, potassium, creatinine, glomerular filtration rate.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер, Г.А. Диуретики: руководство для врачей / Г.А. Глезер. – М.: Интербукбизнес, 1993. – 352 с.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: РИА «Новая волна», 2008. – 1206 с.
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Е.И. Чазов [и др.]; под общ. ред Е.И. Чазова – М.: Литтера, 2005. – 972 с.
4. Несукай, Е.Г. Применение петлевых диуретиков в лечении сердечной недостаточности / Е.Г. Несукай // Терапія. Український медичний вісник. – 2013. – №1 (76). – С. 44 – 46.
5. Шейман, Д.А. Патофизиология почки / Д.А. Шейман. – Пер. с англ. 2-е изд., испр. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. – 206 с.
6. Наточин, Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почек (К 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) / Ю.В. Наточин // Клиническая нефрология. – 2009. – № 4. – С. 25 – 31.
7. Assadi, F. Diagnosis of hypokalemia: a problem-solving approach to clinical cases. / F. Assadi, // J.Iran Kidney Dis. 2008. – Jul. 2(3). – P. 115 – 122.
8. Castrop, H. Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism // H. Castrop, Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2008. – Vol. 295, № 1. – P. 35 – 36.
9. Pentoxifylline improves circulatory and metabolic recovery after cardiopulmonary resuscitation / L. Bahlmann [et al.] // Resuscitation. – 2000. – Vol. 47, № 1. – P.191 – 194.
10. Брюханов, В.М. Побочные эффекты современных диуретиков / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев. – Новосибирск, 2000. – 242 с.
11. Побочное действие лекарств / С.М. Дроговоз [та ін.] // Х.: «СИМ», 2010. – 480 с.
12. Штрыголь, С.Ю. Побочное действие диуретиков // Провизор. – 2003. – № 19. – С. 30 – 33.
13. Берхин, Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Е.Б. Берхин // Хим. фарм. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3 – 11.
14. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.
15. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: Морион, 2000. – 320 с.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,
г. Харьков, ул. Блюхера, 4,
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра фармакотерапии,
эл. почта: matviychuklena@ukr.net,
Самура Б.А.

Поступила 30.06.2014 г.

Н.В. Корожан, В.В. Янченко, Г.Н. Бузук

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ И ПОЛИСАХАРИДОВ ЧЕРЕДЫ ТРЕХРАЗДЕЛЬНОЙ НА СТАБИЛИЗАЦИЮ ТУЧНЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

*Изучено влияние полисахаридов и флавоноидов череды трехраздельной на стабилизацию тучных клеток *in vitro*. Полисахариды и флавоноиды череды трехраздельной статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшали количество дегранулированных тучных клеток по сравнению с таковым в пробе с аллергеном, что свидетельствовало о стабилизирующем действии полисахаридов и флавоноидов череды трехраздельной в исследуемых дозах на тучные клетки.*

Ключевые слова: череда трехраздельная, флавоноиды, полисахариды, стабилизация тучных клеток.

ВВЕДЕНИЕ

Трава череды трехраздельной издавна применяется для лечения аллергических реакций. Настой травы череды, а также такие лекарственные средства, как Мазь череды 20% с витамином Е на пчелином воске и Карталин рекомендуются в комплексной терапии атопического дерматита и пиодермии [1, 2].

Однако, несмотря на столь широкое применение травы череды в качестве противоаллергического средства, на сегодняшний день нет однозначных данных о том, какая группа (или группы) биологически активных веществ вносит наибольший вклад в проявление данного вида фармакологической активности.

Согласно Государственной фармакопее Республики Беларусь [3], лекарственное растительное сырье череды трехраздельной – череда трава – стандартизируется по содержанию в нем полисахаридов. Содержание этой группы биологически активных веществ в траве череды должно быть не менее 3,5%. В то же время имеются публикации, посвященные изучению противоаллергической активности спиртовых извлечений, содержащих фенольные соединения, а также отдельных флавоноидов, выделенных из других видов череды [4, 5]. В связи с этим изучение противоаллергической активности флавоноидов и полисахаридов череды трехраздельной с целью обоснования выбора основной группы биологически активных веществ для стандартизации травы череды является актуальным.

В настоящее время имеется ряд методик для изучения противоаллергической активности лекарственных средств и ле-

карственного растительного сырья [6–8]. При этом одной из наиболее показательных из них является не прямой тест дегрануляции тучных клеток (метод Шварца). Данный тест используется не только для изучения противоаллергической активности исследуемых объектов, но и для диагностики аллергии в целом [8].

Тучные клетки занимают одно из центральных мест в аллергической реакции. Тучные клетки представляют собой клетки соединительной ткани позвоночных животных с метахроматической зернистостью протоплазмы, способные вырабатывать, сохранять и выделять такие биологически активные вещества, как гепарин, гистамин, серотонин, интерлейкины, нейтральные протеазы. При активации во время аллергической реакции тучные клетки рецепторным путем через Fc-рецепторы к Fc_ε-фрагментам IgE-антител изменяют свою поверхность и высвобождают содержимое гранул в окружающую ткань, то есть происходит дегрануляция. Биологическая активность названных выше соединений проявляется их влиянием на другие клетки и ткани органов-мишеней, что вызывает внешние признаки гиперчувствительности (аллергии).

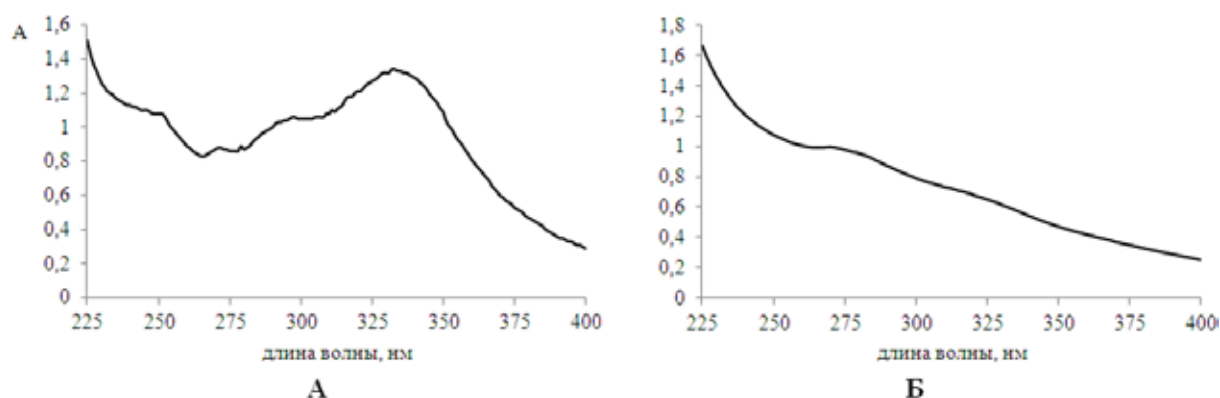
Поэтому количество дегранулированных тучных клеток является показателем состояния сенсибилизации организма, на фоне которой проявляется противоаллергическая активность лекарственных средств и лекарственного растительного сырья [8, 9].

Целью данной работы является изучение влияния флавоноидов и полисахаридов череды трехраздельной на стабилизацию тучных клеток *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые фракции флавоноидов и полисахаридов череды трехраздельной получали следующим образом. К настою травы череды трехраздельной, полученному согласно требованиям [3], добавляли трехкратный объем 95% этилового спирта (об/об) и подогревали на водяной бане (50°C) в течение 5 минут. Осадок полисахаридов отфильтровывали через бумажный фильтр. Фильтрат, содержащий преимущественно фракцию флавоноидов,

упаривали до сухого остатка. Осадок полисахаридов растворяли в небольшом количестве воды очищенной и полученный раствор дополнительно очищали. Очищенный от флавоноидов раствор упаривали до сухого остатка. Чистоту полученной фракции полисахаридов оценивали спектрофотометрически, снимая спектр поглощения полученного раствора в диапазоне длин волн от 225 до 400 нм. Спектры поглощения исходного настоя, фильтрата и очищенной фракции полисахаридов представлены на рисунке 1.



А – спектр поглощения исходного настоя;

Б – спектр поглощения очищенного раствора полисахаридов

Рисунок 1 – Спектры поглощения настоя и очищенного раствора полисахаридов в диапазоне длин волн 225–400 нм

Отсутствие в спектре раствора полисахаридов максимумов поглощения при 250 и 330 нм свидетельствовало об отсутствии в нем веществ флавоноидной природы.

Изучение специфической активности проводили на беспородных мышах-самцах массой 18–22 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская область, Всеволожский район). Животные содержались в виварии ВГМУ в соответствии с установленными требованиями [10, 11]. В работе соблюдены требования гуманного обращения с экспериментальными животными [11]. Постановка экспериментального исследования с использованием лабораторных животных соответствовала рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 и рекомендациям FELASA Working Group Report, Надлежащей лабораторной практике [12–14].

Опытных животных делили на две группы: интактная и исследуемая. Интактная группа в течение 14 дней не подвергалась

никаким манипуляциям. Исследуемую группу сенсибилизировали аллергеном эпидермальным из шерсти кошки («Биомед имени И.И. Мечникова», Россия) по рекомендуемой [15] схеме. Аллерген в дозе 500 PNU/мл вводили внутривенно в объеме 0,1 мл 2 раза с интервалом в один день. Через день после последней инъекции животным вводили аллерген в дозе 1000 PNU/мл в объеме 0,1 мл. Выполняли две инъекции с интервалом в один день.

Со дня последней инъекции отсчитывали семь дней и осуществляли дислокацию шейных позвонков животных интактной и исследуемой групп. Затем в брюшную полость вводили 5 мл подогретого до температуры 37°C фосфатного забуференного физиологического раствора с pH=7,4 и в течение 1–2 минут массировали брюшную стенку мыши, после чего иглой со шприцем собирали промывную жидкость из брюшной полости, переносили в пробирку с гепарином (20 ед/мл), центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут. Надосадочную жидкость сливали,

осадок клеток растворяли в фосфатном физиологическом растворе с pH=7,4. Из полученной от каждого животного суспензии тучных клеток формировали контрольные и исследуемые пробы. К контрольным пробам добавляли фосфатный физиологический раствор с pH=7,4 или аллерген в дозе 100 PNU/мл в объеме 0,1 мл. К исследуемым пробам добавляли растворы фракции полисахаридов (5 мг/мл) или фракции флавоноидов (10 мг/мл) и аллерген в дозе 100 PNU/мл в объеме 0,1 мл.

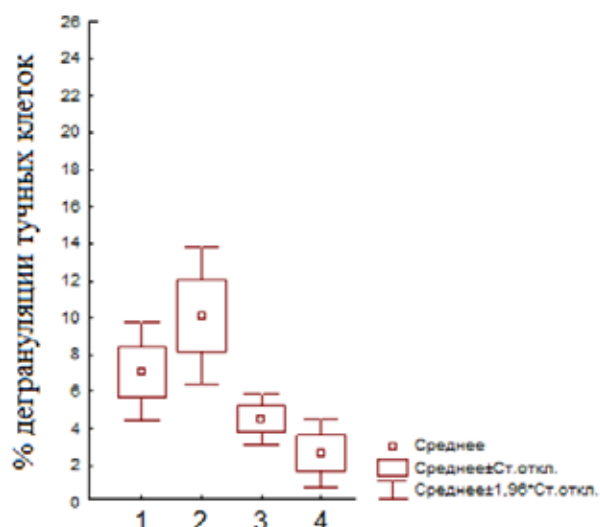
Пробирки инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 15 мин. Затем добавляли 0,1% раствор толуидинового синего и дополнительно инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 20 мин. В 20 мкл полученного раствора производили подсчет 100 тучных клеток, среди которых определяли количество дегранулированных тучных клеток. Тест считался от-

рицательным, если процент клеток с такой реакцией не превышал 15%.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 6.1». Рассчитывали такие статистические параметры, как среднее значение, стандартное отклонение и полуширина доверительного интервала. Для сравнения процента дегрануляции тучных клеток в исследуемых группах использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни.

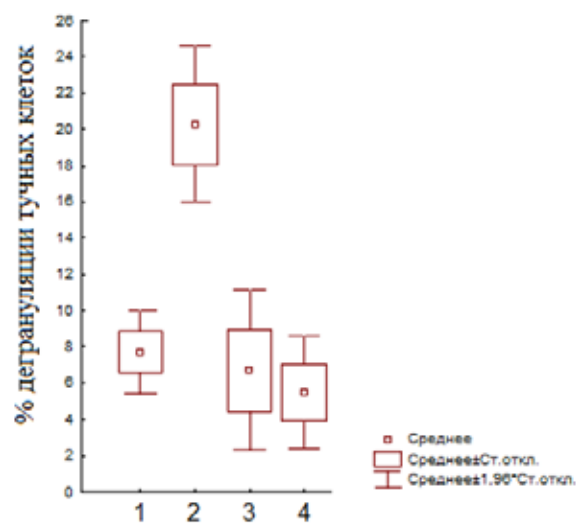
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунках 2 и 3 представлены результаты определения процента дегрануляции тучных клеток в интактной и исследуемой (сенситизированной) группах до и после добавления к клеткам флавоноидов и полисахаридов череды трехраздельной.



1 – физиологический раствор;
2 – физиологический раствор + аллерген;
3 – полисахариды; 4 – флавоноиды
Рисунок 2 – Процент дегрануляции тучных клеток в интактной группе

Как видно из рисунка 2, в интактной группе при воздействии аллергена на тучные клетки отмечается увеличение количества дегранулированных тучных клеток в 1,5 – 2,2 раза по сравнению с контролем и составляет 8 – 14%. Однако такое значение процента дегрануляции тучных клеток не свидетельствует о наличии сенситизации у животных интактной группы к данному аллергену. Количество дегранулированных тучных клеток при добавлении полисахаридов или флавоноидов к



1 – физиологический раствор;
2 – физиологический раствор + аллерген;
3 – полисахариды; 4 – флавоноиды
Рисунок 3 – Процент дегрануляции тучных клеток в сенситизированной группе

клеткам животных интактной группы статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшалось по сравнению с контролем в 1,5 – 2,5 раза для полисахаридов и в 2 – 4 раза – для флавоноидов, что свидетельствует о стабилизирующем действии на тучные клетки данных фракций череды трехраздельной.

Как видно из рисунка 3, количество дегранулированных тучных клеток в контроле сенситизированной группы в 1,2 раза больше по сравнению с контролем интактной группы. Процент тучных кле-

ток, дегранулировавших при добавлении аллергена, составил $20,3 \pm 1,3\%$, что более чем в 2,5 раза выше, чем в контроле сенсibilизированной группы. Указанное увеличение количества дегранулированных тучных клеток свидетельствует о выраженном проявлении аллергической реакции ($p < 0,05$).

При добавлении к клеткам сенсibilизированной группы в присутствии аллергена полисахаридов или флавоноидов череды трехраздельной отмечалось значительное уменьшение количества дегранулированных тучных клеток. В присутствии полисахаридов оно уменьшалось в 2 – 3,5 раза и составляло $6,7 \pm 1,3\%$, для флавоноидов – в 3 – 5,5 раза и составляло $5,5 \pm 0,9\%$, соответственно, и количество дегранулированных тучных клеток в исследуемых группах было близко или несколько ниже, чем в контроле интактной группы.

Количество дегранулированных тучных клеток в исследуемых пробах статистически значимо отличалось от количества этих клеток в пробе с аллергеном ($p < 0,05$), что свидетельствовало о стабилизирующем действии на тучные клетки полисахаридов и флавоноидов череды трехраздельной в исследуемых дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено влияние флавоноидов и полисахаридов череды трехраздельной на стабилизацию тучных клеток *in vitro*. Установлено, что полисахариды и флавоноиды череды трехраздельной статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшали количество дегранулированных тучных клеток в 2 – 3,5 и 3 – 5,5 раза соответственно, что свидетельствовало об их стабилизирующем действии на тучные клетки.

SUMMARY

N.V. Karazhan, V.V. Yanchanka, G.N. Buzuk
INFLUENCE OF FLAVONOIDS AND
POLYSACCHARIDES
OF BUR-MARIGOLD ON STABILIZING
MAST CELLS *IN VITRO*

The effect of polysaccharides and flavonoids of bur-marigold on stabilization of mast cells *in vitro* was studied. Polysaccharides and flavonoids of bur-marigold statistically considerably ($p < 0,05$) reduced the number of degranulated mast cells as compared to that

in the sample with an allergen, indicating a stabilizing effect on mast cells of polysaccharides and flavonoids in the studied doses.

Keywords: bur-marigold, flavonoids, polysaccharides, stabilization of mast cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). – 2006. – 464 с.

2. Об установлении перечня лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 5 июня 2012 г., №55 // Эталон – Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2012.

3. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т.2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении // Под общ. ред. А.А. Шерякова – Молодечно: Победа. – 2008. – 472 с.

4. Structures and antihistamine activity of chalcones & aurones compounds from *Bidens parviflora* Willd / J. Wang [et al.] // Journal of Traditional Medicines. – 2007. – №2. – P. 23 – 29.

5. Horiuchi, M. Antiinflammatory and antiallergic activity of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff / M. Horiuchi, Y. Seyama // Journal of Health Science. – 2006. – Vol. 52. – №6. – P. 711 – 717.

6. Куцык, Р.В. Лекарственные растения и перспективы антиаллергической терапии / Р.В. Куцык, Б.М. Зузук, Л.М. Куровец // Провизор. – 1998. – №8. – С. 36 – 42.

7. Chitme, H.R. Antiallergic activity of *Aristolochia bracteolata* Lank in animal model / H.R. Chitme [et al.] // Indian journal of experimental biology. – 2010. – Vol. 48. – P. 46 – 52.

8. Новиков, Д.К. Аллергические реакции на лекарства и медикаменты. Пособие. / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, П.Д. Новиков. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 48 с.

9. Киричек, Л.Т. Степень дегрануляции тучных клеток как показатель противоаллергического действия лекарственных средств / Л.Т. Киричек [и др.] // Материалы Всеукраинской научно-практической конференции «Медицинская наука-2010».

– 2010. – С. 107 – 110.

10. СанПиН 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: постановление Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 31.10.2006 г., №131.

11. Юденко, О.А. Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Витебского государственного медицинского университета и мерах по реализации требований биомедицинской этики / О.А. Юденко, Т.В. Буйнова. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 36 с.

12. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes. – Strasbourg, Council of Europe. – 18.03.1986. – 51 p.

13. Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes. – 24.11.1986.

14. Надлежащая лабораторная прак-

тика: Технический кодекс установившейся практики (ТКП) 125-2008 (02040): постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 28 мар. 2008 г., №56// Эталон – Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2008.

15. Выхристенко, Л.Р. Аллергоспецифическая иммунотерапия атопической бронхиальной астмы и аллергического ринита пероральными низкодозовыми аллерговакцинами : дис. ... док. мед. наук: 14.03.09 / Л.Р. Выхристенко. – Витебск, 2014 – 265 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра фармакогнозии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 37-09-29,
k_natashka@mail.ru
Корожан Н.В.

Поступила 30.06.2014 г.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.М. Подобед¹, А.В. Гринцевич²

ДИКЛОФЕНАК В СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²28-я городская поликлиника, г. Минск

Издревле известна связь боли и воспаления. Сегодня самыми распространенными лекарственными средствами для снятия боли являются средства, обладающие одновременно противовоспалительным и анальгетическим действием — нестероидные противовоспалительные средства. Несмотря на широкий спектр данных лекарственных средств, а также создание в последние годы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, популярным средством остается диклофенак натрия. В статье приведен обзор клинической эффективности и безопасности применения диклофенака в качестве противовоспалительной и анальгезирующей терапии, а также представлен опыт применения лекарственного средства Румакар в лечении болевого синдрома в амбулаторной практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак, Румакар.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств (ЛС), которые широко применяются в клинической практике. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет. Около 20% стационарных пациентов получают НПВС. Большая "популярность" НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение пациентам с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях. За последние 30 лет количество НПВС значительно возросло, и в настоящее время данная группа насчитывает большое число ЛС, отличающихся по особенностям действия и безопасности терапии [1].

НПВС оказывают воздействие на различные звенья патологического процесса, но ключевое значение для реализации лечебного эффекта имеет подавление синтеза простагландинов. Последние участвуют в различных физиологиче-

ских и патологических процессах и образуются из арахидоновой кислоты за счет скоординированного действия системы ферментов. Один из этапов этого превращения контролируется циклооксигеназой (ЦОГ), которая и является основной мишенью для НПВС. В начале 90-х годов XX века были обнаружены две изоформы этого фермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 представляет собой конституциональный фермент, присутствующий в норме практически во всех тканях. ЦОГ-2 вырабатывается в основном под влиянием провоспалительных стимулов. НПВС связывают оба изофермента ЦОГ и препятствуют их взаимодействию с арахидоновой кислотой. Это приводит к нарушению биосинтеза простагландинов и снижению активности воспалительного процесса.

Изучение механизмов противовоспалительного действия НПВС привело к созданию селективных ингибиторов ЦОГ-2, применение которых позволяет снизить риск некоторых желудочно-кишечных эффектов, свойственных классическим НПВС. Однако результаты клинических исследований селективных инги-

биторов ЦОГ-2 поставили перед врачами новые вопросы, связанные с возможным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, существует потребность в наличии некоего стандарта НПВС-терапии, позволяющего объективно оценивать вновь появляющиеся молекулы с точки зрения их эффективности и безопасности. По мнению многих авторов, таким стандартом является диклофенак натрия (диклофенак) [2].

Диклофенак был синтезирован в 1966 году и поступил в аптечную сеть в 1974 году. Уже в 1976 году были представлены результаты клинических исследований диклофенака у больных ревматоидным артритом [3]. И первоначально диклофенак применялся главным образом в лечении ревматологических заболеваний, где важны выраженный противовоспалительный и мощный анальгетический эффекты, но, в последующем, область применения его существенно расширилась. В настоящее время диклофенак применяется в хирургии, травматологии и спортивной медицине (при поражении опорно-двигательного аппарата, повреждении мягких тканей (ушибах, растяжениях), для постоперационного обезболивания), в неврологии (для лечения боли в спине, туннельных синдромов, мигрени), в гинекологии при альгодисменорее и аднекситах [2,4].

Основным механизмом действия диклофенака является подавление ЦОГ. Диклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ, в большей степени ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 у диклофенака меньше по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, в связи с чем диклофенак реже вызывает поражение желудочно-кишечного тракта. В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем у прочих неселективных НПВС) может объяснять большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ЦОГ-2 ингибиторами (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1 (например, при ревматоидном артрите). При этом ингибирование ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. Такой сбалансированный эффект диклофенака обеспечивает вы-

сокую терапевтическую активность при хорошей переносимости лечения.

Помимо ингибирования простагландинов, выявлены и другие механизмы действия диклофенака [5]. В экспериментальном исследовании было показано, что диклофенак может в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. В определенной мере диклофенак может влиять и на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10. Такое изменение соотношения этих продуктов благоприятствует замедлению секреции противовоспалительных факторов. Уменьшение выработки свободных кислородных радикалов, происходящее под влиянием диклофенака, также может способствовать снижению активности воспалительного процесса и ограничению его повреждающего действия на ткани.

Помимо выраженной противовоспалительной активности, диклофенак обладает и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление. Он оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии. ЛС оказывает как центральное, так и периферическое антиноцицептивное воздействие. Центральная анальгетическая активность диклофенака опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует тот факт, что этот эффект блокируется налоксоном. Он, по-видимому, связан с влиянием диклофенака на обмен триптофана. После введения ЛС в головном мозге значительно повышается концентрация метаболитов триптофана, способных уменьшать интенсивность болевых ощущений [6].

Таким образом, анальгетический эффект диклофенака может быть обусловлен его воздействием на различные уровни и звенья патогенеза болевого синдрома. Помимо обезболивающего эффекта, связанного со снижением воспаления в зоне повреждения за счет ингибирования простагландинов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), диклофенак может снижать боль, уменьшая воспаление через другие механизмы (сдерживая миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, влияя на баланс цитокинов),

а также уменьшая восприятие боли через центральные механизмы (за счет увеличения синтеза предшественника серотонина (триптофана) в мозговой ткани).

Клиническая эффективность диклофенака доказана в целом ряде исследований [5]. В контролируемых испытаниях было показано, что назначение диклофенака пациентам с ревматоидным артритом обеспечивает значительное уменьшение выраженности артралгий, утренней скованности, припухлости суставов и болезненности их при пальпации [7]. Положительная динамика этих показателей сопровождалась значительным улучшением функционального статуса пациентов. При сравнительном анализе эффективности диклофенака и других неселективных НПВС были зафиксированы в целом сопоставимые результаты.

У пациентов с ювенильным ревматоидным артритом диклофенак позволял добиться существенного улучшения даже в тех случаях, когда другие НПВС были неэффективны. Хорошие результаты были получены при назначении диклофенака пациентам с подагрическим артритом. Авторы, изучавшие результаты применения диклофенака при анкилозирующем спондилоартрите, наблюдали достоверное уменьшение болевого синдрома и значительное улучшение функции позвоночника. При этом заболевании диклофенак показал такую же клиническую эффективность, как индометацин, но вызывал значительно меньше побочных реакций.

У подавляющего большинства пациентов с остеоартритом диклофенак обеспечивал эффективное подавление боли. Одновременно отмечалось отчетливое уменьшение спастических изменений. Назначение диклофенака позволяло в значительной мере скорректировать имевшиеся у пациентов функциональные нарушения. Достоверное улучшение фиксировалось также по мнению как врача, так и больного. После 3 месяцев регулярного лечения диклофенаком у пациентов с остеоартритом наблюдалась достоверная положительная динамика показателей, характеризующих качество их жизни. Этот эффект значительно усиливался после 6 месяцев лечения. При этом сравнение диклофенака с другими

неселективными НПВС получило в целом сопоставимые результаты. Важно, что диклофенак реже, чем другие средства, приходилось отменять из-за отсутствия клинического улучшения [8].

При назначении диклофенака пациентам с поражением околосуставных мягких тканей (субакромиальным бурситом, тендинитом вращательной манжетки, эпикондилитом) наблюдалась выраженная положительная динамика болевого синдрома и существенное уменьшение функциональных нарушений. В сравнительных исследованиях у больных с периаартритами он был сопоставим по эффективности с ибупрофеном, напроксеном, нимесулидом. Также диклофенак позволяет эффективно купировать патологическую симптоматику у пациентов с болями в нижней части спины.

Так, при изучении результатов использования диклофенака у 7438 пациентов с различными заболеваниями, сопровождавшимися болевым синдромом, в условиях повседневной клинической практики было показано, что в подавляющем большинстве случаев эффект лечения был благоприятным. Примерно в половине случаев отмена диклофенака была связана с нормализацией самочувствия пациентов. По данным метаанализа, лечение диклофенаком было эффективным у 77,1 % больных. Высокая эффективность диклофенака позволила ему завоевать широкое признание врачей и пациентов и стать одним из наиболее популярных ЛС своего класса [5].

Диклофенак является одним из безопасных НПВС. Еще в 1986 году R. Willkens обобщил 15-летний опыт изучения диклофенака более чем у 100000 пациентов [9]. Как и при лечении другими НПВС, в открытых исследованиях чаще всего встречались желудочно-кишечные нарушения, а также симптомы со стороны ЦНС и аллергические реакции. Основными желудочно-кишечными нарушениями при лечении диклофенаком (7,5-20%) были боль в животе, запор, диарея, диспепсия и тошнота. Реже наблюдали вздутие живота и метеоризм, рвоту, изменение аппетита, пептические язвы, желудочно-кишечные кровотечения. В большинстве случаев нежелательные явления были легко или умеренно выраженными и преходящими. В пользу

этого свидетельствует очень низкая частота отмены ЛС. Так, в клинических исследованиях общая частота нежелательных явлений составила 11,8%, однако лечение пришлось прекратить только у 1,9% пациентов.

Общая частота нежелательных явлений при лечении диклофенаком обычно была несколько выше, чем при приеме плацебо, хотя разница общей частоты нежелательных реакций не всегда достигала статистической значимости. Частота тяжелых нежелательных реакций была сходной (4,6% и 4,5% в группах диклофенака и плацебо соответственно), как и частота нежелательных явлений со стороны ЦНС (6,4% и 7,2%), в то время как желудочно-кишечные нарушения чаще встречались при лечении диклофенаком (21,0% и 12,0%).

Безопасность длительной терапии диклофенаком изучалась в открытом исследовании, в котором 268 пациентов получали диклофенак в дозе 50-150 мг в течение до 2 лет [9]. Улучшение было отмечено у половины пациентов с ревматоидным артритом и двух третей пациентов с остеоартритом. Нежелательные явления возникали в основном в первые 3-6 месяцев после начала лечения и не зависели от дозы. Частота желудочно-кишечных симптомов составила 12%, а изменений со стороны ЦНС – 4%. Изменения лабораторных показателей отмечали редко. Признаков привыкания к ЛС или увеличения частоты или изменения характера нежелательных явлений не наблюдали. Из-за нежелательных реакций лечение прекратили всего 6% пациентов.

Наиболее высокой специфичностью в отношении ЦОГ-2 обладают коксибы, улучшенная желудочно-кишечная переносимость которых по сравнению с неселективными НПВС подтверждена в нескольких крупных исследованиях. В исследовании SUCCESS-I сравнивали эффективность и безопасность целекоксиба в дозах 100 и 200 мг два раза в день и диклофенака в дозе 50 мг два раза в день или напроксена в дозе 500 мг два раза в день в течение 12 недель у 13274 пациентов с остеоартритом. По эффективности целекоксиб был сопоставим с неселективными НПВС, но значительно реже вызывал серьезные осложнения со стороны верхних отделов желудочно-

кишечного тракта ($p=0,008$). Следует отметить, что их частота при лечении как целекоксибом, так и неселективными НПВС была низкой (0,1 и 0,8 на 100-человеко-лет соответственно) [9].

В сентябре 2004 года было прекращено применение рофекоксиба, так как в исследовании VIGOR при его использовании было отмечено увеличение риска развития инфаркта миокарда и инсульта [9]. В последующем сходные данные были получены при изучении других селективных ингибиторов ЦОГ-2, хотя и не во всех клинических исследованиях. В 2006 году были обобщены результаты 121 плацебоконтролируемого рандомизированного исследования различных селективных ингибиторов ЦОГ-2. В целом их применение ассоциировалось с увеличением риска инфаркта миокарда в 1,86 раза ($p=0,0003$).

Развитие указанных осложнений связывают с тем, что подавление ЦОГ-2 приводит к ингибированию синтеза простагландина эндотелием и склонности к тромбообразованию, а также способствует задержке натрия и воды, развитию отеков, обострения сердечной недостаточности и гипертензии, утрате защитных эффектов ЦОГ-2 в условиях инфаркта миокарда. В официальном заявлении Американской ассоциации сердца были сделаны следующие выводы: “Селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказывают нежелательное действие на сердечно-сосудистую систему, в том числе повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Вероятность нежелательных эффектов выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким сердечно-сосудистым риском. У таких пациентов селективные ЦОГ-2 следует применять только при отсутствии альтернативы.”

Диклофенак широко используется в лечении воспалительных заболеваний, а также болевого синдрома различного генеза. Действие диклофенака проявляется уменьшением продолжительности утренней скованности, уменьшением боли (в покое и при движении), снижением припухлости, отечности суставов, а также улучшением функциональной способности суставов, что способствует увеличению объема движений.

Диклофенак является ЛС выбора при большинстве ревматологических заболеваний, применяется для лечения воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний (артриты, артрозы и др.) [6].

Выраженное анальгезирующее действие диклофенака при умеренной и сильной боли, воспалительных процессах, возникающих после операций и травм, быстрое облегчение спонтанной боли и боли при движении, уменьшение воспалительного отека на месте раны сделали это ЛС одним из самых необходимых для лечения нарушений опорно-двигательного аппарата, которые встречаются в общей врачебной практике, ортопедии, травматологии, спортивной медицине и неврологии.

Диклофенак нашел широкое применение для купирования болевых синдромов в неврологической практике. Диклофенак показан для лечения острой боли в спине, при туннельных синдромах (синдром запястного канала, синдром кубитального канала и др.), при мигрени. Длительность применения и способ введения ЛС зависят от интенсивности болевого синдрома. При умеренных болевых синдромах, не ограничивающих двигательные возможности пациента, возможны аппликации на болевые участки (спазмированную мышцу) гелей и мазей, содержащих диклофенак, в течение 7-10 дней [10]. При интенсивной боли, существенно ограничивающей передвижение пациента в пределах помещения, применяются инъекционные пути введения диклофенака в течение 3-7 дней с переходом в дальнейшем на пероральные формы.

Способность устранять болевые ощущения и снижать выраженность кровопотери при первичной дисменорее позволили применять диклофенак в гинекологической практике. При первичной дисменорее суточную дозу подбирают индивидуально; обычно она составляет 50-150 мг. Начальная доза должна составлять 50-100 мг; при необходимости в течение нескольких менструальных циклов ее можно повысить до 150 мг/сут. Прием диклофенака следует начинать при появлении первых симптомов. В зависимости от динамики клинических симптомов лечение можно продолжать

в течение нескольких дней. Диклофенак может использоваться также при воспалительных заболеваниях малого таза, в том числе при аднекситах.

Таблетированные формы диклофенака выпускаются в различных дозировках. Дозу и способ введения ЛС для каждого пациента устанавливают индивидуально с учетом тяжести заболевания. Средняя рекомендуемая доза для взрослых — 50-100 мг/сут. Максимальная суточная доза диклофенака — 150 мг. Суточную дозу следует разделить на несколько разовых доз.

Побочные эффекты диклофенака, среди которых в первую очередь следует опасаться ulcerации слизистой желудочно-кишечного тракта, развиваются чаще у лиц с факторами риска. К факторам риска относятся: возраст старше 65 лет; язвенная болезнь в анамнезе; прием пищи, повышающей желудочную секрецию (острая, жирная, соленая пища); большие дозы или одновременный прием нескольких НПВС; сопутствующая терапия глюкокортикоидами; женский пол, так как обнаружена повышенная чувствительность женщин к данной группе ЛС; курение; прием алкоголя; наличие *Helicobacter pylori* [11].

В связи с этим лечение необходимо начинать с наименьшей рекомендуемой дозы, особенно в группах риска. У лиц, относящихся к группам риска, суточная доза диклофенака не должна превышать 100 мг, предпочтение следует отдавать короткоживущим лекарственным формам диклофенака и назначать его по 50 мг 2 раза в сутки. Диклофенак нужно принимать после еды. При длительном приеме ЛС следует воздержаться от употребления алкоголя, так как диклофенак, как и алкоголь, метаболизируется в печени. При появлении жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию, а при систематическом приеме диклофенака эту процедуру следует назначать каждые 4-6 месяцев, так как НПВС-гастропатии часто бывают бессимптомными. При необходимости могут быть назначены ингибиторы протонной помпы.

Таким образом, после внедрения диклофенака в клиническую практику прошло уже более 30 лет. За это время

появилось много новых НПВС. Это значительно расширило возможности оказания эффективной помощи пациентам, поскольку индивидуальная реакция на лечение весьма вариабельна. Однако диклофенак в этом лечебном арсенале занимает почётное место. Сочетание его высокой эффективности, хорошей переносимости и разнообразие лекарственных форм позволяют подобрать оптимальную терапию при широком круге болевых синдромов.

Опыт эффективного применения лекарственного средства Румакар (диклофенак натрия) в амбулаторной практике. Боль – наиболее частая причина обращений к неврологу в условиях амбулаторного приема, при этом одной из наиболее распространенных является боль в спине. В связи с высокой частотой данной патологии колоссальны как затраты на лечение такого рода пациентов, так и материальные потери, обусловленные временной утратой или ограничением трудоспособности. В качестве ЛС диклофенака нами был использован Румакар компании Фармакар, Палестина, который 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке Республики Беларусь.

Открытое клиническое исследование включало 32 пациента (25 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 24 до 76 лет, средний возраст пациентов составил 52 года. Из них 14 человек обратились за поликлинической помощью по причине люмбагии, 6 человек – цервикагии, 6 человек – торакагии, 5 человек с радикулопатией и 1 пациент с остеохондрозом. У 10 наблюдавшихся пациентов имелись сопутствующие заболевания, которые могли оказывать влияние на эффективность и переносимость НПВС. Это были артериальная гипертензия (6 человек), хронический калькулезный холецистит (2 человека), гастрит (2 человека). В качестве предшествующей и сопутствующей терапии использовались по показаниям другие ЛС с целью лечения сопутствующих заболеваний.

Целью проведенного исследования являлось оценить терапевтическую эффективность таблеток Румакар, влияние препарата на клиническую симптоматику при заболеваниях позвоночника, вы-

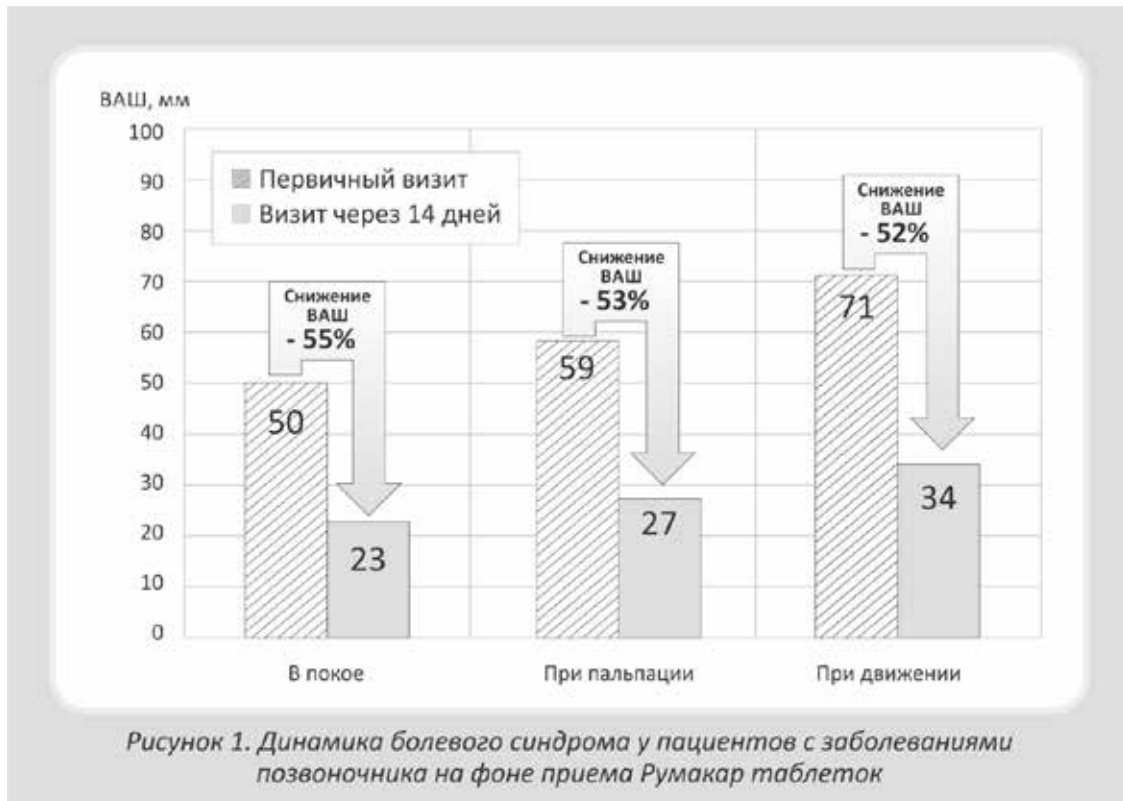
явить возможные побочные действия.

В исследование включались пациенты с заболеваниями позвоночника, имевшие выраженность болевого синдрома не менее 45 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). На момент назначения таблеток Румакар все наблюдавшиеся пациенты не принимали иных НПВС. Измерение выраженности болевого синдрома проводилось во время первичного визита. Пациентам с болевыми синдромами назначался Румакар по 1 таблетке (50 мг) 2-3 раза в день. После 7 дней регулярного приема таблеток Румакар в рекомендуемой дозировке в случае значительного уменьшения болевого синдрома пациенту разрешалось самостоятельно снизить его дозу до 1 таблетки в сутки, принимаемой перед периодом максимальной двигательной активности.

На период приема таблеток Румакар пациентам не рекомендовалось использовать физиотерапевтические процедуры, наружное применение НПВС, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов. Длительность приема таблеток Румакар, согласно протоколу исследования, составляла 2 недели, после чего оценку эффективности применения таблеток Румакар проводили по динамике следующих клинических показателей: боль в покое, боль при пальпации, боль при движении по ВАШ.

За период лечения у пациентов, принимавших таблетки Румакар, отмечался обезболивающий эффект, начиная с 3-х суток от начала приема ЛС. Значимое улучшение состояния позволило 53% пациентов через неделю от начала лечения снизить дозу ЛС до 50 мг в сутки. К концу 2-й недели количество таких пациентов увеличилось до 80%. Остальные 20% продолжали принимать Румакар в исходно назначенной дозе. При оценке эффективности лечения врачом и пациентом были получены положительные сходные результаты. Болевой синдром у пациентов по окончании исследования уменьшился в среднем в покое на 55%, при пальпации на 53% и при движении на 52% по ВАШ (рисунок 1).

Учитывая полученные данные, необходимо акцентировать внимание лечащих врачей на проблеме динамического лечения болевого синдрома и целесообразности коррекции дозы, а также об-



учению пациентов принципам купирования болевого синдрома – подбор дозы ЛС и длительность его приема должен быть индивидуальным с учетом эффективности и переносимости. Побочные эффекты в представленном исследовании были зарегистрированы у 2 пациентов: изжога у 1 пациента и тошнота у 1 пациента. Побочные эффекты были оценены как легкие и не потребовали отмены ЛС.

Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности таблеток Румакар, проявившейся достижением обезболивающего действия при хорошем профиле безопасности ЛС. Таким образом, высокая анальгетическая активность, сочетающаяся с хорошим профилем безопасности, позволяет рекомендовать таблетки Румакар для лечения болевых синдромов в практической деятельности врача-невролога.

Выводы и практические рекомендации.

Диклофенак – это эффективное ЛС из группы НПВС, хорошая переносимость и безопасность которого подтверждаются результатами многочисленных клинических исследований и 30-летним опытом применения в клинической практике. По эффективности диклофенак не уступает другим НПВС и селективным ингибито-

рам ЦОГ-2 или имеет определенные преимущества кардиобезопасности.

Основными нежелательными эффектами диклофенака являются желудочно-кишечные нарушения, однако риск серьезных осложнений невысок. С целью их профилактики следует учитывать наличие факторов риска (пожилой возраст, язва в анамнезе и т.п.) и индивидуально подбирать дозу ЛС. При необходимости могут быть использованы ингибиторы протонной помпы.

В лечебном арсенале врача Румакар (диклофенак натрия, таблетки) занимает достойное место. Сочетание высокой эффективности, хорошей переносимости и широкого спектра показаний для применения позволило ему стать одним из наиболее востребованных в терапевтической практике ЛС диклофенака.

SUMMARY

V.M.Podobed, A.V.Grintsevich
DICLOPHENAC IN THE MODERN
ANTI-INFLAMMATORY
AND ANALGETIC THERAPY

The relation between pain and inflammation is known since ancient times. Today the most widespread medical products for pain removal are the drugs having simul-

taneously anti-inflammatory and analgetic effects — nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Despite a wide spectrum of this type of medical products existing at present, as well as the creation of selective inhibitors of cyclooxygenase-2 during recent years, diclophenac sodium still remains a popular drug. The article presents the review of the clinical efficacy and application safety of diclophenac in anti-inflammatory and analgetic therapy, as well as provides the experience of Rhumacare drug application in the treatment of the pain syndrome in the out-patient practice.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclophenac, Rhumacare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ушкалова, Е. Лечение заболеваний костно-мышечной системы / Е. Ушкалова // Врач. — 2005. — №5. — С. 68-70.
2. Егоров, И.В. Рациональные подходы и современная терапия острого и хронического болевого синдрома: роль и место НПВС / И.В. Егоров, В.В. Цурко // Фарматека. — 2008. — №15. — С. 54-59.
3. Haslock, I. Diclofenac (voltarol) in the treatment of rheumatic diseases / Ian Haslock, Arthur Eade, Douglas Woolf // Conspectus of International Experience, Proceedings of an International Symposium. — Tangier, March 1978. — 146 p.
4. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. // J Pain Res. — 2014 Aug 12;7:455-63. doi: 10.2147/JPR.S67817.

eCollection 2014.

5. Олюнин, Ю.А. Вольтарен в современной фармакотерапии / Ю.А. Олюнин // Русский медицинский журнал. — 2007. — №8. — С. 657-662.
6. Данилов, А.Б. Диклофенак в лечении болевых синдромов / А.Б. Данилов // Лечащий врач. — 2009. — №5. — С. 58-63.
7. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. Treatment of rheumatoid arthritis by xinfeng capsule: an efficacy observation. — 2013 Dec;33(12):1599-602.
8. Болевой синдром при остеоартрозе: проблемы рациональной терапии / К.А. Лыткина [и др.] // Клиническая геронтология. — 2006. — №2. — С. 23-28.
9. Моисеев, С.В. Вольтарен (диклофенак натрия): новый взгляд на безопасность / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2008. — №17(1). — С. 80-84.
10. Данилов, А.Б. Когда предпочтительно применение топической формы диклофенака / А.Б. Данилов // Врач. — 2009. — №9. — С. 49-53.
11. Камчатov, П.Р. Острая боль в спине: выбор обезболивающего средства / П.Р. Камчатov // Фарматека. — 2008. — №20. — С. 63-67.

Адрес для корреспонденции:

220013, Республика Беларусь,
г. Минск, ул.П.Бровки, 3, корп. 3
Белорусская медицинская академия
последипломного образования,
кафедра клинической фармакологии
и терапии,
тел. раб.: 8 (017)265-20-27,
Подобед В.М.

Поступила 25.09.2014 г.

ФАРМАЦИЯ ЗА РУБЕЖОМ

В.В. Кугач, Е.С. Шабунин

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ МАРОККО

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В статье приводятся результаты анализа литературных и интернет-источников по оказанию медицинской и лекарственной помощи населению Марокко. В стране получила преимущественное развитие частная медицина. В Марокко с населением 33 млн. чел. функционирует более 120 больниц различного уровня, первую медицинскую помощь оказывают поликлиники и медицинские пункты. В сельской местности сохранила значение традиционная медицина. Получила развитие страховая медицина, реализуется социальная политика «Национальная инициатива социального развития». Страна участвует в различных медицинских программах, проводимых международными организациями и фондами. Результатом проводимой политики в области здравоохранения стало увеличение продолжительности жизни, снижение материнской и детской смертности. С 60-ых гг. XX ст. развивается фармацевтическая промышленность: 35 фармацевтических предприятий производят 3600 наименований лекарственных средств. На 70% потребности страны в лекарственных средствах удовлетворяются за счет собственного производства. Лекарственное обеспечение населения осуществляют более 14000 марокканских аптек. Их особенностями являются льготы по налогообложению после открытия и при невысоких доходах, привлечение к работе неспециалистов, отсутствие аптечного изготовления лекарственных средств, выставление их в витринах по алфавиту.

Ключевые слова: Марокко, медицинская помощь, здравоохранение, лекарственное средство, аптека.

ВВЕДЕНИЕ

Королевство Марокко – государство на северо-западе Африки. Отделено от Европы Гибралтарским проливом, который в самой узкой части имеет ширину 14 км [1]. На арабском языке страну называют Аль-Магриб. Входит в Союз Арабского Магриба (страны, расположенные к западу от Египта: Мавритания, Марокко, Алжир, Тунис, Ливия) и Лигу Арабских Государств, в составе которой – 22 страны [2, 3].

В 1956 году страна получила независимость от Франции. Марокко – конституционная монархия. С 1999 года страной правит король Мухаммед VI. Королевство состоит из 42 провинций и 18 городских префектур [4].

Население Марокко в течение XX века увеличилось почти в семь раз – с 4,6 млн. человек в 1900 году почти до 33 млн. в настоящее время. Прирост населения составляет в среднем 1,61% в год. 20% населения страны моложе 20 лет [4, 5]. Марокко –

аграрная страна, около 40% трудоспособного населения занято в сельском хозяйстве [4].

По классификации Всемирного банка, Марокко относится к странам с уровнем доходов ниже среднего (Республика Беларусь – выше среднего) [6]. Важными проблемами для экономики страны являются безработица (23%) и низкая грамотность населения: в соответствии с Докладом программы развития Организации Объединенных Наций (ООН) от 2009 года, уровень грамотности в Марокко составляет 55,6% (159 место среди 177 стран). Республика Беларусь по этому показателю находится на 7 месте (99,7%). В сельских районах Марокко уровень неграмотности женщин достигает 90% [7, 8].

Официальная валюта Марокко – марокканский дирхам. 1 доллар США = 8,26 марокканского дирхама [9].

Цель настоящего исследования – изучить особенности оказания медицинской и лекарственной помощи населению Марокко.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научной литературы и интернет-источников за период 2008 – 2014 гг. В работе использованы логико-теоретические методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медицинская помощь. Марокко затрачивает на здравоохранение 6,3% от ВВП (Республика Беларусь – 3,5%) [3]. Медицинскую помощь населению оказывают более 120 больниц различного уровня: национальные, с высоким качеством предоставляемых услуг, областные и региональные общего профиля, специализированные и местные больницы. На одно стационарное место приходится около 1150 пациентов. Первую медицинскую помощь населению Марокко оказывают государственные поликлиники и медицинские пункты. Скорая медицинская помощь взрослым и детям в серьезных, угрожающих жизни, состояниях оказывается бесплатно. Однако в стране чаще практикуются платные медицинские услуги – существует разветвленная сеть частных медицинских организаций, которые имеют не только необходимые оборудование и персонал, но и специализированный автотранспорт для доставки пациентов. Распространен платный вызов врача на дом. Стоимость оплаты медицинских услуг в ночное время выше. При этом квалифицированная медицинская помощь более доступна в крупных городах и специализированных медицинских пунктах при гостиницах, в которых в основном проживают иностранцы [10].

В Марокко сохранила свое значение традиционная (народная) медицина: в отдаленных сельских населенных пунктах, особенно горных, всегда найдется лекарь-травник, владеющий рецептами, которые передаются от поколения к поколению, готовый оказать нуждающимся помощь при различных заболеваниях: простуде, боли в горле, расстройствах со стороны желудочно-кишечного тракта, кожных болезнях, а также по родовспоможению [11].

В 2008 году в стране была введена единая карта медицинского обслуживания, которая позволила сократить разрыв в количестве и качестве оказываемых медицинских услуг в различных регионах.

Много внимания было уделено развитию системы медицинского страхования «Порядок медицинского обслуживания нуждающихся», услугами которой в настоящее время охвачено практически все население страны (против 60% в 2008 году). Только в 2008 году была реконструирована 21 больница, построено 11 новых, открыто более 200 медицинских пунктов по всей стране. В этом же году принята новая стратегия распределения лекарственных средств, предусматривающая дотации государства на лечение тяжелых и хронических заболеваний [1, 12].

Благодаря предпринимаемым в государстве мерам, направленным на повышение качества медицинского обслуживания населения, в том числе реализации проводимой королем социальной политики под названием «Национальная инициатива социального развития», страна добилась определенных успехов в развитии здравоохранения. Предполагаемая при рождении продолжительность жизни в 2012 году составила для мужчин 69 лет, для женщин – 73 года (в Беларуси – для мужчин 66,6 года, для женщин – 77,6 года) [3].

Достигнут значительный прогресс в снижении детской и материнской смертности. В период с 1990 по 2011 год показатель смертности детей в возрасте до 5 лет снизился на 60%, материнской смертности в период с 1990 по 2010 год – на 67%. В настоящее время в стране принят и реализуется план для ускорения прогресса в области охраны здоровья матери и ребенка. Данный план был разработан в рамках региональной инициативы по спасению жизни матерей и детей, провозглашенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Международным чрезвычайным детским фондом ООН (ЮНИСЕФ), фондом ООН в области народонаселения (ЮНФПА) и странами Восточного Средиземноморья. План охватывает 9 районов Марокко, удаленных и труднодоступных для оказания медицинской помощи, в которых проживает 66% населения. Планом предусмотрено оснащение больниц современным оборудованием, повышение квалификации медицинского персонала и улучшение процесса транспортировки женщин в лечебные учреждения [13].

Марокко участвует и в других программах, которые позволяют совершенствовать систему здравоохранения в стране: меди-

цинские проекты Европейского инвестиционного банка [14]; программа правительства Марокко по борьбе с трахомой [1]; стратегия Министерства здравоохранения по обучению молодых специалистов «методом насыщения» в целях создания базы квалифицированных кадров, прежде всего руководителей [15]; исследовательская программа «Мобильное здравоохранение» Глобальной обсерватории по электронному здравоохранению ВОЗ [6].

Фармацевтическое производство и инвестиции. Начало развития фармацевтической промышленности Марокко относится к 60-м гг. XX столетия [1]. Недавно фармацевтическая отрасль наряду с автомобильной, космической и аграрной, была включена в Национальную программу развития приоритетных отраслей промышленности государства. Ежегодные инвестиции в производство лекарственных средств в Марокко составляют 40 млн. долларов США [16].

Сегодня в фармацевтической отрасли занято 20000 человек. Производство лекарственных средств в Марокко осуществляют 35 предприятий. Благодаря благоприятному инвестиционному климату, ведущие мировые производители фармацевтической продукции являются владельцами и совладельцами предприятий на территории Марокко: Новартис, Пфайзер, Мерк, Джонсон и Джонсон и др. Всего в стране производится около 3600 наименований лекарственных средств. Часть этой продукции экспортируется в Европу, страны Азии и Африки. На 70% нужды населения страны в лекарственных средствах удовлетворяются за счет собственного производства. Из-за рубежа ввозятся лекарственные средства для лечения онкологических, психиатрических, кардиологических заболеваний, производство которых требует больших капиталовложений [1]. Увеличиваются поставки на марокканский рынок лекарственных средств из Индии и Китая – за 10 лет их присутствие увеличилось вдвое [17]. Заключено соглашение об импорте лекарственных средств из России [18].

Растет и экспорт марокканской фармацевтической продукции, основными рынками сбыта которой являются страны южнее Сахары. Так, за 9 месяцев 2013 года было экспортировано лекарственных средств марокканского производства на сумму свыше 80 млн. долларов США, что

больше на 12% по сравнению с аналогичным периодом 2012 года. Экспортируются главным образом антибиотики, болеутоляющие и противовоспалительные средства [16].

Цены на лекарственные средства регулируются государством. Процесс пересмотра цены отечественных лекарственных средств очень трудоемок и длителен: необходимо представить веские основания, чтобы регуляторные органы согласились с повышением цены. Процесс занимает от 1 года до 2 лет [1].

Цены на импортируемые лекарственные средства изменяются автоматически при изменении цен на сырье или налогового законодательства. Импортные лекарственные средства не облагаются ввозными таможенными пошлинами, однако облагаются налогами на импорт (12%) и на добавленную стоимость (7%) [1].

Несмотря на использование импортного сырья в производстве фармацевтической продукции, в связи с дешевизной рабочей силы и благодаря жесткой позиции властей цены на лекарственные средства марокканского производства на 30% ниже, чем, например, французского [1].

Потребление лекарственных средств в Марокко ниже, чем в соседних Тунисе и Алжире. Это связано с невысокой покупательской способностью населения [1]. В 2000 году потребление лекарственных средств составляло всего 18 долларов США на человека в год. При этом на рубеже тысячелетий фармацевтический рынок Марокко прирастал на 10% в год [19]. Введение системы обязательного медицинского страхования повысило спрос на лекарственные средства и способствовало дальнейшему росту фармацевтического рынка [1]. Возросла потребность в лекарственных средствах для лечения хронических заболеваний, что связано с изменением стиля и характера питания, образа жизни, возрастанием ее продолжительности, увеличением количества хронических пациентов [17]. По прогнозу консалтинговой компании Deloitte, рост потребления лекарственных средств и медицинских услуг в странах Африки, Ближнего Востока и Латинской Америки в ближайшие три года (2015–2017) станет главной тенденцией мирового фармацевтического рынка и рынка медицинских услуг. Прирост составит около 10% в год [20].

Зарубежные компании инвестируют не только в марокканское фармацевтическое производство, но и в логистику. Так, французская компания Санофи в 2013 году построила в Марокко крупнейший логистический центр площадью 12000 кв.м, потратив на проект 20 млн.евро. Центр может обрабатывать 14500 паллет и будет поставлять 1300 наименований лекарственных средств производства Санофи в Марокко и другие африканские страны, расположенные южнее Сахары [21].

Марокканские аптеки. В Марокко много аптек – около 14000. Большинство из них частные [10]. Для открытия аптеки необходимо получить лицензию, которая может быть выдана специалисту с высшим фармацевтическим образованием. Один фармацевт имеет право открыть только одну аптеку, за исключением населенных пунктов сельской местности, где у фармацевта может быть и больше аптек при условии, что расстояние до ближайшей аптеки составляет не менее 20 км [22].

В течение 5-и лет после открытия аптека освобождается от налога на патент и в течение 3-х лет – от минимального налога. Если годовой доход аптеки не превышает 3000 евро, аптека освобождается от налога на прибыль. Если годовой доход аптеки превышает 3000 евро, то она уплачивает налог на прибыль по ставке 0,5%. При этом не облагаются налогом все затраты, будь то приобретение нового торгового оборудования, электрочайник или проживание владельца аптеки в гостинице во время отпуска [23].

В Марокко подготовку специалистов с высшим фармацевтическим образованием осуществляют четыре медицинских университета. Продолжительность обучения составляет 6 лет. Многие марокканцы получают фармацевтическое образование за рубежом. Специалистов со средним фармацевтическим образованием в Марокко не готовят. При необходимости в аптеке может работать выпускник школы, которого обучает сам владелец аптеки [22].

Марокканские фармацевты оказывают все больше консультативных услуг населению. Посещение врача обойдется марокканскому жителю в 15–20 долларов США, вызов врача на дом – в 65, а консультация специалиста аптеки будет предоставлена бесплатно. Поэтому посетители в аптеке есть всегда [10, 24].

Минимальная площадь аптеки – 24 кв.м (в Республике Беларусь для аптек 4 и 5 категории – 15 кв.м) Обязательным является наличие торгового зала, рабочего кабинета владельца, санузла с раковиной для мытья рук, холодильника для хранения термолабильных лекарственных средств. В южных районах страны в аптеке должен быть кондиционер. Производственных аптек в стране нет, население полностью обеспечивается готовыми лекарственными средствами [22]. Большинство лекарственных средств отпускается по рецепту врача. Когда необходима экстренная помощь, пациенту могут и без рецепта врача отпустить обезболивающее или антибиотик, обязательно порекомендовав проконсультироваться с врачом [10].

Узнать аптеку можно по зеленому кресту и (или) полумесяцу и вывеске, которая может быть не только на арабском и французском, но и на русском языке [25, 26]. При этом крест располагается не только на уровне вывески над дверью, но если здание высокое, то и на уровне пятого этажа, чтобы было видно издалека [26].

Большинство аптек работают в будние дни с 9.00 до 13.00 и после перерыва на обед с 16.00 до 20.00. Суббота – короткий день, аптеки открыты до 13.00, воскресенье – выходной. При этом есть аптеки, которые работают круглосуточно. Список дежурных аптек устанавливается местными органами власти по согласованию с фармацевтическими ассоциациями и вывешивается на входной двери каждой аптеки. Все крупные городские аптеки для реализации лекарственных средств в ночное время имеют специальные окошки [22, 23].

Аптеки не создают у себя больших запасов лекарственных средств, так как их поставки в аптеку осуществляются ежедневно, по первому требованию, даже если есть необходимость всего в одной упаковке [22].

Лекарственные средства в витринах марокканских аптек выставляются не по фармакотерапевтическим группам, а по алфавиту – так в достаточно богатом ассортименте проще ориентироваться работнику без фармацевтического образования [22].

В отличие от Республики Беларусь, цены на лекарственные средства одинаковы во всех аптеках и печатаются на упаковках типографским способом. Розничная наценка составляет 30% [10].

Если в Марокко меняются нормативно-правовые требования к аптекам, они распространяются только на вновь открываемые аптеки [22].

В традиционных марокканских аптеках продаются предметы парфюмерии (духи, красители для волос), знаменитое масло для волос из агранового дерева и специи [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Королевство Марокко добилось значительных успехов в оказании медицинской помощи населению благодаря созданию сетей больниц, поликлиник и медицинских пунктов, внедрению страховой медицины, участию в международных медицинских проектах и программах. Это привело к увеличению продолжительности жизни, снижению детской и материнской смертности. Большее развитие в стране получила частная медицина. Квалифицированная медицинская помощь более доступна жителям крупных городов, в труднодоступных населенных пунктах широко распространена народная медицина.

Благодаря вниманию со стороны правительства и иностранным инвестициям, в Марокко развита фармацевтическая промышленность: 35 предприятий производят 3600 наименований лекарственных средств, потребности страны в лекарственных средствах на 70% обеспечиваются собственным производством. С конца XX века фармацевтический рынок Марокко растет на 10% в год. В стране функционирует 14000 аптек, владельцами которых могут быть только специалисты с высшим фармацевтическим образованием. Как и в других странах мира, марокканские фармацевты оказывают консультативные услуги населению. Особенности марокканских аптек являются льготы по налогообложению после открытия и при невысоких доходах, привлечение к работе неспециалистов, отсутствие аптечного изготовления лекарственных средств, выставление их в витринах по алфавиту.

SUMMARY

V.V. Kuhach, E.S. Shabunin
SOME ASPECTS OF MEDICAL CARE
AND DRUG ASSISTANCE TO THE
POPULATION OF MOROCCO
The results of literature and internet data

analysis on providing health care and drug assistance to the population of Morocco are given in the article. Private medicine has been predominantly developed in the country. In Morocco with the population more than 33 million more than 120 hospitals of different levels are functioning, primary medical care is given by polyclinics and medical centers. Traditional medicine has preserved its value in the countryside. Insurance medicine has been developed; social policy "National Initiative for Social Development" is put into practice. The country participates in various medical programs, held by international organizations and funds. Improvement in longevity, reduction of maternal and child mortality have resulted due to pursued policy in the field of health service. Pharmaceutical industry has been developing since 1960s of the 20th century: 35 pharmaceutical enterprises manufacture 3600 herbal remedies. The needs of the country in remedies are satisfied by 70% due to its own manufacture. More than 14000 of Morocco chemists' shops pursue drug coverage for the population. Tax benefits after foundation of chemists' shop with the incomes being low, employing laymen, lack of pharmacy manufacture, exhibition of them in the alphabetical order are peculiar to them.

Key words: Morocco, medical care, health service, herbal remedy, chemist's shop.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деловая Марокко / Г.Н. Вачнадзе [и др.]. – М., ПолпредСправочники. – 2009. – 196 с.
2. Магриб // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>. – Дата доступа: 17.05.2014.
3. Лига Арабских Государств // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://geo.1september.ru/article.php?ID=200800806>. – Дата доступа 17.05.2014.
4. Марокко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.my-article.net/get/>. – Дата доступа: 17.05.2014.
5. Марокко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/countries/mar/ru/>. – Дата доступа: 14.05.2014.
6. Мобильное здравоохранение. Новые горизонты здравоохранения через технологии мобильной связи: Доклад о результатах второго глобального обследования в

области электронного здравоохранения. – ВОЗ, 2013. – 104 с.

7. Список стран по уровню грамотности // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>. – Дата доступа 19.05.2014.

8. Женское образование в Марокко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vasi.net/community>. – Дата доступа 17.05.2014.

9. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.calc.ru/kurs-MAD-USD.html>. – Дата доступа: 17.05.2014.

10. Марокко – хорошая медицина // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://peopleandcountries.com/article-623-1.html>. – Дата доступа: 14.05.2014.

11. Традиционная медицина Марокко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://magrib-crafts.livejournal.com/>. – Дата доступа: 14.05.2014.

12. Страховка в Марокко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.insure.travel/> – Дата доступа: 14.05.2014.

13. В Марокко сделан важный шаг в области охраны здоровья матери и ребенка // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/features/2014/morocco-maternal-health/ru/>. – Дата доступа: 13.05.2014.

14. Отчет Европейской министерской конференции ВОЗ по системам здравоохранения: Системы здравоохранения–здоровье–благополучие. – Таллинн, 2008. – 91 с.

15. Первичная медико-санитарная помощь сегодня актуальнее, чем когда-либо: Доклад о состоянии здоровья в мире. – ВОЗ, 2008. – 152 с.

16. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ved.gov.ru>, 29 октября 2013 №950664. – Дата доступа: 17.05.2014.

17. Дугин, И. Западный стиль жизни стимулирует рост фармрынка Африканского региона / И. Дугин // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pharmvestnik.ru/>. – Дата доступа 17.05.2014.

18. BIOCAD подписало соглашение о поставке лекарств в Марокко и Синга-

пур // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gmpnews.ru/>. – Дата доступа 17.05.2014.

19. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.africana.ru/news/2000/08/08_Morocco.htm. – Дата доступа 14.05.2014.

20. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.vademic.ru>. – Дата доступа: 13.05.2014.

21. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.logistic.ru>. – Дата доступа: 13.05.2014.

22. Ерофеева, Н. На сказочном Востоке / Н. Ерофеева // Российские аптеки. – 2012, №3. – С. 56-59.

23. Костюк, О. Домохозяйка в Марокко – пережиток прошлого / О. Костюк // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.bigness.ru/articles/2012-03-21/morocco/133825/>. – Дата доступа 19.05.2014.

24. Роды в Марокко: такое популярное кесарево // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://navimann.livejournal.com/363923.html>. – Дата доступа: 17.05.2014.

25. Аптеки в Марокко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://survival.ru.org/news/marokko/3651>. – Дата доступа 13.05.2014.

26. Марокко // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://iil.su/morocco/pouabr-2008.html>. – Дата доступа 12.06.2014.

27. Что купить в Марокко? // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://discountur.ru>. – Дата доступа 12.06.2014.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
деканат фармацевтического факультета,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-34,
Кугач В.В.

Поступила 07.07.2014 г.

В журнале Вестник фармации №2 (64) за 2014 г. по техническим причинам были допущены опечатки. Следует читать:

Номер страницы	Старая редакция	Новая редакция
С.3, оглавление	С.Б. Сеткина, О.М. Хишова, Л.В. Зубкевич, А.В. Каплин, Е.В. Каплина ВЛИЯНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ	С.Б. Сеткина, О.М. Хишова, Л.В. Зубкевич, А.В. Каплин, Е.В. Каплина СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ, СОДЕРЖАЩИХ КЛОПИДОГРЕЛЯ БИСУЛЬФАТ

С. 68, таблица 1 (Ю.Н. Жук, С.А. Васюк **СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА В ТАБЛЕТКАХ**)

Таблица 1 – Показатели линейной зависимости

Уравнение линейной регрессии	$Y_i = bX_i + a$
Коэффициент корреляции, r	0,9999
Свободный член регрессионной прямой, $a \pm (S_a)$	$-2,018 \pm (0,5435)$
Тангенс угла наклона регрессионной прямой, $b \pm (S_b)$	$1,018 \pm (0,005400)$
Остаточное стандартное отклонение, S_0	0,1702

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Вестник фармации» является рецензируемым изданием, включенным в утвержденный Высшей аттестационной комиссией Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по фармацевтической отрасли науки. Журнал печатает полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения, рекомендации практическим работникам аптек.

Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала.

Научные статьи аспирантов последнего года обучения при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди. Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации статей аспирантов, докторантов, соискателей.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.).

Полноразмерная статья должна состоять из следующих разделов:

- *Название статьи*, которое должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

- *Аннотация* на русском языке (100-150 слов), которая должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

- *Ключевые слова*.

- *Введение*, в котором должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Содержание введения должно быть понятным также и неспециалистам в соответствующей области.

- *Материалы и методы*, где приводится описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещается содержание исследований, проведенных автором.

- *Результаты и обсуждение*. Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

- *Заключение*, в котором в сжатом виде должны быть сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, возможностей применения, четко сформулированы выводы.

- *Аннотация* на английском языке, содержащая фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название, ключевые слова.

- *Литература*. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

На отдельной странице следует указать:

- фамилии и инициалы всех авторов, их место работы, занимаемые должности;
- почтовый, электронный адрес и телефон того автора, с кем следует вести редакционную переписку;
- контактную информацию (почтовый, электронный адрес и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Статьи принимаются только с визой руководителя и при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

В статье должна использоваться система единиц СИ. Желательно использовать общепринятые сокращения.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных в других изданиях, не допускается.

Правила оформления статьи для публикации в журнале «Вестник фармации»:

1. Материалы в редакцию представляются на бумажном носителе в 2-х экземплярах и в электронном виде. Текст должен быть набран в Microsoft Word.

2. Формат страниц А4. Поля по периметру 20 мм. Страницы не нумеруются.

3. Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

4. Таблицы и рисунки должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Размер таблицы, по возможности, не должен превышать одной страницы. Рисунки и подписи на них должны быть четкими и хорошо читаемыми (шрифт Times New Roman, 10-12 пт.). На рисунках и диаграммах запрещается использовать жирный шрифт и курсив.

5. Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок в тексте должны быть написаны внутри квадратных скобок (например, [1]).

6. Статья оформляется следующим образом:

- Инициалы, фамилии авторов - шрифт Times New Roman, 11 пт, жирный;
- название статьи – шрифт Times New Roman, 12 пт, жирный, прописными буквами;
- учреждение - шрифт Times New Roman, 12 пт;
- названия разделов статьи - шрифт Times New Roman, 12 пт, прописными буквами, курсив, по центру строки;
- текст статьи - шрифт Times New Roman, 12 пт;
- межстрочный интервал – одинарный;
- красная строка – 1,25 см.

Пример оформления таблицы:

Таблица 1 – Технологические свойства таблеточных смесей

Примечание: * -

Пример оформления рисунка:



Рисунок 1 – Влияние давления прессования на распадаемость таблеток

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

ПРИ НАРУШЕНИИ УКАЗАННЫХ ПРАВИЛ СТАТЬИ НЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ.

РЕДАКЦИЯ НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ
ЗА СОДЕРЖАНИЕ РЕКЛАМНЫХ МАТЕРИАЛОВ.

Вниманию рекламодателей!

В соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 июля 2013 г. №63 «О некоторых мерах по реализации статей 15 и 15¹ Закона Республики Беларусь от 10 мая 2007 года «О рекламе» и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь» ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Перечень специализированных печатных изданий, в которых осуществляется размещение (распространение) рекламы лекарственных средств, методов оказания медицинской помощи, работ и (или) услуг, составляющих медицинскую деятельность, изделий медицинского назначения и медицинской техники без согласования с Министерством здравоохранения Республики Беларусь, а также рекламы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, потребителями которой являются исключительно медицинские или фармацевтические работники, не содержащей рекомендации о необходимости ознакомления с инструкцией по медицинскому применению и (или) консультации с врачом.

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал «Вестник фармации» включен в Российский индекс научного цитирования. Ознакомиться с материалами журнала можно на сайте Научной электронной библиотеки по адресу www.elibrary.ru.

«ВЕСТНИК ФАРМАЦИИ», 3 (65) 2014

Регистрационный номер: 112
Подписные индексы: для организаций – 001402
для индивидуальных подписчиков – 00140

Витебский государственный медицинский университет
210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, тел. (8-0212) 60-14-08
admin@vgmu.vitebsk.by
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013

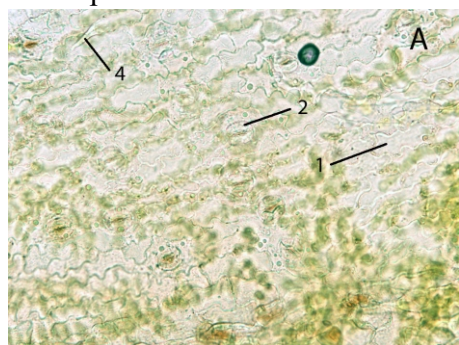
Секретарь Е.В. Игнатьева
Компьютерная верстка и дизайн Г.Н. Котович, О.А. Сушко
Корректор В.А. Стадник

Подписано в печать: 29.09.2014. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл. печ. листов 12,3
Уч.-изд. л. 8,8. Тираж 120. Заказ № 912.

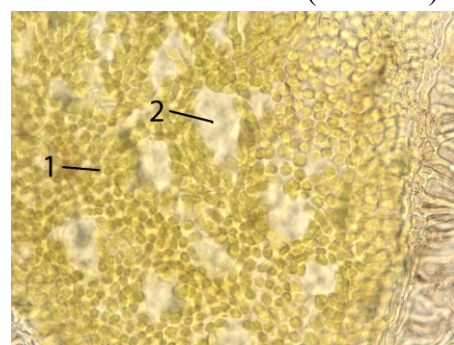
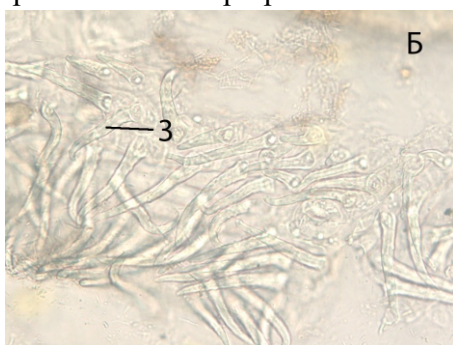
Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. Тел. (8-0212) 60-14-52

При использовании материалов журнала
ссылка на «Вестник фармации» обязательна

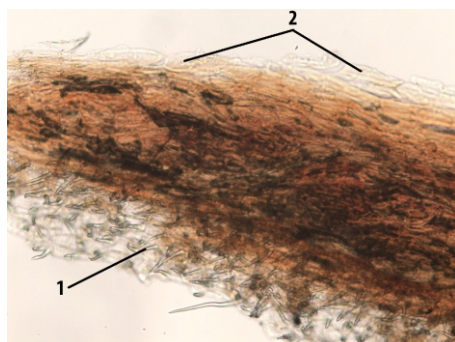
Рисунки к статье О.А. Веремчук, Д.В. Моисеева «Макро- и микроскопические признаки побегов вереска обыкновенного и их проявляемость при различной степени измельченности» (С. 49-53)



1 – клетки эпидермы; 2 – устьица; 3 – простой одноклеточный крючковидный волосок; 4 – простой одноклеточный остроконусовидный волосок
Рисунок 1 – Препарат с поверхности листа вереска обыкновенного



1 – клетки паренхимы; 2 – межклетники
Рисунок 2 – Аэренхима листа вереска обыкновенного



1 – клетки эпидермы; 2 – простой одноклеточный остроконусовидный волосок
Рисунок 3 – Препарат с поверхности стебля вереска обыкновенного

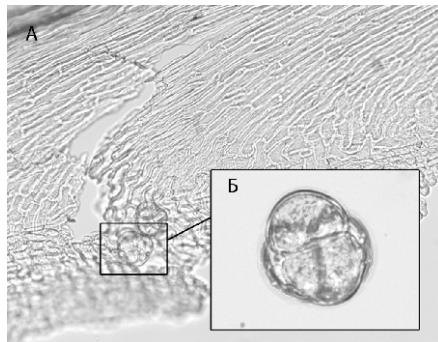
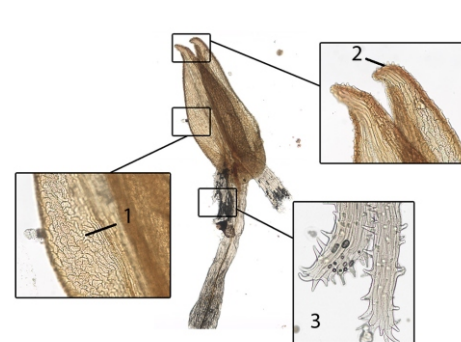


Рисунок 4 – Лепесток вереска обыкновенного (А) и пыльцевое зерно (Б)



1 – клетки эпидермы пыльника; 2 – сосочковидные выросты на клетках рожковидных придатков; 3 – выросты на тычиночной нити
Рисунок 5 – Тычинка вереска обыкновенного

Рисунки к статье Е.А. Рубан, М.В. Халавка, И.В. Ковалевской, Д.С. Пуляева «Обоснование способа введения действующих веществ в состав мази «Глитацид» (С. 54-56)

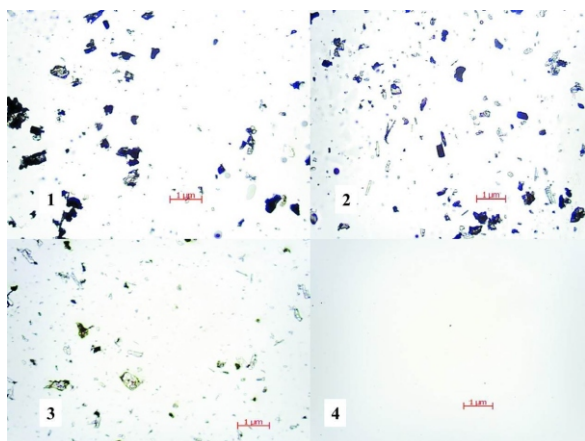


Рисунок 1 – Суспензии нитазола в различных растворителях

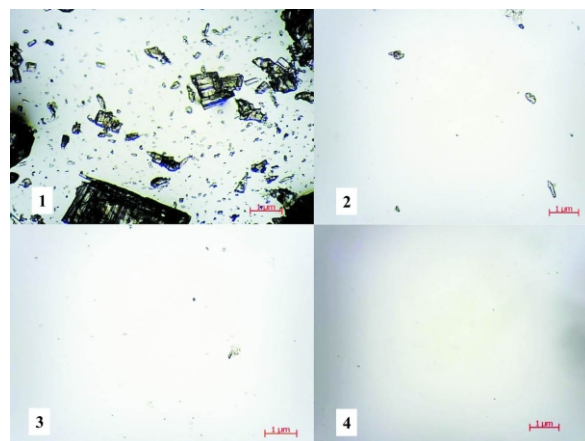


Рисунок 2 – Суспензии анестезина в различных растворителях

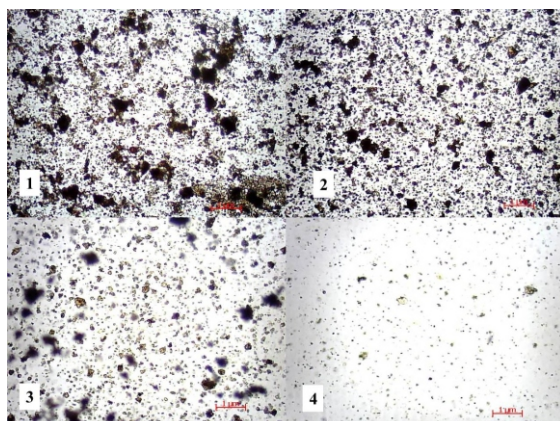


Рисунок 3 – Суспензии сухого экстракта корня солодки в различных растворителях

Нозакар

Если нос не дышит!

- Удобный флакон
- Действует через несколько минут
- Восстанавливает носовое дыхание на 12 часов



Нозакар. Лекарственное средство. Рекомендуем ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению и проконсультироваться с врачом. Имеются медицинские противопоказания и побочные реакции. Рекомендуемая продолжительность применения - не более 5 суток. Возраст применения Нозакар с 6 лет, Нозакар беби с 3 до 6 лет. Производитель Фармакар Инт.Ко./Фармакар ПЛС, Палестина. Информация носит рекламный характер.