

З М І С Т

НООФАРМАЦІЯ

Загорій Г.В., Трохимчук В.В., Григорук Ю.М., Балінська М.В. Ексклюзивний аналіз реімбурсаційних витрат щодо захворюваності та використання додаткових благодійних надходжень для окремих кластерних угруповань на соціально-орієнтовані заходи 3

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК В УКРАЇНІ

Федяк І.О., Семенів Д.В. Дослідження динаміки фармацевтичного ринку в Україні інтерферонів-альфа, які рекомендовано для етіотропної терапії хворих на вірусні гепатити. 12

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Волох Д.С., Довжук В.В., Гребельник А.І. Використання нестероїдних протизапальних препаратів, що містять німесулід у різних лікарських формах, їхня ефективність та економічність при лікуванні ревматоїдного артриту. 19

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Шкляєв С.А. Аналіз ризиків у визначенні репрезентативного лікарського засобу при формуванні огляду якості продукції на фармацевтичному підприємстві. 26

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалов В.В. (мол.), Лінський І.В. Судова фармація: вивчення схильності до адитивних розладів здоров'я у наркопацієнтів з девіантною поведінкою 30

Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Васіна Ю.В., Зброжек С.І., Омельченко В.О.

Доказова і судова фармація: чинники, ризики і наслідки немедичного вживання психоактивних речовин 35

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Оліфірова Т.Ф., Давтян Л.Л. Технологічні основи створення крему для лікування ранового процесу 41

Поліщук Ю.П., Давтян Л.Л., Лакатош В.М. Вивчення сперміцидної активності гелю для гінекології 45

Домар Н.А., Бондарев Є.В., Штриголь С.Ю., Пімінов О.Ф. Вплив фрігопротекторів на стан видільної функції нирок мишей після гострого загального охолодження. . . . 49

Боднарчук О.В., Куцик Р.В., Мельник М.В., Стецьків А.О., Дмитрів А.М., Калін Т.І. Проти-стафілококова активність четвертинних солей циклопента[с]хінолінію і їхніх стирилів 56

Білай І.М., Михайлюк Є.О. Дослідження гепатопротекторної активності похідних 1,2,4-тріазолу 61

<i>Мельник М.В., Попадюк О.Я., Геник С.М., Мельник Д.О.</i> Дослідження впливу співвідношення компонентів лікарських плівкоц на їхню здатність до набрякання.	66
<i>Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В.</i> Вивчення біологічно активних речовин надземної частини шовковиці білої (<i>Morus alba L.</i>) та шовковиці чорної (<i>Morus nigra L.</i>).	72
<i>Зінченко І.Г., Кисличенко В.С.</i> Вивчення жирокислотного складу трави, листя та коренів тифону.	79
<i>Джан Т.В., Коновалова О.Ю., Клименко С.В., Бухтіарова Т.А., Ядловський О.Є.</i> Дослідження впливу на кров плодів хеномелесу (<i>Chaenomeles lindl.</i>) різних видів	83
<i>Рибак Л.М.</i> Порівняльне дослідження кількісного вмісту елагової та галової кислот у сировині деяких видів роду герань (<i>Geranium L.</i>) методом високоефективної рідинної хроматографії	88
<i>Ковальський О.В., Коновалова О.Ю., Клименко С.В.</i> Дослідження нагромадження дубильних речовин у листі кизилу	93
<i>Гергель С.М., Коновалова О.Ю., Джан Т.В., Васюк Є.А.</i> Дослідження вмісту вуглеводів у плодах маслинки багатоквіткової (<i>Elaeagnus multiflora L.</i>) та маслинки вузьколистої (<i>Elaeagnus angustifolia L.</i>)	96
<i>Марчишин С.М., Гарник М.С.</i> Дослідження ліпофільної фракції трави розхідника звичайного (<i>Glechoma Hederacea L.</i>)	99
Уточнення	104

До відома авторів!
Адреса редакції:

03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.
Тел./факс (+38044) 536-13-37.

Свідоцтво про реєстрацію КВ 16485-4957ПР від 24.03.2010 р.
Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України.

З а с н о в н и к и: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 6, листопад-грудень, 2011. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40.

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 29.07.2010 р., протокол № 7.

Головний редактор О.О.Цуркан.
Редактор Т.К.Семенюк. Коректор О.М.Романенко.
Технічний редактор Т.А. Тромса. Верстка І.В. Медвідь.

Здано до набору 01.03.2012 р. Підписано до друку 16.03.2012 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 200. Зам. №10526.

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект перемоги, 62. м. Чернігів, 14000.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. 536-13-37.
Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»: <http://www.pharmjournal.info>

УДК 615.12:658.3:614.1:313.1:616-36.866

Г.В.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, доцент, В.В.ТРОХИМЧУК, канд. фармац. наук,
Ю.М.ГРИГОРУК, М.В.БАЛИНСЬКА, провізори-викладачі

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шурика,
Закрите акціонерне товариство «Фармацевтична фірма «Дарниця»

ЕКСКЛЮЗИВНИЙ АНАЛІЗ РЕІМБУРСАЦІЙНИХ ВИТРАТ ЩОДО ЗАХВОРЮВАНОСТІ ТА ВИКОРИСТАННЯ ДОДАТКОВИХ БЛАГОДІЙНИХ НАДХОДЖЕНЬ ДЛЯ ОКРЕМИХ КЛАСТЕРНИХ УГРУПОВАНЬ НА СОЦІАЛЬНО-ОРІЄНТОВАНІ ЗАХОДИ

Ключові слова: захворюваність, реімбурсаційні витрати, благодійна допомога, ноофармація, актуарність, реінжиніринг, антиейджинг

Постановка проблеми у загальному вигляді та зв'язок її з важливими науковими або практичними завданнями

Наукові дослідження щодо структури рівня захворюваності як населення України, так і окремих кластерних угруповань персоналу підприємств промислової фармації аптечних працівників здебільшого базувалися на підставі респондування. Разом з тим, за розпорошеністю даних, таких методів опитування (респондування), майже не можливо було в сукупності встановити узагальнені дані та визначити закономірності й тенденції, за окремими підсумковими критеріями ознак, які характеризують об'єкт дослідження, а саме: чи є опитуваний штатним працівником; чи працює на повну штатну посаду; є сумісником внутрішнім чи зовнішнім; яка штатна чисельність, на підприємстві, аптеці або чисельність фізичних осіб. Таким

чином, досліднику важко визначити й узагальнити базові показники середньо-облікової й нормативної (штатної чисельності), середньорічної; середньостатистичної чисельності. Якщо й внести такі питання в анкету опитування, то відповісти без попередніх складних розрахунків чисельності практично неможливо. Отже, такі статистично наближені показники не задовольняли багатьох дослідників. Вони наполягали на тому, що вищенаведені показники неможливо застосувати при визначенні об'єктивних даних у разі розрахунків щодо реімбурсаційних витрат та заробітної плати на 1 працівника та й якого працівника: статистичного, нормативного, штатного, фізичного, фактично працюючого т.ін. [3; 6; 8; 12]

Тому більшість авторів визнають дані, отримані на підставі аналізу автентичних лікарняних листків. Такий метод дослідження занадто складний і малодоступний за відомих причин, але його результати абсолютно валідні. Саме тому, як зазначено, не знайдено літературних даних щодо розгляду таких проблем у взаємозв'язку з реімбурсаційними витратами з фондів соціального страхування (ФСС), пов'язаних з тимчасовою втратою працездатності (ТВП) через захворюваність [1; 3; 4; 10].

Методи дослідження

Форматним методом структурно-статистичного аналізу основних оцінних критеріїв становлять показники, зі стовідсотковим ступенем довіри, тобто фактичні реімбурсаційні витрати (повернення коштів), встановлених видів соціальної допомоги та коштів, які надійшли й витрачені за каналами нецільової (цільової) благодійної допомоги. Модельним (типовим) звітньо-аналітичним і методичним чинником є фор-

ма-4 фонду соціального страхування захворюваності з тимчасовою втратою працездатності (у Ф-4 ФСС з ТВП), яка складається на підставі аналізу автентичних лікарняних листків. А у подальшому такі розрахункові витрати можна здійснювати через персоніфікований медичний електронний паспорт [7; 9].

Виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячено дану статтю

Реінжиніринг та антиейджинг-процеси новітньої філософії в ноофармації з емерджентних позицій вимагає сучасного підходу в розв'язанні проблем на шляху до єдиної мети, а саме – прискореного розвитку фармації на користь населення України.

Розв'язання таких проблем, у першу чергу, залежить від працівників, ефективність яких безпосередньо взаємопов'язана з умовами праці, станом їх здоров'я, іншими мотиваційними чинниками, у тому числі й належною оплатою їх праці. ТВП, пов'язана із захворюваністю – це найзначніший фактор, який є індикатором умов праці на підприємстві, що впливає на економічну складову й фінансову життєздатність підприємства [2; 12; 13].

Основний матеріал з обґрунтування наукових даних

Проводячи порівняльний аналіз ексклюзивних (інклюзивних) показників ТВП через захворюваність у порівнянні з іншим контингентом працівників, ми для контрасту нами обрали абсолютно різні за фахом, специфікою, освітнім рівнем кластерні групи, а саме персонал підприємства промислової фармації та співпрацівників вищого навчального закладу [13].

Базовим показником для визначення частоти випадків та днів непрацездатності становили, як зазначалося, автентичні оригінали лікарняних листків захворюваності з ТВП. У даному фрагменті дослідження об'єктом поглибленого аналізу захворюваності з ТВП в абсолютних показниках числових значень величини були реальні дні втрати працездатності персоналу ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» та співпрацівників НМАПО імені П.Л.Шупика за 2010–2011 рр. Такі дані оброблені за методами суцільної вибірки за основними принципами системного аналізу.

АктUARні розрахунки з реімбурсації витрат за коштатами ФСС з ТВП та компенсація (повернення) виплат встановлених видів допомоги й коштів благодійної допомоги проведено на підставі фактичних показників фонду заробітної плати та інших нормативних (обов'язкових) виплат, на які нараховані страхові внески.

На першому етапі дослідження проведено аналіз параметричних показників захворюваності з ТВП у днях та випадках серед працівників ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за 2010 – 2011 рр. (табл. 1). Для отримання порівняльних характеристик розглянуто показники захворюваності з ТВП, з їх динамікою та закономірністю в межах I півріччя 2010 р. у порівнянні з таким 2011 р., I півріччя 2010 р. з I та II півріччям 2011 р. З цією метою проаналізовано 505 лікарняних листків.

На підставі вищезазначених показників, що містяться у табл. 1, та літературних джерел яскраво показано відгук реінжиніринг-процесів та науково-обґрунтованих заходів в умовах глобальної, національної, а на нашому прикладі, локальної економічної кризи [11; 13; 16; 17]. Показники захворюваності з ТВП, їх емерджентні властивості виявляються у взаємозв'язках з економічними показниками і у сукупності надають повну уяву щодо розвитку подій в системі, її підсистемах, індивідуумах окремих компонентів [5; 15].

Реінжиніринг та антиейджинг-процеси, в умовах економічної кризи, примусили провести й науково обґрунтувати стабілізаційні антикризові заходи щодо посилення режиму економії, інтенсифікації, оптимізації роботи персоналу підприємства, що у свою чергу потребувало оперативної корекції стратегії і тактики менеджменту управління та маркетингової політики на підприємствах взагалі й ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» зокрема.

Т а б л и ц я 1

Параметричні показники порівняльного аналізу захворюваності з ТВП у днях та випадках на 100 працівників (застрахованих) ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за 2010 – 2011 рр.

№ по-зи-ції	Найменування позиції		Параметричні та відносні показники захворюваності з ТВП за 2010 – 2011 рр.			
			2010		2011	
			Всього	у т.ч. I півр.	II півр.	I півр.
1	Загальний фонд заробітної плати та інші виплати, на які нараховано страхові внески	грн.	47046866	22175107	24871759	28111371
		Δ±, %	100,00*	100,00*	+12,16	+13,02
2	Середньооблікова кількість працівників		768	700	756	768
3	Середньомісячна заробітна плата	грн.	5104,91	5279,79	5483,19	6100,56
		Δ±, %	100,00*	100,00*	+3,85	+ 11,26
4	Кількість випадків захворюваності з ТВП, абс. (2010)		505	-	-	-
5	Показник захворюваності у днях, абс.		1960	999	961	803
6	Реімбурсація за ТВП	грн.	459204	200267	258937	216375
		Δ±, %	100,00*	100,00*	+29,30	-16,44
7	Вартість 1 дня на лікарняному листку	грн.	234,29	200,47	269,44	269,46
		Δ±, %	100,00*	100,00*	+34,40	±0,00
8	Захворюваність з ТВП на 100 працівників	Вип.	65,76	-	-	-
		Дні	255,21	142,71	127,12	104,56
		Δ±, %	100,00*	100,00*	-10,92	-17,75

Примітка: * – 100,00% слід вважати за базисний показник для порівняльного аналізу наступного періоду (року).

Характеристики загальних фінансово-господарських показників чітко ілюструють детермінацію взаємного впливу як на посилення уваги до умов праці, так і заходів щодо зниження захворюваності та перебування на лікарняному листку непрацездатності. А останнє, як відомо, значно впливає на реальне виробництво продукції.

Економічна криза у 2009 р. примусила підприємство ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» піти на умовне скорочення штату, що означає не звільнення висококваліфікованих працівників, а навпаки, збереження за рахунок вимушених відпусток «за свій рахунок» (див. табл. 1). На початок 2010 р. поступово відновлюється чисельність працівників, яка становила 700 осіб, а на початок II півріччя – 756, I півріччя 2011 р. – 768 осіб. Разом з тим фонд заробітної плати з кожним півріччям підвищувався на 12,16, 13,02 %. Різке збільшення чисельності працівників на ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» на 8,0 % (700 та 756 осіб) загальмувало темп підвищення плати працівників фірми. Однак, на початок II півріччя 2011 р. відбулися помітні темпи підвищення заробітної плати до 11,26 % у порівнянні з II півріччям 2010 р., яка була 6100,56 грн. (1642 грн. – у галузі охорони здоров'я та 2280 грн. – у сфері економіки) [2]. Парні показники реімбурсації коштів на соціальні виплати, пов'язані з захворюваністю з ТВП, демонструють аналогічні показники розвитку. Так у II півріччі 2010 р. (у зв'язку з різким збільшенням чисельності) допомога у зв'язку із захворюваністю з ТВП відповідно підвищувалася на 29,30 %, а у

І півріччі 2011 р. знизилася на 16,44 %, за рахунок ефективних профілактичних заходів, поліпшення умов праці, що вплинуло на адекватне зниження рівня захворюваності з ТВП на 17,75 %. Вартість перебування на лікарняному листку залишалася практично незмінною – 269 грн. Для додаткового порівняння наведені дані показників допомоги та витрат у III кварталі 2011 р.

За аналогічним алгоритмом дослідження, докладно описаним вище, проведено аналіз параметричних показників захворюваності з ТВП працівників НМАПО імені П.Л.Шупика (табл. 2).

Попередньо проведені дослідження, за територіальним принципом, щодо порівняння показників захворюваності з ТВП працівників різних сфер діяльності у ретроспекції. В результаті встановлено різні зміни в структурі та рівнях захворюваності з ТВП. По-перше, ретроспективний аналіз показав, що зазначені показники працездатного населення Дарницького й Шевченківського районів м. Києва, де відповідно розташовані ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» та НМАПО імені П.Л.Шупика за колишньою формою звітності (3-16). Показник тимчасової втрати працездатності з ТВП (16-та нозологічна група: «Разом усі хвороби») двадцять років потому (1991) у Дарницькому районі становив 1088,8 календарних днів на 100 працюючих, 931,1 – у 1995 р. (По Україні – 817,2 та 680,4 дн. на 100 застрахованих – відповідно за роками). Наступні пари числових значень становлять рівень захворюваності з ТВП у Шевченківському районі м. Києва: 1006,4 днів та 804,9 днів – відповідно (зміни мають від’ємний приріст: 14,6 % та 36,6 % – відповідно за районами). Показники захворюваності з ТВП у 2010 р. порівняно з 1995 р. знижено щодо ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» у 3,6, а щодо НМАПО імені П.Л.Шупика – у 2,5 рази.

Т а б л и ц я 2

Параметричні показники порівняльного аналізу захворюваності з тимчасовою втратою працездатності (ТВП) у днях на 100 працівників (застрахованих) НМАПО імені П.Л.Шупика за 2010 – 2011 рр.

№ позиції	Найменування позиції		Параметричні та відносні показники захворюваності з ТВП за 2010 – 2011 рр.		
			2010	2011	Всього за рік
			II півр.	I півр.	
1	Загальний фонд заробітної плати та інші виплати на які нараховані страхові внески	грн.	19175265	20331586	39506851
		Δ±, %	100,00	6,03	100,00
2	Кількість працівників	Середньооблікова	1559	1572	1567
		Штатна	1180	1180	1180
3	Середньомісячна заробітна плата	грн.	2708,37	2871,69	2790,03
		Δ±, %	100,00	6,03	100,00
4	Показник захворюваності у днях, абс.		2187	1635	3822
5	Реімбурсація за ТВП	грн.	261524	246877	508401
		Δ±, %	100,00	[-] 5,6	100,00
6	Вартість 1 дня на лікарняному листку	грн.	119,58	151,00	133,02
		Δ±, %	100,00	[+] 26,27	100,00
7	Захворюваність з ТВП в днях на 100 працівників	грн.	185	139	324
		Δ±, %	100,00	[-] 24,87	100,00

*Примітка: * - 100,00% є базисним (стартовим) показником порівняльного аналізу наступного періоду (року).*

Т а б л и ц я 3

Ексклюзивні показники порівняльного аналізу результатів захворюваності та соціальної допомоги персоналу ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» та інших професійних угруповань за періоду (форма 4-ФСС з ТВП за 2010 – 2011 рр.)

№ по- зиції	Використання коштів ФСС з ТВП на реімбурсацію витрат та виплату встановлених видів допомоги		Назва підприємства, закладу		НМАПО імені П.Л.Шуплика			
	ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»		НМАПО імені П.Л.Шуплика					
	2010 р.		2011 р.		2010 р.			
	I	II	I	III кв.	II			
1	3	4	5	6	7			
	2		Півріччя: I, II, III кв.		8			
Кореспондування грошових надходжень та частки реімбурсаційних витрат з страхових фондів у грн. та днях								
1. Дохідна частина								
1.1	Загальний фонд заробітної плати та інші виплати, на які нараховані страхові внески	22175107	24871759	28111371	15755752	19175265	20331586	
1.2	Нараховано страхових внесків (фонд накопичення реімбурсаційних витрат майбутніх періодів) утримано	грн.	310451	348204	393559	220580	268453	284642
		%	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
		грн.	221554	248563	281113	157557		
2. Використання коштів ФСС з ТВП на реімбурсацію встановлених видів допомог								
2.1	Реімбурсаційні витрати за коштами соціального страхування	356523	490242	548094	359405	343273	308349	
У тому числі:								
2.2	Допомога щодо ТВП	дні	999	961	803	560	2187	1635
		грн.	200267	258937	216375	146311	261524	246877
2.3	Вартість одного дня	грн.	200	269	269	261	119	151
2.4	Допомога з догляду за хворим членом сім'ї	дні	129	194	83	38	197	106
		грн.	24866	49081	20505	10786	10882	8604
2.5	Вартість одного дня перебування на лікарняному листку	грн.	192	253	247	283	55	81

1	2	3	4	5	6	7	8
2.6	Допомога по вагітності і пологах	778	1022	1470	1022	1940	658
		131390	180823	309813	202307	69467	51467
2.7	Вартість одного дня перебування на лікарняному листку	168	176	210	197	35	78
2.8	Допомога на поховання	-	1	1	-	1	1
2.9		-	1400	1400	-	1400	1400
2.10	Інші реімбурсаційні витрати: новорічні подарунки	-	307	-	-	250	Дані вийдуть до 2012 р.
2.11	у 2010 р.	-	5965	-	-	4857	Дані вийдуть до 2012 р.
2.12	Вартість одного подарунку	-	19	-	-	19	Дані вийдуть до 2012 р.
3. Санаторно-курортне лікування							
3.1	Отримано путівок	-	14	-	-	38	Дані вийдуть до 2012 р.
		-	60399	-	-	158592	Дані вийдуть до 2012 р.
3.2	середня вартість	-	4314	-	-	4173	Дані вийдуть до 2012 р.
4	Всього: реімбурсаційні витрати за коштами ФСС з ТВП та ін. допомога	356523	550641	548094	359405	501865	
4.1	Те саме на одного працівника	680	703	736	736	1180	
4.2		524	783	744	488	425	
4.3		1307	-	-	-	-	

Примітка: – в графі 6 вказані дані за III квартал 2011 року;

– в п. 1.2. довідково наведено суму відрахувань з заробітної плати робітників до ФСС з ТВП (в 2010 р. – 0,5 – 1 %; в 2011 р. – 1%);

– за даними ВООЗ та ООН враховуючи витрати до ФСС, санаторно-курортного лікування (не лише працівників) реімбурсація на охорону здоров'я на душу населення України становить \$498 США (понад 4 тис. грн.).

Як видно з табл. 2, темпи підвищення загального фонду заробітної плати та інших виплат, на які нараховані страхові внески в ідеалі, об'єктивно збігаються (у разі стабільної чисельності працівників) з підвищенням заробітної плати і становили 6,03 % як у I півріччі 2011 р., так і у II півріччі 2010 р.

Вартість одного дня перебування на лікарняному листку співробітника НМАПО імені П.Л.Шупика підвищилася на 26,27 %. Незважаючи на це, реімбурсація витрат щодо захворюваності знижена на 5,60 % за рахунок зниження рівня захворюваності з ТВП на 100 застрахованих на 24,87 %. Докладну характеристику джерел надходження та реімбурсаційних компенсацій наведено у табл. 3. З цього випливає, що реімбурсаційні повернення витрат у вигляді передбачених допомог з фондів соціального страхування компенсуються за кодифікованими статтями на відшкодування коштів з догляду за дитиною або іншим членом сім'ї, санаторно-курортне лікування тощо. Отже, загальні державні витрати на охорону здоров'я, які у 2010 р. становили близько 39 млрд грн. – це кошти, розраховані на охорону здоров'я усього населення України, у т.ч. державне фінансування відомчих закладів охорони здоров'я. Разом з тим, якщо взяти зведені кошти на охорону здоров'я та кошти на державний фонд соціального страхування (оплата лікарняних листків непрацездатності, щодо пологів та догляду за дитиною або хворим членом сім'ї); санаторно-курортне оздоровлення, то загалом витрати на ці цілі становлять близько 4 тис. грн. на душу населення України [15].

Порівняльний аналіз реімбурсаційних відшкодувань з фонду соціального страхування працівників різних кластерних угруповань мають значні розбіжності. Так вартість одного дня перебування на лікарняному листку працівника ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» як у I, так і у II півріччі 2010 р. становила 269 грн. Водночас (період) у працівників НМАПО імені П.Л.Шупика у 2,3 разу нижче, що становило 119 грн. (II кв. 2010 р.). Ще більш значні відмінності спостерігаються у вартості перебування на лікарняному листку «по догляду». Наступні парні показники значень про це такі: 253 : 55; 247 : 81, або у 4,6 та 3,0 разу нижче (відповідно) від аналогічних показників серед персоналу ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Нині ми проводимо поглиблений аналіз структури та рівня захворюваності з ТВП серед аптечних працівників Вінницької обл. та викладачів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, порівняльний аналіз показників буде опубліковано після закінчення дослідження.

У подальшому проведено аналіз узагальнених показників благодійної допомоги, які наведено у табл. 4

Т а б л и ц я 4

Порівняльний аналіз благодійної допомоги, наданої «Фармацевтичною фірмою «Дарниця» та НМАПО імені П.Л.Шупика за 2010 рік

№ позиції	Найменування позиції	ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	НМАПО імені П.Л.Шупика
1	Благодійна допомога (грн.)	Σ грн.	1232085
		Σ чисельність (осіб)	728 (700+756 : 2)
2	Благодійна допомога на 1 працівника (грн.)	1692,4 (навантаження на 1 працівника)	141
	Виплати на охорону здоров'я населення України (грн.)	всього на рік, грн.	38,9 млрд
		на 1 особу	849,9
3	Чисельність населення України на початок 2011 р. становила 45 778,5 тис. осіб [14]		

Аналіз благодійної допомоги за її призначенням поділяється як на таку, що спрямована на допомогу не лише власних працівників, та на таку, що майже повністю спрямована на надання допомоги власним співпрацівникам. До першої категорії від-

носитися благодійна допомога населенню України або закладам, установам т.п. ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Така допомога за 2010 рік становила 1 232 085 грн. (або у розрахунку на 1 працівника – 1692,4 грн.). До другої категорії відносяться у цьому разі вищі навчальні заклади.

Так, по НМАПО імені П.Л.Шупика за 2010 р. вони становили 141 грн. на одного працівника, або 16,6 % додатково до частки коштів з державного бюджету на 1 особу в Україні (849,9 грн.) [2].

В и с н о в к и

Вищезазначений аналітичний аналіз взаємопов'язаних факторів підкреслює потребу всебічного дослідження проблеми, що необхідно розглядати й аргументовано оцінювати лише у комплексі соціально-орієнтованих проблем та заходів щодо їх розв'язання.

До цього часу при вивченні захворюваності з ТВП мало хто з дослідників розглядав проблему у взаємозв'язку з економічними розрахунками реімбурсаційних витрат та актуарних розрахунків, що стає надзвичайно актуальним в умовах страхової медицини, фармації. Аналіз літературних джерел щодо досліджень даної проблеми свідчить, що такі наукові роботи здебільшого стосувалися рівня, структури, динаміки захворюваності з ТВП окремих працівників різних галузей народного господарства.

1. *Белоножко И.* Маркетинг и менеджмент / *И.Белоножко* // Еженедельник АПТЕКА. – 2011. – № 32. – С.7.

2. *Гойда Н.Г.* Актуальні завдання у сфері охорони здоров'я / *Н.Г.Гойда* // Ліки України. – 2011. – № 3. – С. 17.

3. *Гудзенко О.П.* Наукові основи удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення промислових регіонів [Текст]: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. фармац. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / *Олександр Павлович Гудзенко*. – Харків, 2004. – 38 с.

4. *Загорій В.А.* Комплексне програмно-цільове управління виробництвом лікарських засобів в умовах впровадження правил GMP на фармацевтичному підприємстві [Текст]: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня доктора фармац. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / *В.А.Загорій*. – Харків, 2002. – 30 с.

5. *Заліська О.М.* Оптимізація лікарського забезпечення урологічних хворих у стаціонарі [Текст]: автор. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / *О.М.Заліська*. – Львів, 1997. – 22 с.

6. *Котвицкая А.А.* Статистическое моделирование заболеваемости населения льгот и дотаций на лекарственные средства в регионах Украины // Клінічна фармація. – 2008. – № 2. – С. 24-29.

7. *Мицнер О.П.* Информационная система медицины третьего тысячелетия – медицинский электронный паспорт // Медичний всесвіт. – 2002. – № 1–2. – С. 35–38.

8. *Мнушко З.Н.* Теория и практика маркетинговых исследований в фармации [Текст]: Монографія // *З.Н.Мнушко, И.В.Пестун*. – Х.: Из-во НФаУ, 2008. – 308 с.

9. *Набока М.* Електронний паспорт пацієнта. Запровадження електронних медичних карток / *М.Набока, Н.Шерстюк* [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.radiosvoboda.org/articleprintview/1375411.html>.

10. *Немченко А.С.* Реімбурсація / *А.С.Немченко, А.А.Котвицька* // Фармацевтична енциклопедія. – 2-ге вид. – К.: «МОРІОН», 2010. – С. 1204.

11. Перший Міжнародний конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна» // Ліки України. – 2011. – № 5. – С. 1–4.

12. *Посилкіна О.В.* Логістичний менеджмент фармацевтичного виробництва / *О.В.Посилкіна, Р.В.Сагайдак-Нікітюк, Г.В.Загорій [та ін.]*. – Х.: НФаУ. – 2011. – 772 с.

13. Святая, святых глобальной фармации. Эксклюзивный репортаж из штаб-

квартиры ВОЗ / Доктор Лембит Раго (Dr Lembit Rago MD, PhD)//Еженедельник «АПТЕКА». – 2011. – № 15. – С. 15–18.

14. Сучасна медико-демографічна ситуація в Україні // Еженедельник АПТЕКА. – 2011. – № 17. – С. 8.

15. Фінансування охорони здоров'я // Еженедельник АПТЕКА. – 2011. – № 17. – С. 8.

16. The Pharmaceutical Industry in Figures// European Federation Pharmaceutical Industries Associations. Belgium, 2010. – 40 p.

17. The financing of biopharmaceutical product development in Europe// Danish Technological institute. Copenhagen. Bussels October, 2009. – 133 p.

Надійшла до редакції 10.11.2011.

Г.В.Загорий, В.В.Трохимчук, Ю.М.Григорук, М.В.Балинская

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕИМБУРСАЦИОННЫХ РАСХОДОВ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫХ ПОСТУПЛЕНИЙ ДЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ КЛАСТЕРНЫХ ГРУПП НА СОЦИАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Ключевые слова: заболеваемость, реимбурсационные затраты, благотворительная помощь, ноофармация, актуарность, реинжиниринг, антиэйджинг

Аналитический анализ взаимосвязанных факторов подчеркивает потребность всестороннего исследования проблемы, которую необходимо рассматривать и аргументировано обосновывать лишь в комплексе социально-ориентированных проблем и мер по их решению.

Ранее при изучении заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) мало кто из исследователей рассматривал проблему во взаимосвязи с экономическими расчетами реимбурсационных расходов и актуарных расчетов, что становится чрезвычайно актуальным в условиях страховой медицины, фармации. Анализ литературных источников по исследованиям данной проблемы показал, что такие научные работы преимущественно касались уровня, структуры, динамики заболеваемости с ВУТ отдельных работников различных отраслей народного хозяйства.

G.V.Zagoriy, V.V.Trokhimchuk, Y.M.Grigoruk, M.V.Balinsky

EXCLUSIVE ANALYSIS REIMBURSATIONS COST OF MORBIDITY AND USE OF ADDITIONAL REVENUE FOR SELECTED CHARITY GROUPS ON CLUSTER OF SOCIAL AND INDICATIVE ACTIONS

Key words: incidence, reimbursation costs, charity care, noofarmatsiya, actuarial, reinzhiniring, antieydzhing

S U M M A R Y

The above analytical analysis of interrelated factors emphasizes the fact that a comprehensive study of issues in relation to the influences of other issues that need to be considered justified and reasonable only in a complex socio-oriented issues and actions to address them.

Indeed, earlier in the study of the incidence of HLA few researchers considered the issue in relation to the economic calculations of costs and reimbursatsiyh actuarial calculations, which is highly relevant in terms of health insurance, pharmacy. Analysis of the literature on this issue, research has shown that such scientific work mainly concerned the level, structure, dynamics of disease with HLA individual workers in various sectors of the economy.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ В УКРАЇНІ ІНТЕРФЕРОНІВ-АЛЬФА, ЯКІ РЕКОМЕНДОВАНО ДЛЯ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Ключові слова: препарати інтерферонів-альфа, етіотропна протівірусна терапія, вітчизняний фармацевтичний ринок, метод щомісячного моніторингу маркетингових показників лікарських засобів

Постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями

У 1957 р. англієць Алік Айзеке і швейцарець Джин Лінденман виділили білок, який мав протівірусні властивості, і назвали його “інтерфероном”. Нині час його поєднання з аналогами нуклеозидів – “золотий стандарт” терапії хворих на хронічні вірусні гепатити В і С (ХГВ і ХГС) в усьому світі [1, 2, 7, 8, 10]. В Україні розв'язання проблеми ХГВ та ХГС ускладнюється фінансовою недоступністю для населення практикованих у світі стандартних схем етіотропної протівірусної терапії (ЕПТ) [2, 7]. Однак підвищення рівня захворюваності та смертності від хвороб печінки останнім десятиліттям у світі та в Україні, переважно молодий вік пацієнтів із ХВГ, соціальна значущість інфекційних захворювань, дороговартісне лікування зумовлюють актуальність досліджень, спрямованих на оптимізацію фармацевтичного забезпечення цієї категорії хворих у сучасних умовах фінансування охорони здоров'я та при запровадженні обов'язкового медичного страхування. Тому вивчення стану

вітчизняного ринку лікарських засобів (ЛЗ) інтерферонів-альфа та показників їх доступності для хворих на ХГВ і ХГС з метою надання рекомендацій щодо формування страхових переліків для реімбурсації вартості є своєчасним для фармацевтичної науки і практики.

Аналіз останніх досліджень з публікацій та виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

Останніми роками збільшилася кількість публікацій, присвячених маркетинговому аналізу груп ЛЗ, які використовують для лікування хворих із соціально важливими та пріоритетними для охорони здоров'я захворюваннями [4, 5, 6, 9], однак маркетингові дослідження препаратів інтерферонів-альфа, які входять у схеми ЕПТ хворих на ХГВ і ХГС, не проводилися.

Формування цілей статті

Представити результати комплексних досліджень фармацевтичного ринку в Україні препаратів груп рекомбінантних (ІНФ) – L03AB04, L03AB05 – та пегільованих (ПІНФ) – L03AB10, L03AB11 – інтерферонів-альфа, проведених методом щомісячного моніторингу за асортиментом, оптово-відпускними цінами, коефіцієнтами фінансової доступності ЛЗ. За джерело первинної маркетингової інформації було обрано матеріали “Еженедельника “Аптека” ТОВ “Моріон” як стабільної інформаційної системи оптового фармацевтичного ринку України. Крім того, використовували матеріали довідників «Компендіум» [3], Державного комітету статистики України [11].

Виклад основного матеріалу дослідження

Упродовж 2004 – 2010 рр. було проведено щомісячний моніторинг асортименту та ціно-

вих характеристик ЛЗ інтерферонів-альфа. Початок моніторингу – 01.07.2004 р., кінець – 01.06.2010 р. Станом на кінець моніторингу в Україні було зареєстровано два ЛЗ інтерферону-альфа-2а (L03AB04) та 22 ЛЗ інтерферону альфа-2b (L03AB05), розгляд яких ведеться сумарно. На рис. 1 зображено динаміку кількості зареєстрованих ЛЗ за роками.

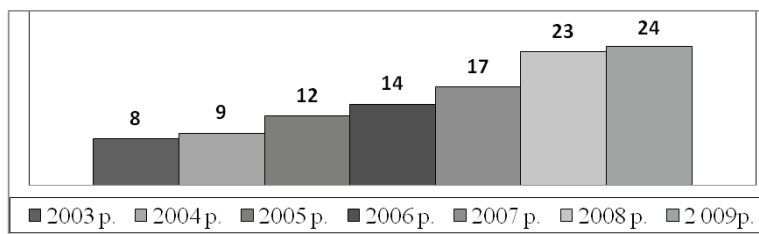


Рис. 1. Динаміка реєстрації ЛЗ рекомбінантного інтерферону-альфа

З усіх зареєстрованих ЛЗ для вивчення було відібрано ті, які входять у схеми ЕПТ хворих на ХВГ. Станом на 01.06.2010 р. оптовий ринок пропонував їх 14 найменувань у вигляді 57 ЛФ, які було розподілено за виробниками, країнами-імпортерами, лікарськими формами (ЛФ) (рис. 2–4).

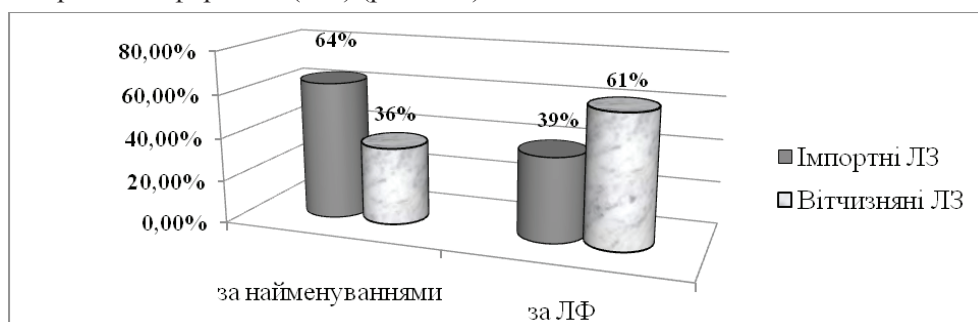


Рис. 2. Розподіл ЛЗ рекомбінантного інтерферону-альфа за виробниками

Як свідчать результати аналізу асортименту препаратів інтерферону-альфа, зображені на рис. 2, на вітчизняному ринку спостерігається диспропорція між їх найменуваннями та ЛФ при розподілі за виробниками. Імпортні виробники (рис. 3) постачають в сумі майже у 2 рази більше найменувань ЛЗ, для вітчизняних – є характерним широкий асортимент різних дозувань і форм.

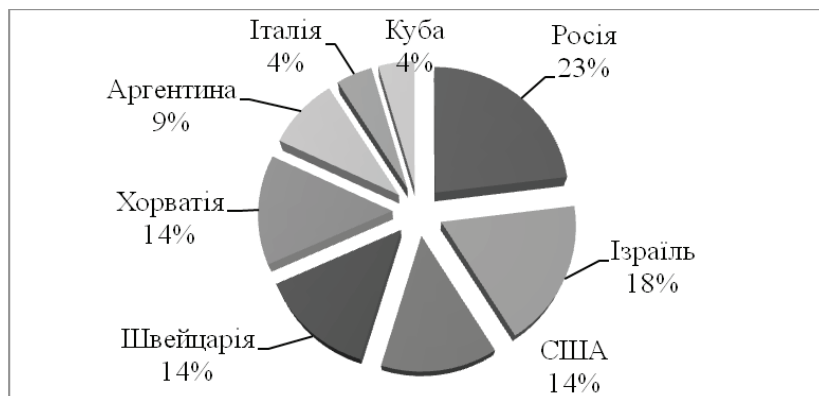


Рис. 3. Розподіл імпортних ІНФ за країнами-імпортерами

Інтерферонотерапія передбачає, здебільшого, ін'єкційний шлях введення. Тому 70 % ЛЗ інтерферону-α – стерильні ліки: порошок ліофілізований для приготування ін'єкційного розчину (58 %) і розчин для ін'єкцій (12 %) (рис. 4).



Рис. 4. Розподіл ЛЗ рекомбінантного інтерферону- α за ЛФ

Пошуки шляхів підвищення ефективності лікування хворих на ХГВ і ХГС привели до розробки пегільованих форм інтерферону, які мають сповільнену абсорбцію, знижений кліренс, триваліший період напіввиведення, що дозволяє вводити ЛЗ 1 раз на тиждень. Незначні коливання концентрації в сироватці крові сприяють зниженню кількості побічних ефектів. У світі випускаються 2 пегінтерферони: альфа-2b (L03AB10) з молекулярною масою 12 кДа (пегінтрон, США) і альфа-2a (L03A B11) – 40 кДа (пегасис, Швейцарія), які є зареєстрованими в Україні.

Для аналізу динаміки доступності ЛЗ, які входять у схеми ЕПТ хворих на ХВГ, 72-місячний часовий проміжок моніторингу було поділено на 9 періодів по 8 місяців кожен: I період – липень 2004 – лютий 2005 р.; II період – березень – жовтень 2005 р.; III період – листопад 2005 – червень 2006 р.; IV період – липень 2006 – лютий 2007 р.; V період – березень – жовтень 2007 р.; VI період – листопад 2007 – червень 2008 р.; VII період – липень 2008 – лютий 2009 р.; VIII період – березень – жовтень 2009 р.; IX період – листопад 2009 – червень 2010 р. та обчислено середні значення чотирьох показників у кожному періоді.

Показник 1. Кількість оптових постачальників, які пропонували препарати інтерферонів-альфа. На початку моніторингу (7 липня 2004 р.) із 16 досліджуваних ЛЗ рекомбінантних інтерферонів-альфа вітчизняний фармацевтичний ринок пропонував 4 імпортні та 2 вітчизняні ЛЗ, на кінець (6 липня 2010 р.) – 9 імпортних та 5 вітчизняних. Кількість пегільованих – залишилася сталою (4 ЛЗ). Досліджувані ЛЗ – рецептурні ліки, що відносяться до високоартісної цінової ніші у курсових дозах, тому їх постачає невелика кількість традиційних посередників. Лідерами за оптовим попитом були два вітчизняні ЛЗ: лаферобіон (*Біофарма*) і лаферон (*Інтерфармбіотек*) та російський – віферон (*Ферон*). Для решти найменувань – середня кількість постачальників становила 2 фірми.

Показник 2. Середня оптово-відпускна ціна рекомбінантних та пегільованих інтерферонів-альфа. Особливістю ЕПТ інтерферонами при ХВГ є те, що дані ЛЗ пацієнти повинні приймати неперервно впродовж 12 – 72 тижнів (за показаннями) у достатніх дозах. Тому навіть найдешевші вітчизняні ЛЗ у курсових дозах відносяться до малодоступних (вартість місячного курсу рекомбінантними інтерферонами становить від 70 % мінімальної заробітної плати, а пегільованими – від 1294 %). Оскільки препарати ІНФ мають широкий діапазон дозувань та відрізняються кількістю одиниць в одній упаковці, то для порівняння цін була вибрана оптово-відпускна ціна 3 млн. МО ліофілізованого порошку або розчину для ін'єкцій в одному флаконі або ампулі чи ціна даної дози в існуючій ЛФ. На рис. 5 показано динаміку оптово-відпускних цін одиниці дозування для тих препаратів рекомбінантних інтерферонів-альфа, які найдовше були присутні на ринку, на рис. 6 – пегільованих.

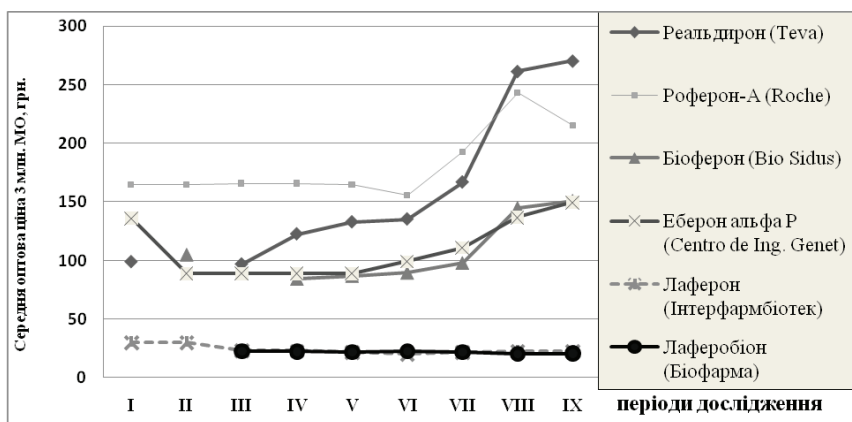


Рис. 5. Динаміка оптово-відпускної ціни препаратів ІНФ

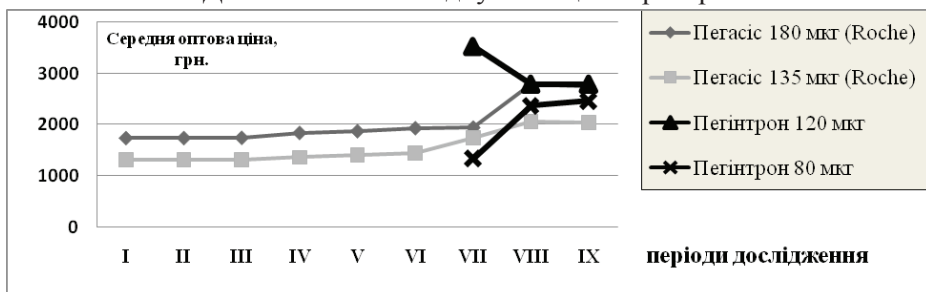


Рис. 6. Динаміка оптово-відпускної ціни препаратів ПІНФ.

Як свідчать результати, які представлено на рис. 5, 6, для більшості ЛЗ інтерферону- α найвища оптова ціна спостерігалася наприкінці моніторингу.

Зростання цін зумовило коливання курсу долара у середині VII періоду, на який препарати ІНФ неоднаково відреагували: імпорتنі – значно зросли у ціні, а деякі вітчизняні (лаферобіон, лаферон-фармбіотек) – навпаки знизили її. Як видно з рис. 6, для обох дозувань пегасісу до VII періоду була характерною відносна сталість оптової ціни. Оптова вартість іншого ПІНФ – пегінтрон до підняття цін не була доступна в аналізованому нами джерелі. Серед пегінтерферонів дешевшим був пегасіс («Roche», Швейцарія).

Для порівняння вартості препаратів-аналогів ІНФ на рис. 7 показано градацію їх за оптовою ціною одиниці діючої речовини у IX періоді.

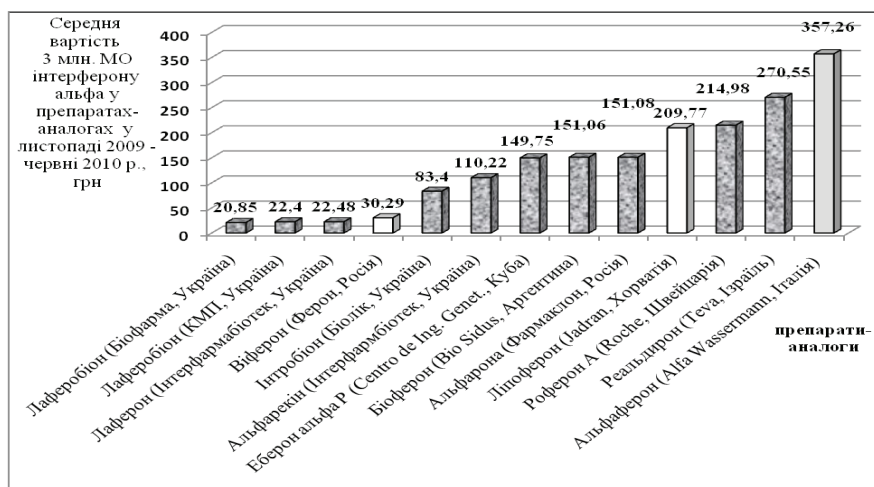


Рис. 7. Порівняння одиниці оптової вартості препаратів ІНФ

Як видно з рис. 7, вітчизняні ЛЗ мають цінову перевагу перед імпортними. Найдешевшим препаратом ІНФ був лаферобіон («Біофарма», Україна), який у 13 раз дешевший за найдорожчий імпортний аналог із групи L03AB05 – реальдирон («Тева», Ізраїль) та у 17 раз – за альфаферон («Alfa Wassermann», Італія) із групи L03AB01.

Показник 3. Середній коефіцієнт ліквідності ціни досліджуваних інтерферонів-альфа (C_{lig}) показує співвідношення між максимальною і мінімальною ціною ЛЗ у певний період часу на конкретному сегменті ринку і характеризує доступність ЛЗ широкому колу споживачів. Як показує результат аналізу, середнє значення C_{lig} для віферону, лаферобіону та лаферону (препаратів-лідерів) упродовж всього періоду дослідження становило 0,19, двічі їх C_{lig} було $\geq 0,6$. Для решти ІНФ середнє значення C_{lig} було 0,02; для ПІНФ – 0,005, що можна було б вважати коректним відносно платоспроможності громадян України, якими не мала кількість оптових посередників, які пропонували ЛЗ за однаково високою ціною.

Показник 4. Коефіцієнт цінової адекватності платоспроможності населення ($C_{a.s.}$) прямопропорційно залежить від зростання ціни ЛЗ і обернено – від зарплати. Між ним і поняттям доступності ЛЗ є зворотна залежність: чим більше значення $C_{a.s.}$, тим менш доступним для пацієнтів є препарат (рис. 8).

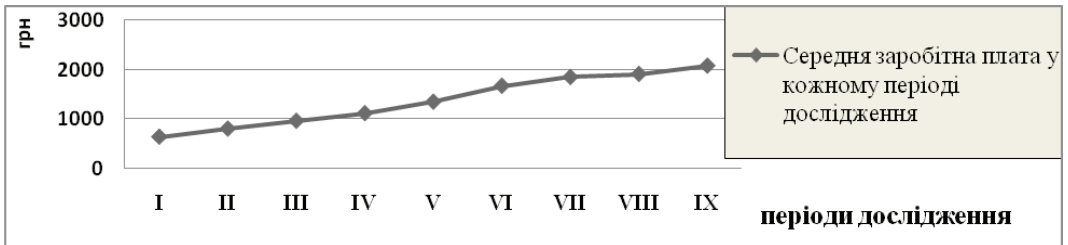


Рис. 8. Динаміка середньої зарплатної плати (07.2004 р. – 06.2010 р.)

Оскільки $C_{a.s.}$ обернено залежить від місячної зарплати, то при його розрахунку враховували вартість середньої місячної дози інтерферонів: 90 млн. МО для ІНФ та 5 флаконів ПІНФ (рис. 9).

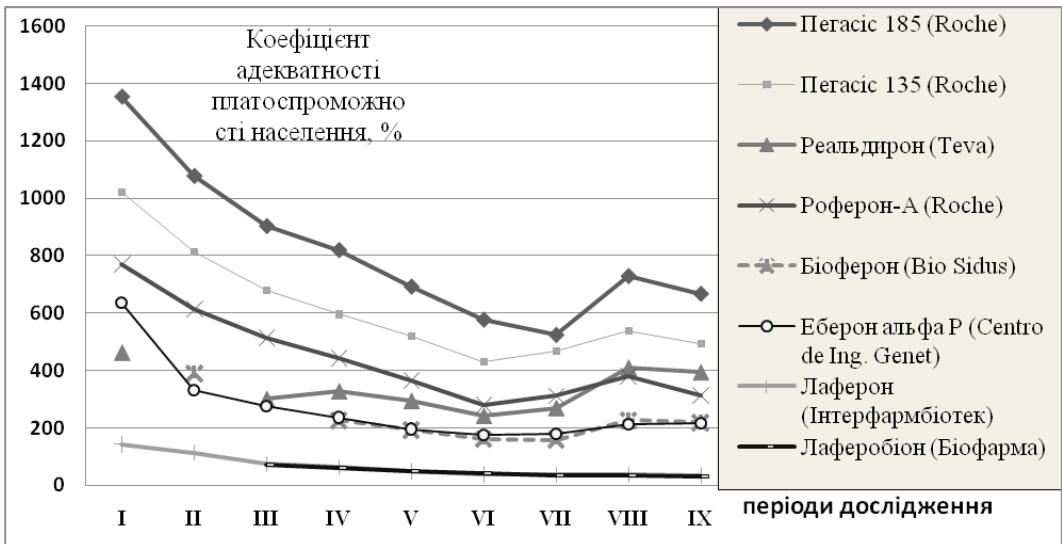


Рис. 9. Динаміка середнього коефіцієнта платоспроможності препаратів-лідерів ІНФ та ПІНФ

Середня зарплатна плата протягом 2004 – 2010 рр. зростає в 3,1 разу, тому $C_{a.s.}$ зменшувався. Середню доступність ПІНФ у кінці IX періоду у порівнянні із попереднім VIII періодом розраховували за формулою:

$$D = I_x \times Z_{min} / I_s \times V_k ,$$

- де I_x – індекс зміни середньої зарплати за визначений період
(2084,6 грн / 1916,9 грн);
- I_s – зведений індекс оптової ціни 1 флакона всіх ЛЗ групи за цей період
(10003,3 / 10033,1);
- Z_{min} – середня мінімальна заробітна плата в країні впродовж IX періоду
(843,38 грн);
- V_k – прожитковий мінімум
(з 01.11.2009 р. дорівнює мінімальній заробітній платі).

Величина D становить 1,09. Це значення вказує на те, що зміна заробітної плати випереджає ріст ціни ПНФ, які, однак, залишаються дуже високовартісними ЛЗ: середня зарплата в Україні у IX періоді була 2084,60 грн, а найнижча місячна вартість ПНФ при 5-ти разовому прийомі – 10201 грн.

Проведений аналіз інтерферонів альфа показав їх фізичну наявність на ринку та відсутність фінансової доступності для вітчизняних хворих на ХВГ.

Оскільки нестабільність економічної ситуації в Україні, якою характеризувався період спостереження, безпосередньо відбилася на соціально значущому товарі – лікарських засобах, то їх ціна подекуди змінювалася і впродовж місяця (коливання курсу валют у жовтні – листопаді 2008 р.). Тому одержання маркетингових показників методом щомісячного моніторингу дозволяє спостерігати їх динаміку та робити адекватні висновки.

В и с н о в к и

1. Показано переваги методу щомісячного моніторингу ринку препаратів на прикладі 72-місячного спостереження за динамікою маркетингових показників інтерферонів-альфа, які рекомендовано для етіотропної противірусної терапії хворих на ХВГ.

2. За результатами маркетингового аналізу препаратів рекомбінантних та пегільованих інтерферонів-альфа виявлено, що станом на 01.06.2010 р. на вітчизняному ринку були наявні 14 найменувань рекомбінантного ІНФ (64 % імпортних і 36 % вітчизняних) у вигляді 57 ЛФ та 2 найменування імпортних ПНФ (4 ЛФ).

3. Встановлено, що група ІНФ мала широкий ціновий діапазон: від 20,85 грн. до 367,26 грн. за 3 млн. МО (за середніми оптовими цінами у листопаді 2009 р. – червні 2010 р.). Найдешевшими були вітчизняні аналоги, які і лідирували за кількістю постачальників. Ціна ПНФ коливалася від 2040,20 грн. до 2782,00 грн. за одиницю дози.

4. Виявлено, що для більшості ІНФ і ПНФ середня кількість оптових посередників становила 2 фірми, а середні коефіцієнти ліквідності були 0,02 та 0,005 відповідно, що вказує на відсутність конкуренції на цьому сегменті, оскільки найменша роздрібна вартість місячного курсу ІНФ становить від 70 % мінімальної заробітної плати в Україні (червень 2010 р.), а ПНФ – від 1294 %.

5. Проведене дослідження маркетингових показників показало наявність фізичної і відсутність фінансової доступності для вітчизняних хворих на ХГВ і ХГС препаратів інтерферонів-альфа, хоча коефіцієнт адекватності платоспроможності цих ЛЗ знижувався через ріст заробітної плати.

6. Враховуючи переваги за показниками фінансової доступності, доцільним є рекомендувати вітчизняні інтерферони-альфа для включення до основних страхових переліків препаратів при запровадженні в Україні обов'язкового медичного страхування. Результати проведеного маркетингового аналізу вказують на те, що пацієнтам із ХГВ та ХГС в Україні потрібна державна допомога для проведення етіотропної противірусної терапії.

1. Диагностика и лечение гепатита. Рекомендации Американской гепатологической ассоциации, 2004. – режим доступу до Рекомендацій: <http://www.hcv.ru/standarts/part1.htm> – Назва з екрану.

2. Звіт “Гепатит С в Україні: невизнана епідемія. Правовий, медичний та

соціальний аналіз”. – режим доступу до Звіту: http://hepatit.org.ua/wp-content/uploads/2010/02/HCV_UA_report-2009.pdf – Назва з екрану.

3. Компендиум – лекарственные препараты / Под ред. *В.Н.Коваленко, А.П.Викторова*. – К.: **МОРИОН, 2003 – 2009**.

4. *Мнушко З.Н., Тиманюк И.В.* Проблема доступности лекарственных средств // Провизор. – 2006. – № 11. – С. 7–9.

5. *Немченко А.С., Галій Л.В.* Моніторинг системи цін на основні лікарські засоби: метод. рек.– Х.: НфаУ, 2003. – 24. с.

6. *Панфілова Г.Л., Немченко А.С., Немченко О.А.* Організація фармацевтичної допомоги населенню в умовах медичного страхування – [монографія] – Х., 2009. – 228 с.

7. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. проф. *О.Я.Бабака, Н.В.Харченко* // “Справочник врача Гастроэнтеролог”. – 2-е изд. – К.: Доктор-Медиа, 2007. – С. 91–95.

8. *Телегін Д.С.* Досягнення та перспективи сучасної гепатології – Режим доступу http://www.telegin.org.ua/page_89.htm – Назва з екрану.

9. *Грозовик Б., Гасюк Г., Мороз Л. та ін.* // Фармацевтичний маркетинг. – Львів, 2000. – 314 с.

10. *Mark G Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, Leonard B. Seeff* Диагностика и лечение гепатита С. Практическое руководство AASLD. – 2008. – Режим доступу - <http://hvstop.org/page.php?sub=12&id=31> – Назва з екрану.

11. <http://www.ukrstat.gov.ua/>

Надійшла до редакції 16.03.2011.

И.О.Федяк, Д.В. Семенів

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В УКРАИНЕ ИНТЕРФЕРОНОВ-АЛЬФА, КОТОРЫЕ РЕКОМЕНДОВАНЫ ДЛЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

Ключевые слова: препараты интерферонов-альфа, этиотропная противовирусная терапия, отечественный фармацевтический рынок, метод ежемесячного мониторинга маркетинговых показателей лекарственных средств

Проведено исследование динамики спроса, оптовых цен, коэффициентов ликвидности и адекватности платежеспособности препаратов интерферонов-альфа в Украине за период с 01.07.2004 г. по 01.06.2010 г. Исследуемые средства используются для терапии больных с вирусными гепатитами В и С. Показана целесообразность использования метода ежемесячного мониторинга рынка препаратов, а также методами маркетингового анализа подтверждена целесообразность государственной помощи пациентам с вирусными гепатитами в Украине.

I.O.Fedyak, D.V.Semeniv

RESEARCH OF PHARMACEUTICAL MARKET DYNAMICS OF INTERFERONS-A IN UKRAINE, WHICH ARE RECOMMENDED FOR ETIOTROPIC THERAPY OF PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS

Keywords: preparations of interferons- α , ethiotropic antiviral therapy, domestic pharmaceutical market, method of the monthly monitoring of drugs marketing indexes

S U M M A R Y

Research of dynamics of demand is conducted, wholesale prices, liquidity and adequacy of solvency of interferons- α in Ukraine for period with 01.07.2004 for 01.06.2010. Investigated drugs are used for patients therapy with viral hepatitis B and C. Expedience of the use of the monthly monitoring method of the drugs market is shown, and also the expedience of state help patients with viral hepatitis in Ukraine is confirm by the methods of marketing analysis.

УДК 616.72-002.77-085.276+615.276

Д.С.ВОЛОХ, д-р фармац. наук, професор, В.В.ДОВЖУК, асистент,

А.І.ГРЕБЕЛЬНИК, асистент

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ НІМЕСУЛІД У РІЗНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ, ЇХНІ ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ЕКОНОМІЧНІСТЬ ПРИ ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, німесулід, м'які лікарські форми

В усьому світі захворюваність населення на ревматичні хвороби невпинно підвищується, що зумовлено, з одного боку, старінням населення, а з другого – несприятливим впливом техногенних факторів.

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне захворювання сполучної тканини з прогресуючим симетричним ерозивно-деструктивним ураженням переважно периферичних суглобів і характерними позасуглобовими проявами.

РА є найбільш поширеною формою запального захворювання суглобів і вражає близько 1 % населення (в колишньому СРСР – 0,8 %, в Україні – 0,4 % (170 тис. осіб), в Європі та Північній Америці – 1–2 %). Щорічна захворюваність становить близько 0,02 %, майже 90 % пацієнтів з агресивною формою хвороби стають працездатними, що становить 15–20 % від загального числа інвалідів. Захворювання може виникати в будь-якому віці, однак пік дебюту хвороби припадає на п'яте десятиліття (для жінок – 40,8, для чоловіків – 44,6 років), тобто на найбільш продуктивний період життя; співвідношення жінок і чоловіків – 3:1 (76 і 24 %).

Згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із РА, який затверджено наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006, запропоновано дві схеми лікування РА з використанням НПЗП:

1. Монотерапія, при незначних проявах хвороби та повільно прогресуючому перебігу процесу.

2. Комбінована терапія, з застосуванням кортикостероїдів, імуномодуляторів.

Орієнтовна тривалість лікування в стаціонарних умовах – 10–14 днів [9].

Терапію РА починають з назначення НПЗП в якості симптоматичної терапії, бо вони поки що залишаються незамінними в лікуванні суглобового синдрому [11].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — група різних за хімічною структурою ЛП (переважно похідні кислот), що мають протизапальну, аналгетичну, жарознижувальну й антиагрегантну дії.

Механізм протизапальної дії НПЗП пов'язано із пригніченням ними активності циклооксигенази (ЦОГ) — ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти і, як наслідок, зниженням синтезу простагландинів (ПГ).

На початку 90-х років ХХ ст. Дж. Вейном було встановлено, що в організмі одночасно існує дві ізоформи ферменту ЦОГ — ЦОГ-1 (конститутивна) і ЦОГ-2 (індукована). Вони мають різні функції: ЦОГ-1 відповідає за синтез ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку, а другий ізофермент (ЦОГ-2) бере участь у син-

тезі ПГ при запаленні. Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності ЦОГ-2, а основні побічні ефекти з'являються при інгібуванні ЦОГ-1.

Сьогодні немає єдиної класифікації НПЗП, їх розподіляють: за хімічною структурою; тривалістю і силою протизапального, анальгезуючого ефекту; селективністю, впливом на метаболізм суглобового хряща та ін.

З відкриттям двох ізоформ ЦОГ було запропоновано класифікацію НПЗП (J. Frolich, 1997 р.) у модифікації:

- селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти);
- неселективні інгібітори ЦОГ — більшість НПЗП (диклофенак, ібупрофен, піроксикам, індометацин);
- селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід);
- високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб).

Як патогенетичне лікування НПЗП показані при запаленні м'яких тканин, опорно-рухового апарата, при лікуванні ревматичних, серцево-судинних, нервових захворювань, при травмах, у післяопераційний період та ін. НПЗП широко застосовують для симптоматичної терапії больового синдрому різного генезу, а також для купірування гарячки (пропасниці) [6].

Існують такі напрями фармакотерапії запалення та болю:

- традиційне застосування неселективних інгібіторів ЦОГ-2 (ібупрофен, індометацин, “золотий стандарт” – диклофенак);
- застосування принципово нової генерації ЛЗ — селективних інгібіторів ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам) [5].

Селективні інгібітори ЦОГ-2 є основним класом лікарських засобів, що використовують у терапії ревматичних захворювань. За протизапальною і анальгезуючою активністю вони не поступаються як традиційним протизапальним засобам, так і специфічним (високоселективним) інгібіторам ЦОГ-2, переважаючи їх за ступенем безпечності використання та найменшою кількістю побічних ефектів.

Найбільшою проблемою довготривалого, а іноді навіть короткочасного вживання НПЗП є розвиток гастропатій, які значно погіршують якість життя пацієнтів, змушують відмовлятися від подальшого вживання препаратів. Інколи гастропатії можуть становити реальну загрозу життю пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

У пацієнтів із ревматичними захворюваннями, що систематично вживають НПЗП, частота ерозивно-виразкових змін практично дорівнює частоті подібної патології у пацієнтів гастроентерологічного профілю. Численні ерозії та виразки слизової оболонки травного каналу з високим ризиком розвитку тяжких ускладнень відзначаються у 22,2% випадків.

Ризик виникнення НПЗП-гастропатій також часто пов'язують із формою лікарського засобу та шляхом його введення.

Оскільки зміна шляху введення та використання швидкокорозчинних форм і форм з ентеральним покриттям проблему безпеки застосування НПЗП не розв'язали, основним шляхом вживання ліків залишився пероральний за умови вживання препаратів, які не мають несприятливого впливу на слизову оболонку травного каналу. [7].

Створення нового класу НПЗП – селективних інгібіторів ЦОГ-2 дало змогу в значній мірі знизити ризик розвитку НПЗП-гастропатій, при цьому протизапальний та знеболювальний ефекти цих препаратів виявилися порівнюваними з ефектами стандартних НПЗП. Найважливішою сферою застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 є їх призначення пацієнтам, що вже мають фактори ризику НПЗП-гастропатій, що в повній мірі відноситься до хворих, які страждають на ревматоїдний артрит, бо це люди переважно старшого віку [8].

Останнім часом в Україні спостерігається розширення номенклатури ЛЗ, основною діючою речовиною яких є ще один представник НПЗП групи інгібіторів ЦОГ-2 — німесулід.

Препарати німесуліду нині реалізуються приблизно у 50 країнах світу. Вперше він надійшов у продаж у 1985 р. У 2004 р. німесулід був дозволений на національному рівні у 10 країнах – членах ЄС. У більшості країн, де зареєстровано німесулід, його застосування у дітей дозволено лише з 12 років.

17 грудня 2003 р. СНМР у своєму висновку виступив із пропозицією заборонити продаж таблеток німесуліду по 200 мг [3].

Вважається, що селективна інгібіція ЦОГ-2 та нешкідливість впливу на хрящову тканину суглобів – ці підгрунтя для ефективного та безпечного застосування німесуліду при консервативному лікуванні хворих з артрозами. Взагалі за ступенем виникнення уражень з боку слизової оболонки травного тракту НПЗЛЗ можна розташувати за наростаючими проявами ПД у такому порядку: німесулід – 4,6 %, мефенамова кислота – 8,5 %; ібупрофен – 9 %; напроксен – 18,6 %; кетопрофен – 42,1 %; диклофенак натрію – 44,2 %; індометацин – 48,0 % [2].

Німесулід вирізняється дуже швидким досягненням максимальних концентрацій і достатньо коротким періодом напіввиведення. У зв'язку з цим необхідно відмітити, що K.Brune і A.Neubert в одній з робіт [12] наводять характеристики «ідеального» ЦОГ-2 селективного НПЗП. На їх думку, цей препарат має суміщати фармакокінетичні характеристики ібупрофену, перш за все короткий період напіввиведення (близько 2 год) з селективністю щодо до ЦОГ-2. Серед використовуваних на фармацевтичному ринку України ЦОГ-2 селективних інгібіторів німесулід має найменший період напіввиведення (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Період напіввиведення і показник селективності НПЗП

НПЗП	$T_{1/2}$ (години)	Показник селективності IC_{50} (ЦОГ-1/ЦОГ-2)
Німесулід	1,8 – 4,7	7,3
Мелоксикам	20	2,0
Целекоксиб	8 – 12	7,6
Рофекоксиб	17	35
Ібупрофен	2	0,2

Німесулід не поступається в ефективності диклофенаку і перевершує «золотий стандарт» протизапальних препаратів щодо безпечності. Німесулід швидко починає діяти і може застосовуватися два рази на день у широкому діапазоні ефективних доз (від 100 до 400 мг/добу), не поступаючись в ефективності і переносимості іншим широко застосовуваним ЦОГ-2 селективним НПЗП [4].

Для виключення побічної дії НПЗП у якості адитивної терапії рекомендується використовувати НПЗП для локального застосування – мазі, гелі, креми, які створюють високу концентрацію діючої речовини в периартикулярних тканинах і практично не потрапляючи при такому застосуванні у кровоток [13].

Для визначення переваг того чи іншого місцевого НПЗП необхідно зупинитися на клініко-фармацевтичній характеристиці різних лікарських форм, які мають певні переваги та недоліки:

1. Мазі мають такі переваги:

- відносна простота та безпечність застосування;
- можливість використання як місцевої, так і резорбтивної дії;
- слабо виражений системний вплив;

- забезпечення високої концентрації діючих речовин у місці нанесення;
- можливість пролонгованої дії;
- до складу однієї мазі можуть входити різні діючі компоненти.

До **недоліків** застосування цієї лікарської форми слід віднести:

- мазі на основі вазеліну слабо вивільняють діючі речовини;
- потрапляючи на шкіру та одяг, залишають жирні плями;
- мазі на гідрофобній основі мають виражений парниковий ефект.

2. Гелі – мають такі переваги:

- пролонгованість дії (тому доцільним є використання їх на ніч);
- порівняно з мазями гелі краще всмоктуються, здійснюючи більш виражений ефект, зумовлюючи зволожувальну дію;
- потрапляючи на шкіру, одяг, гелі легко змиваються водою, не залишаючи слідів (на відміну від мазей).

Недоліки застосування гелів такі:

- гель – це нестабільна лікарська форма, тому необхідно суворо дотримуватись умов його зберігання для запобігання розшаруванню на складові компоненти;
- дифузія діючої речовини у тканини з даної лікарської форми відбувається повільніше, ніж із мазі. Водночас ця властивість дає змогу досягти пролонгованої дії препарату.

При використанні місцевих НПЗП необхідно дотримуватися таких правил.

- Мазі та гелі, що містять НПЗП, слід наносити тільки на неушкожені ділянки шкіри, уникаючи потрапляння на раневу поверхню та ділянки шкіри, уражені екземою, а також на слизові оболонки, в тому числі на слизову оболонку очей.
- Мазі та гелі з НПЗП не слід наносити під непроникні для повітря пов'язки, еластичні бинти та ін.
- При появі під час використання почервоніння шкіри, свербіж, набряку, необхідно терміново припинити використання даного препарату.
- При нанесенні мазей та гелей з НПЗП на значні ділянки шкіри протягом тривалого часу можливе виникнення побічних ефектів, характерних для системних НПЗП (неприємні відчуття в епігастрії, головний біль, запаморочення).
- При використанні мазей і гелей, що містять диклофенак, можливі явища фотосенсибілізації.

Місцеві НПЗП можна призначати самостійно, а при відсутності ефекту – в комбінації з пероральними формами НПЗП [10].

Вітчизняний досвід лікування німесулідом у формі таблеток та гелю довів високу ефективність їх поєданого застосування, що дає змогу зменшувати дози перорального вживання без зниження терапевтичного ефекту [7].

Згідно з дослідженнями були отримані такі дані щодо порівняльної ефективності місцевого лікування РА «золотим стандартом» гелем диклофенаку та гелем, що містить німесулід («Найз»). Спостерігали 60 хворих на РА, з яких 30 отримували локальну терапію гелем «Найз» (І група), а 30 – гелем диклофенаку (ІІ група).

Повний двотижневий курс лікування завершили всі пацієнти.

За знеболювальним ефектом порівнювані гелеві форми НПЗП були зіставлені.

Ефект локальної терапії оцінили як добрий 37,9 % хворих І групи і 33,3 % в ІІ, як задовільний – 48,3 і 50 % відповідно. Не відзначили ефекту троє хворих, які отримували «Найз» і п'ятеро – диклофенак.

На тлі терапії у 4 пацієнтів І групи вдалося знизити дозу перорального вживання «Найз» на 100 мг. Переносимість гелевих форм була доброю, побічних реакцій (місцевих і системних) не відзначено.

Проведене дослідження підтвердило можливість посилення анальгетичного ефекту комплексної терапії РА при включенні локальних гелевих форм НПЗП. За анальге-

тичним ефектом гелю «Найз» не поступається «класичному» НПВП - диклофенаку і може використовуватися як адитивний засіб для посилення анальгетичного ефекту у хворих на РА і навіть дає змогу знизити дозу при системному вживанні НПЗП. Крім того, препарат гелю «Найз» має гарний протизапальний ефект.

Локальна терапія гелем «Найз» безпечна щодо розвитку небажаних явищ [1].

Проаналізовано економічну вигідність лікування РА згідно з рекомендаціями МОЗ України [9] з урахуванням сучасних лікарських засобів наявних на фармацевтичному ринку. Порівнювалася ефективність та вартість лікування пероральними лікарськими формами («Німесил», гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30, виробник «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)»), та «Найз», таблетки 100 мг, № 20, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія) та місцевими лікарськими формами («Ремісид», 1% гелю, 30 г, виробник «Дарниця», Україна, та «Найз», 1% гелю, 20 г, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія).

Середня лікувальна доза – 100 мг німесулідю 2 рази на день. Тривалість лікування – 15 днів.

За даними програмного комплексу «Аптека» середня ціна на вищенаведені препарати така:

«Німесил», гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30, виробник «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)», Німеччина – 99,20 грн. Цієї кількості препарату вистачає на курс лікування.

«Найз», таблетки 100 мг, № 20, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія – 16,67 грн. Проте для проведення курсу лікування необхідно 30 таблеток, тому курс лікування становить $16,67 \times 1,5 = 25,00$ грн.

Для порівняння були проаналізовані ціни на м'які лікарські форми з німесулідом: «Ремісид», 1% гелю, 30 г, виробник «Дарниця», Україна – 24,32 грн.

«Найз», 1% гелю, 20 г, виробник «Dr.Reddy`s Laboratories Ltd», Індія – 12,77 грн. [14].

Наведені дані свідчать про те, що лікування РА, особливо на ранніх стадіях, з використанням місцевих лікарських форм з німесулідом більш безпечно та економічно вигідне, ніж лікування пероральними лікарськими формами.

Проте для досягнення більшого ефекту рекомендується проводити комплексну терапію з використанням як таблетованих форм препарату, так і місцевих. Тому було підраховано і вартість комплексного курсу лікування РА НПЗП з використанням вищенаведених препаратів та застосуванням таблетованої форми дозою 200 мг на добу (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Комплексне лікування РА за допомогою пероральних та місцевих лікарських форм (доза німесулідю перорально – 200 мг на добу)

Пероральні лікарські форми	Місцеві лікарські форми	
	Ремісид (1% гелю, 30 г)	Найз (1% гелю, 20 г)
Німесил (гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30)	123,52 грн.	111,97 грн.
Найз (таблетки, 100 мг, № 20)	49,32 грн.	37,77 грн.

Отже, середній курс лікування варіює між 37,77 грн. (застосування обох лікарських форм торгової марки «Найз») та 123,52 грн. (застосування німецького препарату «Німесил» у вигляді гранул та вітчизняного «Ремісид-гель»). Проте висока вартість останньої схеми лікування нівелюється надзвичайно низькою вірогідністю розвитку побічних реакцій.

Дослідження довели, що при адитивній терапії препаратами, що містять німесу-

лід, можна знизити дозу.

Виходячи з цього, було підраховано вартість лікування лише пероральними лікарськими формами з дозуванням німесуліді 100 мг на добу:

«Німесил», гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30, виробник «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)», Німеччина – 49,60 грн.

«Найз» таблетки 100 мг, № 20, виробник «Dr.Reddy's Laboratories Ltd», Індія – 12,50 грн. (15 таблеток на курс лікування).

Дані розрахунків комплексного лікування наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Комплексне лікування РА за допомогою пероральних та місцевих лікарських форм (доза німесуліді перорально – 100 мг на добу)

Пероральні лікарські форми	Місцеві лікарські форми	
	Ремісид (1 % гель, 30 г)	Найз (1 % гель, 20 г)
Німесил (гранули для приготування суспензії, 100 мг, № 30)	73,92 грн.	62,37 грн.
Найз (таблетки, 100 мг, № 20)	36,82 грн.	25,27 грн.

В и с н о в о к

Застосування адитивної терапії із зниженням дози пероральних лікарських форм німесуліді до 100 мг на добу зумовить зниження ризику розвитку побічних реакцій та зниження вартості лікування на 32,83 – 40,20 %. У середньому – на 36,52 %, тобто більше, ніж на третину.

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел та фармакоекономічне дослідження вартості лікування РА різними лікарськими формами, що містять німесулід, підтверджує високу ефективність терапії, низький ризик побічних ефектів та економічну доцільність. Особливо ефективно та економічно вигідно проводити адитивну терапію із застосуванням як пероральних, так і місцевих форм препаратів з німесулідом, оскільки можна знизити дозу німесуліді, що вживається перорально. Це у свою чергу веде до зниження вартості лікування в середньому на 36,52 %.

1. Балабанова Р.М., Федина Т.П., Запругаєва М.Е., Пушкова О.В. «Эффективность геля Найз (нимесулид) в качестве аддитивной терапии у больных ревматоидным артритом» // Русский медицинский журнал – 2008. – № 10, Т. 16. – С. 684–686.

2. Вікторов О.П. «Німесулід: перспективи залишаються?» // медичний інтернет-портал MED obzor

3. Вікторов О.П., Матвеева О.В., Яйченя В.П., Логвіна І.О. «Історія німесуліді. Абсолютно безпечних ефективних ЛЗ не існує» // «Щотижневик Аптека». – 2007. – № 34 (605).

4. Горячев Д.В., Балабанова Р.М. «Нимесулид - начало эпохи селективных ингибиторов ЦОГ-2» // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 23, Т. 11. – С. 1331–1333.

5. «Ефективність і безпечність нестероїдних протизапальних препаратів» // Мистецтво лікування. – 2006. – № 6 (34).

6. Зупанець І.А., Безугла Н.П. «Нестероїдні протизапальні препарати» // «Фармацевтична енциклопедія» // МОРІОН. – 2010.

7. Катеренчук І.П. «Преваги селективных ингибиторов ЦОГ-2 у терапії ревматичних захворювань» // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2 (28).

8. Лула А.М. «Нимесулид в терапии болевого синдрома при остеоартрозе» // Consilium Medicum. – 2007. – № 8, Т. 9. – С. 118–121.

9. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10.2006. Додаток № 11.

10. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Литвин В.О. «Використання нестероїдних протизапальних засобів для локальної терапії при захворюваннях кістково-м'язової системи» // Здоров'я України. – 2004 р. – № 86.

11. Школьник В.В. «Ревматоидный артрит: диагностические критерии, принципы терапии» // Ліки України. – 2008. – № 4 (120). – С. 146–150.

12. Brune K., Neubert A. «Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of the ideal COX-2 inhibitor: a pharmacologist's perspective» // Clinical and Experimental Rheumatology – 2001 – Nov-Dec; 19 (6 Suppl 25).

13. Moore R.A., Tramer M.R., Carall D. «Quantative systemic review of topically applied NSAID-s» // British Medical Journal. – 1998. – Volume 316, Issue 7128. – P. 333–338.

14. <http://pharmbase.com.ua>.

Надійшла до редакції 18.11.2011.

Д.С.Волох, В.В.Довжук, А.И.Гребельник

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ НИМЕСУЛИД В РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ, ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЭКОНОМИЧНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нимесулид, мягкие лекарственные формы

Проведенный анализ литературных источников и фармакоэкономические исследования стоимости лечения ревматоидного артрита различными лекарственными формами, содержащими нимесулид, подтверждает высокую эффективность терапии, низкий риск побочных эффектов и экономическую целесообразность.

D.Voloh, V.Dovzhuk, A.Grebelnik

THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS CONTAINING NIMESULIDE IN VARIOUS DOSAGE FORMS, THEIR EFFECTIVENESS AND EFFICIENCY OF THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Key words: rheumatoid arthritis, nimesulide, soft dosage forms

S U M M A R Y

The analysis of the literature and pharmacoeconomic studies the cost of treatment of rheumatoid arthritis by various dosage forms containing nimesulide therapy confirmed the high efficiency, low risk of side effects and economic feasibility.

АНАЛІЗ РИЗИКІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

УДК 658.51;658.5.012

С.А.ШКЛЯЄВ, канд. фармац. наук.

Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «ІФТ» АМН України

АНАЛІЗ РИЗИКІВ У ВИЗНАЧЕННІ РЕПРЕЗЕНТАТИВНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРИ ФОРМУВАННІ ОГЛЯДУ ЯКОСТІ ПРОДУКЦІЇ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Ключові слова: аналіз ризиків, НАССР, FMEA, огляд якості

Фармацевтичні підприємства України функціонують відповідно до керівних стандартів, одним з яких є Настанова [1]. Згідно п. 1.4 вказаного документа підприємства мають проводити регулярні періодичні огляди якості лікарських засобів для підтвердження постійності наявного процесу, відповідності діючим специфікаціям як на вихідну сировину, так і на готову продукцію, щоби виявити будь-які тенденції та встановити можливість вдосконалення продукції та процесу. В тому самому пункті наведено перелік 12 категорій, за якими необхідно проводити огляд якості. Якщо буквально дотримувати вимоги Настанови, то із зростанням кількості лікарських засобів, які виробляє підприємство, кількість інформації, що необхідно оглянути, зростає в геометричній прогресії, що ставить під сумнів саму концепцію раціонального використання ресурсів.

Проте Настанова дає підприємствам дієвий інструмент для раціоналізації використання ресурсів без суттєвого погіршення результатів роботи – аналіз ризиків (АР). До того ж ретельніший розгляд переліку категорій дає змогу розподілити їх на дві частини. До першої входять ті, які в своєму складі містять вимогу «...всіх...». Наприклад: «огляд всіх серій, що не відповідали специфікаціям...» або «огляд всіх значних відхилень...» чи «огляд всіх змін...» та ін. Цю частину можна назвати «індивідуалізованою». До другої частини входять категорії, що є загальними для великої кількості лікарських засобів, які виробляє підприємство. Це, наприклад, «огляд вихідної сировини, а також пакувальних матеріалів...» або «кваліфікаційний статус відповідного обладнання...» та ін. З практичного досвіду можна свідчити, що перша частина (індивідуалізована) за обсягом значно менше за другу частину (загальну).

Таким чином, метою даного дослідження було встановлення раціонального підходу до формування огляду якості другої (загальної) частини на підставі репрезентативного лікарського засобу, який було би визначено за допомогою АР.

Експериментальна частина

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Об'єктом дослідження було фармацевтичне підприємство, яке виробляє таблетки, таблетки, вкриті оболонкою, капсули та порошки на дільниці нестерильних лікарських засобів (ЛЗ). Номенклатура ЛЗ без урахування різних дозувань та варіантів пакування становить 39 найменувань.

Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі АР [2] за допомогою діаграми «Риб'яча кістка», яку наведено на рис. 1, було виявлено потенційні джерела небезпеки, що наведено в табл. 1.

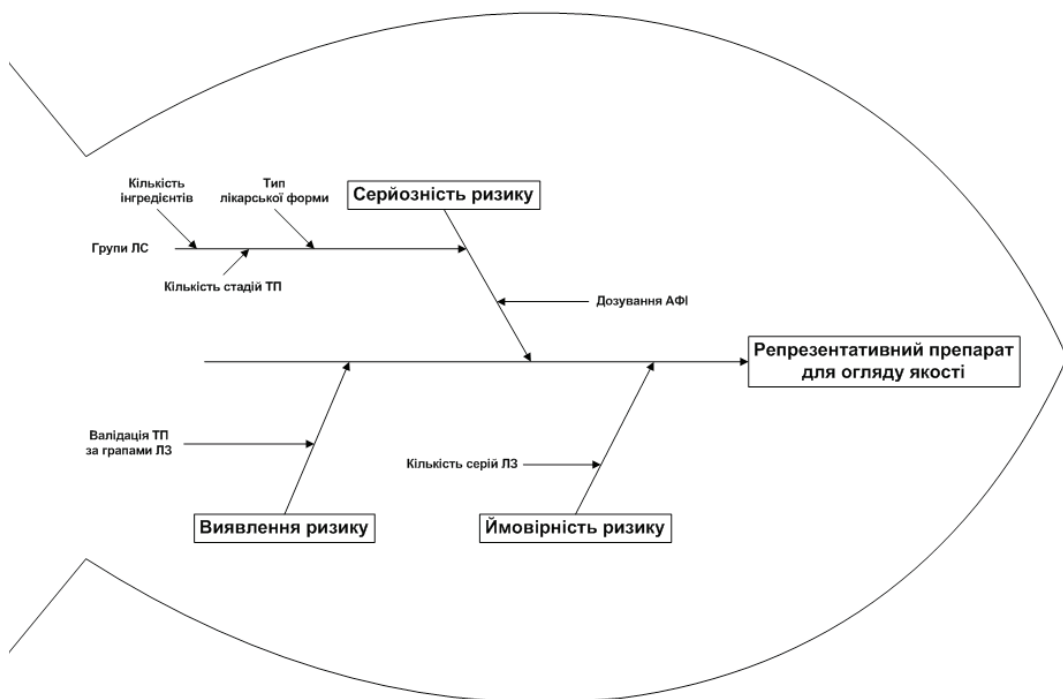


Рис. 1. Причинно-наслідкова діаграма «риб'яча кістка», яка допомагає виявити потенційні джерела небезпеки

Таблиця 1

Виявлені потенційні джерела небезпеки

	Вплив на серйозність ризику	Вплив на виявлення ризику	Вплив на ймовірність ризику
Потенційні джерела небезпеки	Дозування активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ)	Валідація ТП за групами ЛЗ	Кількість вироблених серій ЛЗ
	Тип лікарської форми (ЛФ)		
	Кількість інгредієнтів у ЛЗ		
	Кількість стадій в технологічному процесі (ТП)		

На другому етапі АР за допомогою «дерева» рішень НАССР [1,2] «Анализ опасностей и критические контрольные точки» встановлено, що всі наведені в табл. 1 дані є критичними контрольними точками, вплив на ризик для якості яких необхідно ранжувати. Оцінювання ризику проводили за допомогою методу FMEA [1]. Результати ранжирування наведено в табл. 2. У зв'язку з тим, що кількість класів у кожній групі різна, для проведення нормалізації використовували ваговий коефіцієнт, який наведено в останньому рядку табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Ранжирування критеріїв «серйозність» (S), «ймовірність» (P)
та «виявлення» (D)

Клас	Серйозність (S)				Ймовірність (P)	Виявлення (D)
	Тип ЛФ	Кількість стадій в ТП	Кількість інгредієнтів в ЛЗ	Дозування АФІ	Кількість вироблених серій ЛЗ	Валідація ТП за групами ЛЗ
1	Фасування з "in bulk"	2	1	Понад 50 мг	1	Проведені валідація та ревалідація
2	Порошки	3	2	50 мг та менше	2	Проведена валідація
3	Таблетки	4	3		3	Проводиться валідація
4	Капсули	5	4		4	Не проводилась валідація
5	Таблетки, вкриті оболонкою	6	5		5	
6		7	6		6	
7		8	7		7	
8		9	8		8	
9		10	9			
10		11	10			
11		12				
Ваговий коефіцієнт	2,2	1	1,1	5,5	1,375	2,75

Ранжирування кінцевого коефіцієнту ризику не проводили. В якості репрезентативного препарату було обрано той, що має найвище значення цього коефіцієнта.

Результат вибору репрезентативного препарату з 39 ЛЗ на час написання статті наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результат вибору репрезентативного препарату

ЛЗ	ЛФ	Кількість стадій	Кількість інгредієнтів	Дозування АФІ	Кількість серій	Валідація ТП за групами ЛЗ	Кінцевий коефіцієнт ризику
ФЛУКОНАЗОЛ, капсули по 50 мг, 100 мг, 150 мг	4	8	6	2	8	3	26
Ваговий коефіцієнт	2,2	1	1,1	5,5	1,375	2,75	

В и с н о в к и

1. Встановлено потенційні джерела небезпеки при визначенні репрезентативного препарату при формуванні огляду якості на фармацевтичному підприємстві.

2. На підставі аналізу ризиків методом FMEA «Аналіз характеру та наслідків дефектів» визначено лікарський засіб, який виробляє підприємство та огляд якості якого максимально об'єктивно характеризує діяльність підприємства.

1. «Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011». – К., 2011.

2. Попов А.Ю., Мешковский А.П. Система анализа риска (НАССР) как первый шаг в переходе к работе по правилам надлежащей производственной практики (GMP) // Фарматека. – 2002. – № 4. – С. 62–64.

Надійшла до редакції 18.10.2011.

С.А.Шкляев

АНАЛИЗ РИСКОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ РЕПРЕЗЕНТАТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОБЗОРА КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ

Ключевые слова: анализ рисков, НАССР, FMEA, обзор качества

Предложен подход к рациональному использованию ресурсов при формировании обзора качества продукции на фармацевтическом предприятии на основе выбора репрезентативного препарата. С помощью анализа рисков методами НАССР «Анализ опасностей и критические контрольные точки» и FMEA «Анализ характера и последствий дефектов» определены потенциальные источники опасности и предложен алгоритм ранжирования для выбора репрезентативного препарата. Разработанная процедура позволит снизить количество задействованных ресурсов при формировании обзора качества без снижения объективности его результатов.

S.A.Shklyayev

RISK ANALYSIS FOR THE DEFINITION OF REPRESENTATIVE DRUG FOR THE FORMATION OF THE QUALITY REVIEW AT THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISE

Key words: the risks analysis, HACCP, FMEA, quality review

S U M M A R Y

A method for efficient use of resources in formation of the quality review of product in the pharmaceutical company based on a selection of the representative drug is developed. By the risk analysis methods HACCP “Hazard Analysis and Critical Control Points” and FMEA “Procedures for failure mode and effects analysis” identified potential hazards and the proposed ranking algorithm to select a representative drug. The procedure will reduce the amount of resources involved in the formation of the quality review without compromising the objectivity of its results.

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.21

*В.В. ШАПОВАЛОВ (мол.), канд. фармац. наук, І.В. ЛІНСЬКИЙ, д-р мед. наук
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків,
ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України», м. Харків*

СУДОВА ФАРМАЦІЯ: ВИВЧЕННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО АДИКТИВНИХ РОЗЛАДІВ ЗДОРОВ'Я У НАРКОПАЦІЄНТІВ З ДЕВІАНТНОЮ ПОВЕДІНКОЮ

Ключові слова: судова фармація, адиктивні розлади здоров'я, схильність, наркопацієнти

Раніше встановлено причини та умови, які викликають поширення нарко-токсикоманії, алкоголізму, зловживання або вживання не за призначенням лікаря психоактивних речовин (ПАР), підвищення наркозлочинності, інших злочинів (вбивства, грабежі, крадіжки, дорожньо-транспортні пригоди), наслідками чого є збільшення кількості наркопацієнтів з девіантною поведінкою [2, 3]. Проведений судово-фармацевтичний моніторинг свідчить, що деяка частина неповнолітніх, позбавлена батьківського піклування, тепла й уваги, не бажаючи вести здоровий, спортивний, духовний та законослухняний спосіб життя, вчиняє правопорушення, пов'язані із незаконним обігом та зловживанням ПАР [4]. Отже, існує принципова можливість прогнозування ризику виникнення адиктивних розладів здоров'я із використанням методів генетики.

Мета роботи – в межах судової фармації і судової наркології вивчити схильність до розвитку адиктивних розладів здоров'я в популяції наркохворих з девіантною поведінкою шляхом проведення судово-фармацевтичного моніторингу наркозлочинності та нелегального обігу ПАР.

Матеріали та методи дослідження

Імперативним матеріалом були статистичні дані МОЗ України щодо захворюваності на нарко-токсикоманії, алкоголізм; МВС України щодо наркозлочинності й нелегального обігу ПАР; матеріали кримінальних справ за статтями 305–320 Кримінального кодексу України (кількість – 375); висновки судово-наркологічних експертиз про склад сім'ї, адиктивні розлади здоров'я у наркопацієнтів з девіантною поведінкою або у членів їхніх сімей (375); висновки судово-медичних експертиз про захворюваність та наявність характерних тілесних ушкоджень наркозалежної особи (100); висновки судово-психіатричних експертиз про захворюваність наркопацієнтів з девіантною поведінкою або членів їхніх сімей (155); висновки судово-фармацевтичних експертиз про класифікаційно-правові й номенклатурно-правові ознаки ПАР, що спричинила адиктивні розлади здоров'я (375); історії хвороб наркопацієнтів (500); дані щодо захворюваності родичів наркопацієнтів на адиктивні розлади здоров'я (нарко-токсикоманія, алкоголізм); родовідні наркопацієнтів з девіантною поведінкою (500); приклади із судово-фармацевтичної практики (375). Нижче наведено типові приклади із судово-фармацевтичної практики.

Приклад 1. *Краснокутський районний суд Харківської обл. (29.04.2009) розглянув у відкритому судовому засіданні кримінальну справу за обвинуваченням гр. Є., 1971 р.н. громадянина України, одруженого, має на утриманні сина, 1992 р.н., раніше не*

© В.В. Шаповалов, І.В. Лінський, 2011

судимого, але притягнутого до кримінальної відповідальності за ч. 1 ст. 213 Кримінального кодексу України (ККУ), на обліку у лікарів нарколога та психіатра не перебуває, за місцем мешкання характеризується позитивно, у скоєнні злочину, передбаченого ч. 1 ст. 309 ККУ. Суд встановив: гр. Є. 07.12.2008 р., близько 12.00 год., перебував на автошляху з с. Городне до с. Козіївка Краснокутського району, поблизу приміщення «Укртелеком» та придбав у гр. Т. поліетиленовий пакет з речовиною рослинного походження, яка згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи є особливо небезпечним наркотичним засобом маковою соломою, масою 37,7067 г. Того самого дня гр. Є. перевіз на автомобілі «Фольксваген» цей наркотичний засіб до місця свого мешкання, де о 15.00 год. був затриманий співробітниками міліції, які в присутності понятих вилучили у нього цей пакет. Допитаний в судовому засіданні гр. Є. пояснив, що макову солому придбав для виготовлення опію, без мети збуту, для особистого вживання. Суд, керуючись статтями 323 і 324 Кримінально-процесуального кодексу України (КПКУ), постановив: гр. Є. визнати винним у вчиненні злочину, передбаченого ч. 1 ст. 309 ККУ і призначити покарання у вигляді штрафу на користь держави в сумі 1700 грн.

Приклад 2. Чугуївський міський суд Харківської області (09.04.2009) розглянув у відкритому судовому засіданні кримінальну справу за обвинуваченням гр. А., 1988 р.н. громадянина України, не одруженого, раніше не судимого, на обліку у лікарів нарколога і психіатра не перебуває, за місцем мешкання характеризується позитивно, у скоєнні злочину, передбаченого ч. 1 ст. 309 ККУ. Суд встановив: гр. А. обвинувачується органами досудового слідства в тому, що 13.01.2009 р. об 11.00 год. перебував біля автовокзалу в м. Чугуєві та зустрів неповнолітнього гр. С., особа якого в ході досудового слідства не була встановлена, у якого з метою самостійного вживання незаконно придбав за 180 грн. одноразовий медичний шприц, в якому містилася рідина, частину якої він самостійно вжив шляхом внутрішньовенної ін'єкції, а іншу частину залишив при собі та незаконно зберігав без мети збуту для власного вживання. 14.01.2009 р. об 01.30 год. в районі залізничної станції Чугуєв ПЗД гр. А. був затриманий співробітниками міліції, які у присутності понятих, в ході особистого огляду виявили і вилучили з лівого рукава куртки гр. А. одноразовий медичний шприц, місткістю 5 мл, в якому на відмітці 2,2 мл містилася рідина коричневого кольору, що згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи є опієм ацетильованим, масою сухого залишку 0,150 г, особливо небезпечним наркотичним засобом.

Приклад 3. Жовтневий районний суд м. Харкова (27.11.2009) розглянув у відкритому судовому засіданні кримінальну справу за обвинуваченням неповнолітнього гр. С., 1991 р.н., громадянина України, що має неповну середню освіту, без постійного місця роботи, раніше не судимого, на обліку у лікарів нарколога та психіатра не перебуває, за місцем мешкання характеризується позитивно, проживає з матір'ю і трьома братами і сестрами (батько помер від наслідків наркоманії та мав девіантну поведінку), у скоєнні злочину, передбаченого ч. 1 ст. 309 ККУ. Суд встановив: неповнолітній гр. С. обвинувачується органами досудового слідства в тому, що 30.10.2009 р., близько 12.00 год. перебував на ринку «Казка» у м. Харкові, де знайшов сірниковий коробок, в якому містилася подрібнена рослина коноплі, яку залишив собі. Близько 19.00 год. гр. С. був затриманий працівниками міліції, які в присутності понятих знайшли сірниковий коробок із подрібненою рослиною, яка згідно з висновком судово-фармацевтичної експертизи є каннабісом (марихуана висушена), масою 7,1255 г, особливо небезпечним наркотичним засобом, який гр. С. незаконно зберігав при собі, без мети збуту, для власного вживання. Суд, керуючись статтями 323 і 324 КПКУ, постановив: неповнолітнього гр. С. визнати винним у вчиненні злочину, передбаченого ч. 1 ст. 309 ККУ і призначити покарання у вигляді штрафу на користь держави у сумі 8500 грн.

При проведенні досліджень використано методи: судово-фармацевтичного моніторингу, документального, ретроспективного, статистичного, системного, сегрегаційного, графічного аналізу із використанням програми «Criminal Stat», що розроблена на кафедрі фармацевтичного права Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації. Сегрегаційні частоти (SF) та їх помилки (S_{SF}) розраховували за формулами [1]:

$$SF = \frac{A - N}{T - N},$$

$$S_{SF} = \sqrt{\frac{SF(1 - SF)}{T - N}},$$

де A – загальна кількість уражених у виборці, T – загальна кількість дітей у виборці, N – кількість сімей у виборці.

Сегрегаційні частоти (SF) використовували для оцінювання рекурентного ризику (R) за формулою [5]:

$$R = \left[\frac{Q_p (1 - SF)}{SF - Q_p} + r \right] / \left[\frac{1 - SF}{SF - Q_p} + S - 1 \right],$$

де S – кількість всіх дітей у родині, r – кількість уражених дітей у родині, Q_p – популяційна частота.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні родовідних наркопацієнтів з девіантною поведінкою встановлено, що питома вага родичів цієї категорії хворих з адиктивними розладами здоров'я становила 14,3%, в т.ч. 10,2% страждали на нарко-токсикоманії, а 89,8% – на алкоголізм. Для порівняння ми розрахували питому вагу нарко-токсикоманій і алкоголізму для осіб, що перебувають на обліку в наркодиспансерах України відносно до всього дорослого населення України і отримали такі результати: на обліку в наркодиспансерах України перебувають 7,3 % пацієнтів, що страждають на нарко-токсикоманії та 92,7 % – на алкоголізм. Таким чином, частота захворювань наркологічного профілю серед родичів наркопацієнтів з девіантною поведінкою, які зловживають особливо небезпечними засобами опійної групи ($Q_r = 0,143$) в 7,3 разу вище, ніж у популяції ($Q_p = 0,0195$).

Сім'ї наркопацієнтів з девіантною поведінкою були розподілені на три типи: 1) сім'ї без адиктивних розладів здоров'я; 2) сім'ї, в яких один з батьків страждав на адиктивні розлади здоров'я (алкоголізм, нарко-токсикоманія); 3) сім'ї, в яких обидва батьки страждали на адиктивні розлади здоров'я. У досліджуваній виборці встановлено 62,2 %, що становили наркопацієнти із першого типу сімей (обидва батьки не страждали на адиктивні розлади здоров'я); 35,8 % – наркопацієнти із другого типу сімей, зокрема 33,4% – наркопацієнти, в сім'ях яких один з батьків (зазвичай батько) страждав на алкоголізм та 2,4% – наркопацієнти, в сім'ях яких один з батьків страждав на наркоманію; 2,0% – наркопацієнти із третього типу сімей (обидва батьки страждали на алкоголізм).

Для першого і другого типів сімей було розраховано сегрегаційні частоти (табл. 1). Для третього типу сімей сегрегаційні частоти не розраховували через її малочисельність.

Т а б л и ц я 1

Сегрегаційний аналіз першого та другого типів сімей наркопацієнтів з девіантною поведінкою

Тип сім'ї	Кількість сімей (N)	Кількість дітей		Сегрегаційна частота (SF)	Помилка сегрегаційної частоти (S_{SF})
		всього дітей (T)	з них наркопацієнтів (A)		
I тип	322	444	336	0,115	0,029
II тип	169	289	207	0,317	0,043

Сегрегаційні частоти були використані для розрахунку повторного ризику виникнення адиктивних розладів здоров'я у сім'ях досліджуваних типів (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Імовірність народження в сім'ї дитини із схильністю до адиктивних розладів здоров'я

Всього дітей (S)	Кількість дітей з адиктивними розладами здоров'я (r)							
	I тип сім'ї – обидва батьки без адиктивних розладів здоров'я (SF = 0,115)				II тип сім'ї – один з батьків страждає на адиктивні розлади здоров'я (SF = 0,317)			
	0	1	2	3	0	1	2	3
0	0,02186	—	—	—	0,03455	—	—	—
1	0,01950	0,12741	—	—	0,01950	0,45508	—	—
2	0,01760	0,11500	0,21240	—	0,01358	0,31700	0,62042	—
3	0,01604	0,10479	0,19355	0,28230	0,01042	0,24321	0,47599	0,70878
4	0,01473	0,09625	0,17777	0,25929	0,00845	0,19728	0,38611	0,57494
5	0,01362	0,08900	0,16437	0,23975	0,00711	0,16595	0,32478	0,48362

З табл. 2 видно, що для батьків I типу сім'ї ризик народження першої дитини зі схильністю до адиктивних розладів здоров'я становить 2,2 %. Аналогічний ризик для батьків II типу сім'ї становить 3,5 %, тобто більше, ніж у 1,5 разу в порівнянні з I типом сім'ї. Враховуючи загрозливо високу поширеність адиктивних розладів здоров'я в Україні та зростаюче занепокоєння потенційних батьків про здоров'я своїх нащадків, отримані результати досліджень можуть знайти застосування у діяльності медико-генетичних консультацій та у розробці заходів щодо запобігання поширенню і профілактики розвитку адиктивних розладів здоров'я внаслідок нераціонального вживання та зловживання ПАР.

Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що за наявності дітей у сім'ї, ризик народження наступної дитини зі схильністю до наркозахворювань тим нижчий, чим більше здорових дітей у сім'ї, і тим вищий, чим більше хворих. Останні висновки мають, в основному, теоретичну значущість, оскільки реалізація схильності до наркопатології у хворобу минає, як вже зазначалось вище, у підлітковому віці або пізніше, а інтервал у народженні дітей у більшості подружжя рідко перевищує 10 років.

Таким чином, у межах судової фармації і судової наркології вивчено схильність до розвитку адиктивних розладів здоров'я і девіантної поведінки в популяції наркозловживачів шляхом проведення судово-фармацевтичного моніторингу наркозлочинності й нелегального обігу психоактивних речовин. Отримані результати досліджень можуть знайти застосування у розробці заходів запобігання поширенню і профілактики розвитку адиктивних розладів здоров'я внаслідок нелегального обігу, нераціонального вживання та зловживання ПАР.

1. Вальд И. // Проблемы медицинской генетики. – М.: Медицина, 1970. – С. 130–153.
2. Фармацевтическое право в наркологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, И.К.Сосина, В.В.Шаповалова. – Х.: Факт, 2004. – 800 с.
3. Шаповалов В.В. (мл.), І.В.Лінський // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №1. – С. 36–41.
4. Шаповалов В.В. Стан судово-фармацевтичного забезпечення розслідування кримінальних справ, пов'язаних із незаконним обігом психоактивних речовин // Право України. – 2010. – № 8. – С. 153–161.
5. Morton N.E. Segregation analysis // Computer application in genetics. – Honolulu, 1969. – P. 129–139.

Надійшла до редакції 04.05.2011.

В.В.Шаповалов (мл.), І.В.Лінський

СУДЕБНАЯ ФАРМАЦИЯ: ИЗУЧЕНИЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АДДИКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВАМ ЗДОРОВЬЯ У НАРКОПАЦИЕНТОВ С ДЕВИАНТНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Ключевые слова: судебная фармация, аддиктивные расстройства здоровья, предрасположенность, наркопациенты

В рамках судебной фармации и судебной наркологии изучена предрасположенность к развитию аддиктивных расстройств здоровья и девиантного поведения у популяции наркоманов путем проведения судебно-фармацевтического мониторинга наркопреступности и незаконного оборота психоактивных веществ. Полученные результаты исследований могут найти свое применение в разработке мер предупреждения распространения и профилактики развития аддиктивных расстройств здоровья вследствие незаконного оборота, нерационального использования и злоупотребления психоактивными веществами.

V.V. Shapovalov (Jr.), I.V. Linsky

FORENSIC PHARMACY: THE STUDY OF DISPOSITION TO HEALTH ADDICTIVE DISORDERS OF THE DRUG ADDICTION PATIENTS WITH DEVIANT BEHAVIOR

Key words: forensic pharmacy, addictive impairment, predisposition, narkopatsienty.

S U M M A R Y

As part of the forensic pharmacy and forensic narcology predisposition to the development of addictive disorders, health and deviant behavior in a population of drug addiction patients by forensic monitoring of pharmaceutical drug-related crime and illicit psychoactive substances was studied. Results of the research can find its application in developing measures to prevent the spread and prevention of addictive disorders health in the illicit traffic, waste and abuse of psychoactive substances.

*В.В. ШАПОВАЛОВ, д-р фармац. наук, В.О. ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф.,
Ю.В. ВАСІНА, канд. фармац. наук, асистент, С.І. ЗБРОЖЕК, здобувач,
В.О. ОМЕЛЬЧЕНКО, здобувач
Адвокатське об'єднання «Фундація адвокатів України», м. Харків,
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, м. Харків*

ДОКАЗОВА І СУДОВА ФАРМАЦІЯ: ЧИННИКИ, РИЗИКИ І НАСЛІДКИ НЕМЕДИЧНОГО ВЖИВАННЯ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН

Ключові слова: доказова фармація, судова фармація, немедичне вживання, психоактивні речовини, чинники, ризики, наслідки

Немедичне вживання психоактивних речовин належить до глобальних проблем сучасності. Цьому явищу притаманний високий рівень суспільної небезпеки, зумовлений тяжкими наслідками у вигляді адиктивних розладів здоров'я (наркоманія, токсикоманія, полінаркоманія тощо), незаконного обігу психоактивних речовин, криміналізації суспільства. Фахівцями ВООЗ та ООН зроблено висновок: якщо частка наркозалежних осіб у структурі населення держави становить 7 % і більше, то це свідчить про розвиток у суспільстві незворотних процесів дегенерації населення. Україна цю кризову межу вже переступила. Якщо ситуація не зміниться на краще, то через 100 років, з урахуванням щорічного темпу приросту споживачів психоактивних речовин (приблизно 150–170 тис. у реальному вимірі), їх кількість становитиме близько 15 млн осіб [2, 3, 10].

Метою дослідження стало судово-фармацевтичне, судово-медичне і судово-наркологічне вивчення чинників, ризиків і наслідків немедичного вживання психоактивних речовин.

Матеріали і методи дослідження

Використано методи документального, нормативно-правового, системного, графічного аналізу, судово-фармацевтичного моніторингу.

Результати дослідження та їх обговорення

Проблему немедичного вживання психоактивних речовин (ПАР) досліджували за такими напрямками: характеристика ПАР; чинники і ризики немедичного вживання ПАР; наслідки немедичного вживання ПАР (залежність від ПАР та зловживання ПАР).

За результатами дослідження характеристики ПАР встановлено, що їх класифікують за такими показниками: за походженням (наприклад, природні опіати – морфін, кодеїн, тебайн; напівсинтетичні – героїн; синтетичний опіоїд – трамадол); за показаннями до терапевтичного використання (наприклад, амфетамінами називають ПАР, що пригнічують апетит); за механізмом дії на організм (наприклад, алкоголь пригнічує ЦНС; навпаки, кокаїн чинить на ЦНС збуджувальну дію); за хімічною будовою (наприклад, похідні барбітурової кислоти, похідні бензодіазепіну); за профілем безпеки (наркотичні, одурманювальні засоби, психотропні, отруйні, сильнодіючі речовини, легкозаймисті, їдкі, вибухові речовини, прекурсори, засоби допінгу, гомеопатії, спеціальні харчові продукти, загальна група); за формою відпуску (за рецептом та без рецепта лікаря); за назвою на сленгу, даною у певній субкультурі або на «чорному» ринку (рис. 1).



Рис. 1. Класифікація психоактивних речовин на засадах доказової фармації, як складової частини фармацевтичного і медичного права

При вивченні чинників і ризиків немедичного вживання ПАР встановлено, що їх можна умовно розподілити на дві групи – фармакологічні і нефармакологічні (рис. 2).

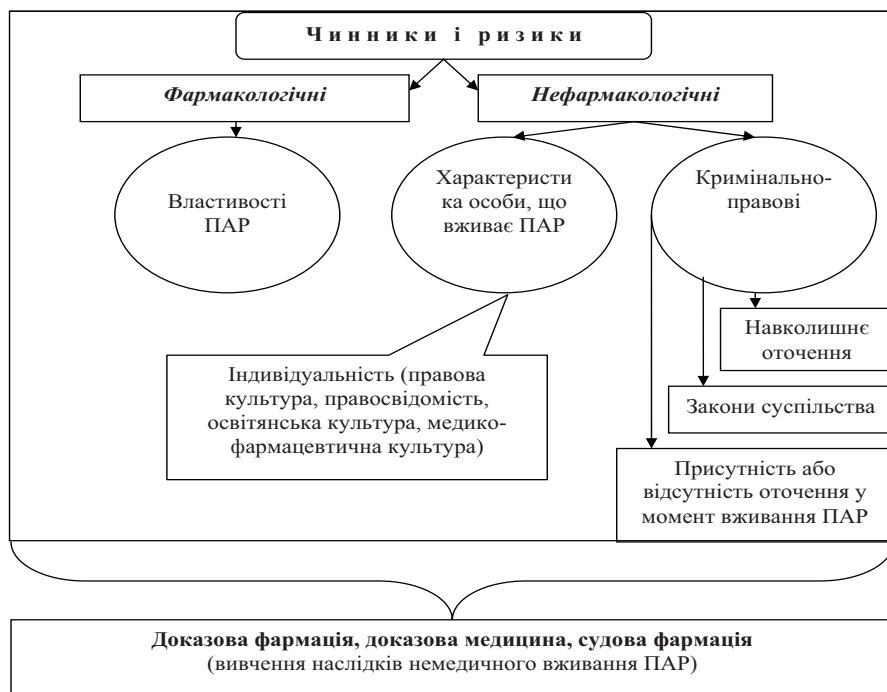


Рис. 2. Чинники і ризики немедичного вживання ПАР на засадах доказової фармації і судової фармації

До фармакологічних чинників і ризиків віднесено властивості ПАР, серед яких важливу роль відіграє спосіб вживання ПАР, оскільки від цього залежить, яка частина дози ПАР досягне органу. Властивості ПАР – лікарського засобу наведено на рис. 1 (побічна дія ЛЗ; дозування і спосіб вживання ЛЗ; протипоказання до вживання ЛЗ і лікарська взаємодія). Особливо слід звернути увагу на сумісне вживання кількох ПАР одночасно (наприклад, наркотичних засобів з алкоголем), що призводить до потенціювання наркогенного ефекту [8, 9].

Друга група чинників і ризиків – нефармакологічні, які умовно розподілено на дві підгрупи. Першу підгрупу становить характеристика особи (генотип особи, що приймає ПАР, її стать, вік, наркологічна толерантність, індивідуальність і віктимність). Друга підгрупа – це кримінально-правові чинники і ризики, тобто обставини, в яких вживається ПАР (навколишнє оточення; закони суспільства, що забороняють або дозволяють вживати ПАР; присутність або відсутність оточення у момент вживання ПАР). Серед нефармакологічних чинників і ризиків особливої уваги заслуговує індивідуальність особи, важливу частину якої становить рівень правової культури, правосвідомості, освітянської культури, медико-фармацевтичної культури (рис. 3).



Рис. 3. Загальне формування індивідуальності особистості

У цьому контексті авторами вивчено процес загального формування індивідуальності особистості. З'ясовано, що серед наркозалежних осіб провізори і медичні працівники становлять найменший відсоток. Із судово-фармацевтичної практики відомі випадки, коли ця категорія спеціалістів бере участь у незаконному обігу ПАР (є організатором або членом злочинного угруповання, яке розповсюджує ПАР серед наркозалежних), але самі при цьому не зловживають ПАР. Можливо, обізнаність у негативних наслідках зловживання ПАР утримує медико-фармацевтичних працівників від цього кроку стосовно себе, але недостатність правосвідомості, правової культури і медико-фармацевтичної культури штовхає їх на кримінальний спосіб збагачення за рахунок здоров'я пацієнтів [1, 7].

Подальші дослідження були спрямовані на судово-фармацевтичне, судово-медичне і судово-наркологічне вивчення наслідків немедичного вживання ПАР, тому мало сенс з позиції доказової фармації встановити критерії для визначення залежності від ПАР та зловживання ПАР. За оглядом наукової літератури встановлено, що Американська психіатрична асоціація (АРА) з початку 50-х років публікує офіційні діагностичні системи по різних психічних захворюваннях або розладах – Керівництво по діагностиці і статистиці (DSM). У світлі нових досліджень ці системи час від часу переглядаються. Остання версія DSM вийшла у травні 1994 року і називається DSM-IV. У ній є розділ про розлади, пов'язані із вживанням ПАР (алкоголю та інших

ПАР), в якому містяться критерії визначення залежності від ПАР і критерії зловживання ПАР. Слід відмітити, що в DSM-IV кожен критерій застосовано до визначення залежності і зловживання будь-якими ПАР у немедичних цілях і зосереджено увагу на тому, що залежність від ПАР і зловживання ПАР є різними діагнозами, тобто не можна встановити одній особі діагнози залежності від ПАР і зловживання ПАР одночасно, хоча можливе поєднання діагнозів за різними видами ПАР. Вид ПАР визначає класифікаційно-правова ознака ПАР.

Основні критерії визначення залежності від ПАР згідно з DSM-IV наведено на рис. 4. Якщо проаналізувати критерії 3–6 на рис. 4, то можна умовно їх назвати одним терміном «звичка до ПАР». Суть звички в тому, що головним у житті залежної особи стає споживання і придбання ПАР, при цьому всі інші боки життя ігноруються або їм приділяється значно менше уваги. Особа вживає ПАР, незважаючи на ризик, тобто втрачає контроль.

Як видно з рис. 4, серед критеріїв залежності введено два терміни – толерантність і абстиненція. Толерантність визначається як потреба в постійному збільшенні кількості ПАР, що вживається, для досягнення інтоксикації або бажаного ефекту, тобто помітне послаблення дії однакової кількості ПАР при тривалому вживанні [6].

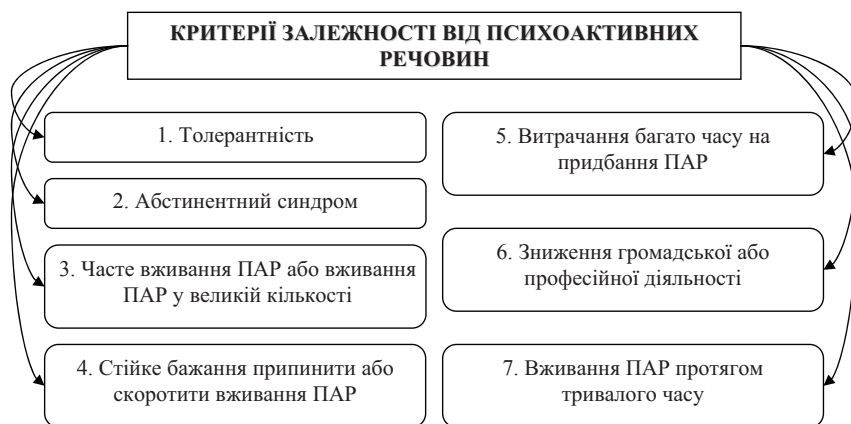


Рис. 4. Критерії залежності від психоактивних речовин

Абстинентний синдром визначається як синдром фізичних та психологічних порушень, зумовлених різким припиненням вживання ПАР або фармакологічним блокуванням дії ПАР. Слід відмітити, що чітко визначений абстинентний синдром викликають не всі ПАР. Так, прояви абстинентного синдрому залежать від індивідуальних характеристик особи, яка зловживає ПАР (див. рис. 2); тривалості вживання ПАР; фармакологічних властивостей ПАР (див. рис. 1). У діагностичній системі DSM-IV діагноз залежності від ПАР може бути встановлено за одним з 7 критеріїв (див. рис. 4) або без них взагалі. Для точнішого діагнозу потрібні принаймні 3 з 7 наведених на рис. 4 критеріїв.

Як було відмічено вище, залежність від ПАР і зловживання ПАР є різними діагнозами, і критерії *залежності від ПАР* не мають перетинатися з критеріями визначення *зловживання ПАР*. Стосовно визначення зловживання ПАР у DSM-IV виявляємо 4 критерії (рис. 5), наявність одного з яких достатня для встановлення діагнозу. Як видно з рис. 5, у критеріях *зловживання ПАР* головне місце займають негативні події в різних сферах життя (сімейній, громадській, професійній). Так, періодичне вживання ПАР призводить до неможливості виконувати соціальні обов'язки (вчитися, працювати, вести домашнє господарство), наслідками чого стають систематичні випадки нез'явлення на роботу, прогули занять, тривале нез'явлення або виключення з школи, відсутність турботи про дітей або домашнє господарство, водіння автомобіля або робота на верстаті в стані сп'яніння, протиправні дії, здійснені під впливом ПАР. Тривале вживання ПАР призводить також

до поглиблених соціально-економічних, медико-фармацевтичних або психолого-комунікаційних міжособових проблем, що викликані наслідками зловживання ПАР (сімейні сварки, конфлікти на роботі, бійки, хуліганські дії тощо).

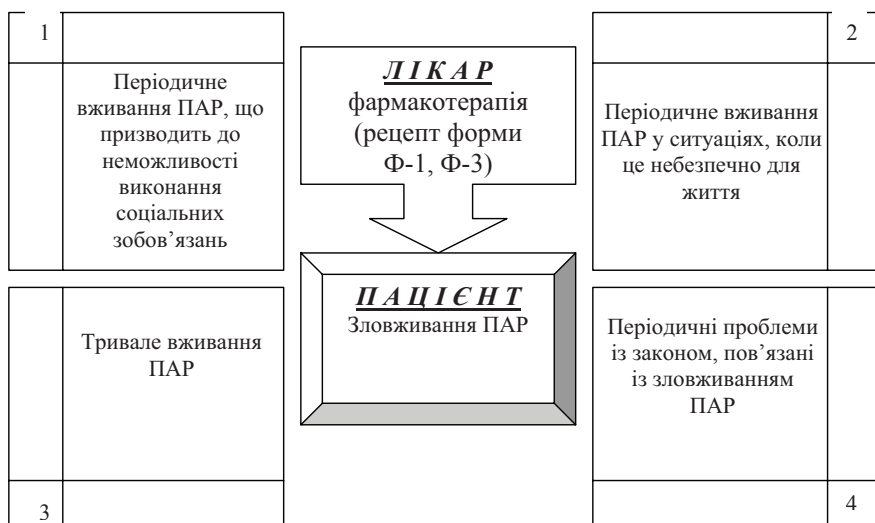


Рис. 5. Критерії зловживання ПАР та роль лікаря у фармакотерапії і рецептурному обігу лікарських засобів

Таким чином, аналіз наслідків немедичного вживання ПАР свідчить, що ця проблема призводить до погіршення стану або захворювання осіб, і це вимагає відповідної медико-фармацевтичної допомоги. Так, з 2008 р. МОЗ України запроваджено в усіх регіонах замісну підтримувальну терапію наркозалежних осіб з використанням метадону в лікувально-профілактичних закладах. Слід відмітити, що зазначена програма передбачає легалізацію обігу метадону, який включено до Списку № 1 Таблиці II Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів [5], тобто обіг його в Україні обмежений та підлягає спеціальному контролю. Втім, судово-фармацевтична практика свідчить про те, що сьогодні не вирішено проблеми з упорядкуванням обігу метадону в лікувально-профілактичних закладах, що викликає резонанс у медико-фармацевтичному секторі. З метою запобігання виникненню з боку медичних працівників порушень порядку обігу наркотичних засобів, що використовують у замісній підтримувальній терапії в лікувально-профілактичних закладах, кафедрою фармацевтичного права розроблено і впроваджено методичні рекомендації, що надають алгоритм фармакотерапії [4]. Крім того, серед умов, які призводять до незаконного обігу метадону, є запровадження таблетованої форми метадону, яка зручна для витоку в нелегальний обіг. Вважаємо, що альтернативою таблетованій формі можуть бути екстемпоральні лікарські форми з метадоном (порошки, сиропи, краплі тощо), виготовлені в умовах аптеки за індивідуальними прописами лікарів. Дослідження в цьому напрямку тривають.

В и с н о в к и

Проведено судово-фармацевтичне, судово-медичне і судово-наркологічне вивчення чинників, ризиків і наслідків немедичного вживання психоактивних речовин. Встановлено критерії визначення зловживання ПАР і залежності від ПАР.

1. Васіна Ю.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Омельченко В.О., Шувера О.В. // Протидія наркозлочинності: вітчизняний та міжнародний досвід співпраці правоохоронних та судових органів: Мат. українсько-німецької наук.-практ. конференції, 26 – 27 травня 2011 р. – Донецьк, 2011. – С. 130 – 132.

2. Концепція реалізації державної політики у сфері протидії поширенню наркоманії, боротьби з незаконним обігом наркотичних засобів, психотропних речовин та

прекурсорів на 2011 – 2015 роки // Офіційний вісник України. – 24 вересня 2010 р. - № 70. – Ст. 2533.

3. *Музика А.А., Горюх О.П.* // Протидія наркозлочинності: вітчизняний та міжнародний досвід співпраці правоохоронних та судових органів: мат. українсько-німецької наук.-практ. конф., м. Донецьк, 26 – 27 травня 2011 р. – Д., 2011. – С. 14–15.

4. *Шаповалов В.В. (мл.), Васіна Ю.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.О.* Порядок діяльності з обігу наркотичних засобів у лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я України для проведення замісної підтримувальної терапії: метод. реком. (серія: Фармацевтичне право) – Харків, 2011. – 82 с.

5. *Шаповалова В.А., Шаповалов В.В., Шаповалов В.В. (мл.)*. Постанова Кабінету Міністрів України № 770 від 06.05.2000 р. «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» // Фармацевтичне право. Навчальний посібник до аудиторної роботи з фармацевтичного законодавства за спеціальністю «Фармація». – Х., 2008. – С. 98–107.

6. *В.В.Шаповалов, В.В.Шаповалов (мл.), В.А.Шаповалова*. Фармацевтическое и медицинское право: уч. пособ. (серія: Фармацевтическое право) / – [1-е изд.]. – Х.: Изд-во «Скорпион», 2011. – 208 с.

7. *Шаповалов В.В.* Стан судово-фармацевтичного забезпечення розслідування кримінальних справ, пов'язаних з незаконним обігом психоактивних речовин // Право України. – 2010. - № 8. – С. 153 – 161.

8. *Malek K., Phleps R.* Drogenstrafrecht in Deutschland. – Freiburg, 2009. – 62 S. – S. 10.

9. Drugs in focus. A series of policy briefings published by the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Lisbon, 2007. – 177 p.

10. Statistical bulletin 2010 EMCDDA [Інтернет ресурс] – <http://www.emcdda.europa.eu/stats10>.

Надійшла до редакції 01.07.2011.

В.В.Шаповалов, В.А.Шаповалова, Ю.В.Васіна, С.І.Зброжек, В.А.Омельченко

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ И СУДЕБНАЯ ФАРМАЦИЯ: ФАКТОРЫ, РИСКИ И ПОСЛЕДСТВИЯ НЕМЕДИЦИНСКОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ключевые слова: доказательная фармация, судебная фармация, немедицинское употребление, психоактивные вещества, факторы, риски, последствия

В статье приведены результаты исследования факторов, рисков и последствий немедицинского употребления психоактивных веществ с позиции судебной фармации и доказательной фармации. Изучены критерии злоупотребления психоактивными веществами и зависимости от психоактивных веществ.

V.V. Shapovalov, V.A. Shapovalova, Yu.V. Vasina, S.I. Zbrozhek, V.O. Omelchenko

EVIDENCE-BASED AND FORENSIC PHARMACY: FACTORS, RISKS AND CONSEQUENCES PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

Key words: evidence-based pharmacy, forensic pharmacy, non-medical use, psychoactive substances, factors, risks and consequences

S U M M A R Y

In article bring the results of research on factors, risks and consequences of non-medical use of psychoactive substances with the position of the forensic pharmacy and evidence-based pharmacy. Studied criteria for psychoactive substance abuse and dependence psychoactive substance abuse.

УДК 615.014.:615.454.1:616-001.4-03

*Т.Ф.ОЛІФІРОВА, пошукач, Л.Л.ДАВТЯН, д - р фармац. наук, професор
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика*

ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СТВОРЕННЯ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Ключові слова: лікарський засіб, специфічна активність, фармацевтичний фактор, крем, реологія

Однією з головних проблем у хірургії і дерматології є раціональне лікування гнійно-запальних захворювань шкіри та післяопераційних гнійних ускладнень [3, 4].

Сучасні методи лікування ран передбачають вибір препаратів залежно від завдань терапії з урахуванням фази ранового процесу [5, 7]. Препарати, що застосовують в I фазу, повинні мати широкий спектр антимікробної дії, осмотичні властивості, забезпечити проникнення препаратів у зону пошкодження для створення терапевтичної ефективності, при цьому всмоктування в кров має бути мінімальною для зниження загальних токсичних ефектів; виявляти протизапальну та знеболювальну дію.

Препарати, що застосовуються в II фазу, мають захищати грануляційну тканину від механічного ушкодження і дії інших негативних факторів, запобігати вторинному інфікуванню, стимулювати репаративні процеси в рані.

Основні вимоги до лікарських засобів, що застосовують у III фазу, багато в чому збігаються з вимогами до препаратів для лікування у II фазу ранового процесу: ефективний захист грануляційної тканини, профілактика вторинного інфікування рани, прискорення епітелізації. Такий раціональний підхід у лікуванні ран можливий завдяки розширенню і розвитку виробництва м'яких лікарських засобів (МЛЗ).

Таким чином, завдяки розширенню асортимента препаратів для місцевого лікування ран можна обирати і своєчасно застосувати препарат, що максимально відповідає фазі ранового процесу. Це дасть змогу скоротити термін загоєння ран і знизити вірогідність ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

Ураховуючи основні патогенетичні ланки рани в II при переході до III фази ранового процесу вважали за доцільне ввести до складу мазі ранозагоювальний засіб – метилурацил, який прискорює процеси регенерації клітин, сприяє загоєнню рани, стимулює клітинні і гуморальні фактори імунітета. Має помірну протизапальну дію.

При лікуванні інфекційних процесів шкіри або запобіганні реінфекції, що викликані асоціаціями бактерій і патогенних грибів, найчастіше використовують антибіотики та антисептики широкого спектра дії. Тому як антибактеріальні компоненти були застосовані еритроміцин та стрептоцид. Вибір їх також ґрунтується на пригніченні широкого кола мікроорганізмів. Крім того, така комбінація субстанцій потенціюватиме терапевтичну активність. Такий комплекс властивостей вигідно відрізняє від інших комбінації антимікробних засобів, що застосовують у клінічній практиці в Україні.

Результати та їх обговорення

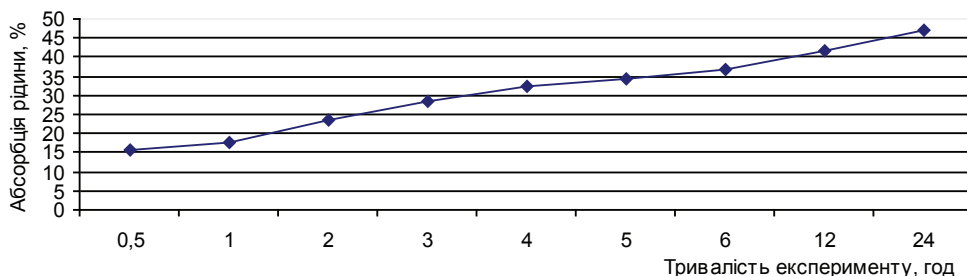
Обґрунтування складу основи для МЛЗ проводили на основі досліджень структурно-механічних властивостей модельних зразків, які були обрані на підставі експерименту.

© Т.Ф.Оліфірова, Л.Л.Давтян, 2011

На основі проведеного експерименту нами обрано склад МЛЗ, що являє собою емульсію першого роду типу м/в і характерно для крему.

У подальшому нами досліджено осмотичну активність (метод діалізу через напівпроникну мембрану) обраного нами складу. У медико-біологічних вимогах до ЛЗ для лікування ран у II при переході до III фази ранового процесу визначено, що МЛЗ повинні мати мінімальну осмотичну активність, що забезпечуватиме необхідні умови для загоєння рани і посилюватиме протизапальну активність препарату (рис. 1).

Рис. 1. Осмотична активність основи модельної композиції



Аналіз даних рис. 1 свідчить, що основа виявляє незначну осмотичну активність протягом 24 год (47,19 %).

У подальшому ми вивчали вплив способу введення діючих речовин – еритроміцину та стрептоциду до складу основи на їх антимікробну активність методом дифузії в агаровий гель. Встановлено, що оптимальною є концентрація стрептоцида і еритроміцину 3 % і 1 % відповідно [1, 2].

Обґрунтування вибору концентрації метилурацилу (5 % при концентрації еритроміцину 1 % і стрептоциду 3 % відповідно) проводили на підставі досліджень специфічної активності – антиальтеративної та антиексудативної [6].

У зв'язку з тим, що опрацьований склад ЛЗ є багатокомпонентним і технологічний процес передбачає температурний режим введення речовин до основи, нами для вивчення фазових перетворень, термічного розкладу, окиснення, горіння, внутрішньомолекулярних перегрупувань та інших процесів застосовано термічний метод аналізу (рис. 2).

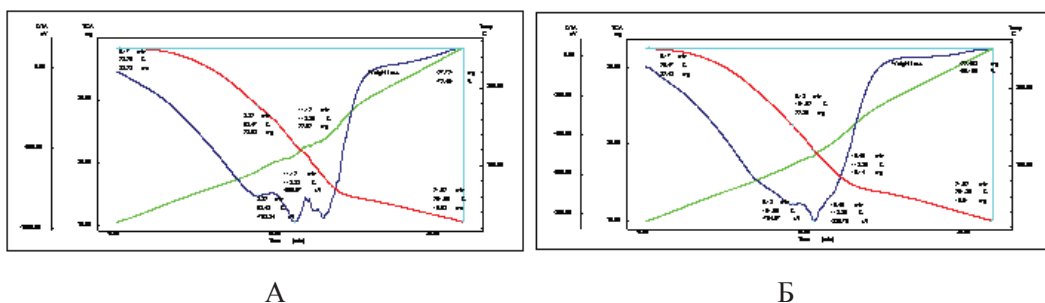


Рис. 2. Дериватограма: А – основа; Б - крем

Аналізуючи дериватограми основи крему та крем можна стверджувати, що профілі кривих, а також їх термічні ефекти практично подібні в передбаченому діапазоні температур з вираженим ендотермічним переходом при $113 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$, а втрата в масі в результаті експерименту – $70 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$.

Отже, незважаючи на наявність у складі крему речовин з різними фізико-хімічними властивостями, можна стверджувати, що характер дериватограм цих систем прогнозуємо у встановлених діапазонах температур, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії між діючими та допоміжними речовинами.

У технологічному процесі виробництва лікарських засобів необхідно враховувати виявлені теплові ефекти, які виникають під час нагрівання. Тому наступним етапом досліджень було вивчення впливу діючих речовин (ДР) на структурно-механічні властивості крему (рис. 3).

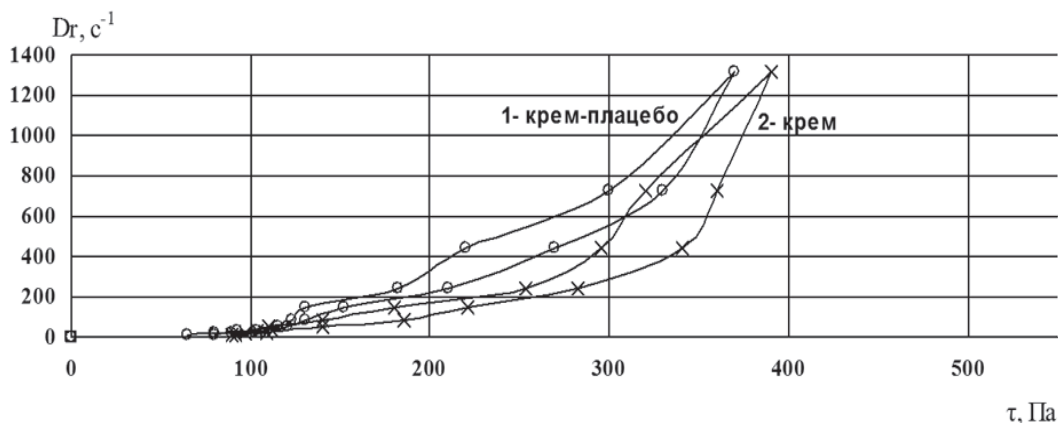


Рис. 3. Реограма структурно-механічних властивостей крему та крему-плацебо при температурі 20 °С.

Як видно з рис. 3, досліджувані системи, як з ДР, так і плацебо мають добре виражені тиксотропні властивості, про що свідчать значні площі поверхні між висхідною і низхідною кривими. Отже, опрацьований крем належить до структурованих систем і має достатню тиксотропність, а значить здатний розріджуватися при контакті зі шкірними покривами, добре намащуватися, здатний до екструзії з туб та має необхідні технологічні властивості.

Дослідження свідчать, що діючі речовини особливо не впливають на реологічні властивості крему.

Таким чином, на основі комплексу досліджень розроблено склад МЛЗ для лікування хірургічних ран у II при переході до III фази ранового процесу під умовною назвою Стрептомер-крем.

В и с н о в к и

1. На підставі структурно-механічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень розроблено склад крему комбінованої дії для лікування ран у II при переході до III фази ранового процесу, до складу яких входять метилурацил, стрептоцид і еритроміцин.

2. Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано спосіб введення діючих речовин в основу крему – суспензії.

3. Досліджено вплив технологічних факторів на антимікробну активність крему. Встановлено, що оптимальним для виготовлення крему є гарячий/горячий/холодний метод.

4. Визначено структурно-механічні властивості опрацьованого крему. Доведено, що консистенція крему є задовільною, оскільки їх криві напруги зсуву повністю вкладаються в діапазон реологічного оптимуму для гідрофільних мазей. Обмежені реограми плинності крему розташовуються в зоні реологічного оптимуму, що підтверджує їх задовільну намащуваність.

1. Давтян Л.Л., Оліфірова Т.Ф., Бірюкова С.В., Колоколова О.Б. // Фармац. журнал. — 2010.— № 5.— С. 52 – 55.
 2. Давтян Л.Л., Оліфірова Т.Ф., Бірюкова С.В., Колоколова О.Б. // Фармац. журнал. — 2010.— № 6.— С. 86 – 87.
 3. Кузнецова В.М., Чусшов В.І., Гриценко В.І., Рибак В.А. // Вісник фармації. - 2002. - №2 (30). - С.138 - 140.
 4. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В. Профилактика и лечение инфекции в хирургии. – Методические рекомендации. – М., РГМУ. – 2002. – 75с.
 5. Перцев И. М., Зупанец И. А. Биологическая фармация – современная теория оптимального производства и использования лекарств // Клінічна фармація.– 1999.– Т. 3, № 2. – С. 128–132.
 6. Середа П.І., Давтян Л.Л., Оліфірова Т.Ф. //Зб. наук. праць співробітників НМА-ПО ім. П.Л. Шупика. – 2010. – Кн.3. – Вип. 19. – С. 493 – 497.
 7. Туманов В.П., Герман Г. П. Методическое руководство по лечению ран. –1-е издание. – Изд - во «Пауль Хартманн» (пер. с нем.). – 2000. – 123с.
- Надійшла до редакції 08.11.2011.

Т.Ф.Олифирова, Л.Л.Давтян

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Ключевые слова: лекарственное средство, специфическая активность, фармацевтический фактор, крем, реология

Проведен комплекс исследований по обоснованию состава и технологии поликомпонентного крема для лечения раневого процесса, в состав которого входят метилурацил, стрептоцид и эритромицин.

T.F.Olifirova, L.L.Davtyan

TECHNOLOGICAL BASES OF THE CREAM FOR TREATMENT OF WOUND

Key words: drug, the specific activity of the pharmaceutical factor cream rheology

S U M M A R Y

Conducted a set of feasibility studies and technology multicomponent treatment cream wound process which includes metiluratsil streptotsid and erythromycin.

ВИВЧЕННЯ СПЕРМІЦИДНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ ДЛЯ ГІНЕКОЛОГІЇ

Ключові слова: гель, сперміцидна активність, спермії кнурів, кнури, хінозол, метронідазол, допоміжні речовини

Розвиток наукових досліджень у галузі біофармації свідчить, що ефективність фармако-терапії в певній мірі залежить від правильно обраної лікарської форми та допоміжних речовин (ДР), які забезпечують не тільки зручність застосування лікарського засобу (ЛЗ), а й цілеспрямовану доставку активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). З цієї точки зору застосування полімерних матеріалів для створення ЛЗ з високою біодоступністю у вигляді гелів, відкриває нові можливості для застосування як інноваційних, так і давно відомих АФІ.

У гінекологічній практиці м'які лікарські засоби (МЛЗ) широко застосовують як для лікування запальних захворювань, так і з метою контрацепції [1, 3, 4]. Контрацептивні МЛЗ, що мають певні реологічні властивості, легко розмащуються по слизовій порожнині, змішуються з природним секретом піхви, тим самим вони справляють одночасно і змашувальну дію, що може бути необхідною при коїтусі у разі недостатнього виділення природного секрету. Крім того, МЛЗ за рахунок підвищеної в'язкості створює додаткову перешкоду на шляху сперміїв [8]. Таким чином, за наявності інших ЛФ, МЛЗ не витрачають свою актуальність.

Подальші дослідження, спрямовані на реалізацію розроблених нами методологічних підходів [2], присвячені створенню вагінальних матричних терапевтичних систем – носіїв тих АФІ, які були відібрані нами в якості потенційних антимікробних засобів зі сперміцидною активністю. Вибір об'єктів досліджень зумовлено їх затребуваністю в гінекологічній практиці, високою фармакологічною активністю, а також перспективністю їх застосування [6].

Метою роботи є вивчення сперміцидної активності розробленого МЛЗ у вигляді гелю для гінекологічної практики на сперміях кнурів методом *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на базі кафедри акушерства, гінекології та біотехнології відтворення тварин ННІ ветеринарної медицини та якості й безпеки продукції Національного університету біоресурсів і природо-користування України.

Для досліджень було використано свіжоотриману і розбавлену розбавником для короточасного зберігання «Minitube» (Німеччина) сперму кнурів породи великої білої. Кожний еякулят оцінено за макро- та мікроскопічними показниками: колір, запах, об'єм, консистенція, рухливість, концентрація сперміїв [7].

Визначення рухливості сперми проводили в препараті «роздавлена крапля» під мікроскопом зі збільшенням у 100–180 разів на столику з підігрівом. Для визначення рухливості на предметне скло теплою стерильною скляною паличкою наносили невелику краплю сперми і накривали покривним склом. Підрахунок сперміїв проводили не менш ніж у трьох полях зору мікроскопа. Підраховували кількість сперміїв з прямолінійно-поступальним рухом, окремо кількість сперміїв з неправильним рухом (манежним, коливальним) та мертвих сперміїв.

Рухливість (*P*) сперміїв визначали за формулою:

$$P_c = \frac{n_1 \cdot 10}{n}, \quad (1)$$

де: n – загальна кількість підрахованих спермій;

n_1 – кількість підрахованих спермій з прямолінійно-поступальним рухом;

10 – постійний коефіцієнт.

Визначення кількості мертвих спермій (H_c) проводили методом диференціального фарбування за формулою:

$$H_c = \frac{C^+}{C^- + C^+}, \quad (2)$$

де: C^+ – кількість спермій із зафарбованими голівками;

C^- – кількість спермій із незафарбованими голівками.

Визначення концентрації спермій проводили у лічильній камері Горяєва. Сперму розріджували у меланжері 3 % розчином натрію хлористого, вносили її під покривне скельце камери і при малому збільшенні у затемненому полі підраховували кількість спермій у п'яти великих (80 малих) квадратах, розміщених по діагоналі.

У чисті, сухі, стерильні, підігріті до температури 38 °С флакони на 10 мл (зберігаються у термостаті), вносили по 0,5 мл препаратів сперміцидної дії різної концентрації та консистенції: флакони 1, 2, 3 – розчини; 3, 4 – гель. У другій серії досліджень: 1, 4 – розчини; 2, 3 – гель. Через 5 хв у кожен флакон додавали 0,5 мл досліджуваної сперми, змішували. Вплив препаратів на сперму оцінювали у препараті «роздавлена крапля» та мазку для визначення мертвих спермій одразу, через 1, 5, 10, 20, 30 хв та 1 год інкубації. У контролі використовували фізіологічний розчин та ЛЗ «Контрацептин Т», що містить 30 мг хінозолу, 300 мг борної кислоти та 30 мг танину.

Результати дослідження та їх обговорення

У першу чергу нами було вивчено якість спермій кнурів (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Показники якості сперми кнурів

Плідник	Концентрація, млрд.	Рухливість, бали	Патологічні спермії, %	pH
1	0,28	7,5	7	7,22
2	0,18	7,2	10	7,2
3	0,20	7,0	8	7,15

Нами вивчено вплив як окремих ДР (ДМСО, ПГ, камедь), так і їх різні комбінації та концентрації на якість сперми кнурів-плідників. За результатами досліджень встановлено, що після змішування ПГ зі спермою (через 30 с – 1 хв) рухливість спермій значно знизилась і становила $1,0 \pm 0,2$ проти $5,6 \pm 0,4$ у контролі. Через 5 хв інкубації рухливість спермій була $0,4 \pm 0,2$, а після 10 хв виявлялись тільки колові, коливальні й в одному випадку одиничні спермії з прямолінійним рухом. Через 15 хв інкубації спермії у всіх зразках були мертвими.

Після змішування ДМСО зі спермою (через 30 с – 1 хв) рухливість спермій знизилась і становила $2,6 \pm 0,4$ проти $5,6 \pm 0,4$ у контролі. Через 5 хв інкубації рухливість спермій була $1,1 \pm 0,1$, через 10 хв – $0,3$ і близько 20 % – з коловими та коливальними рухами. Через 15 хв інкубації у всіх зразках виявлялись тільки колові та коливальні рухи спермій, які становили відповідно 5 % та 10 %. Через 20 хв у зразках виявили поодинокі коливальні рухи спермій, а через 30 хв усі спермії були мертвими.

Змішування розчину камеді зі спермою (через 30 с – 1 хв) призводило до загибелі всіх спермій. Це зумовлено високою в'язкістю розчину камеді. Встановлено, що змішування модельних зразків гелю в різних концентраціях зі спермою кнурів *in vitro* у співвідношенні 1:1, виявило ефективну сперміцидну дію на спермії, викликаючи їхню загибель одразу після змішування. Аналогічні дані отримані також при додаванні до основи гелю молочної кислоти. У зв'язку з тим, що картина дослідження не змінюється з додаванням

молочної кислоти (сперміцидна дія спостерігається через 30 с – 1 хв), її концентрація – 0,125 % визначається як результат кореляції рН системи гелю.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення оптимальної сперміцидної концентрації розчину хінозолу (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Вплив розчину хінозолу на спермії кнурів

Розчин хінозолу, %	Час контакту сперми зі зразками	Кнур 1	Кнур 2	Кнур 3
0,025	30 с – 1хв	5,3	1,3	2,3
	5 хв	2,7	0,7	0,7
	10 хв	1,3	Коливальні	0,3
	20 хв	0,7	Одиничні коливальні	Коливальні
	30 хв	0,3	-	-
0,05	30 с - 1хв	5,7	2,0	3,3
	5 хв	4,3	1,0	2
	10 хв	3,3	0,7	0,7
	20 хв	1,7	0,3	0,3
	30 хв	0,7	Одиничні колові, коливальні	-
0,06	30 с - 1хв	5,7	1,7	3,0
	5 хв	3,0	1	1,3
	10 хв	2,3	0,3	0,3
	20 хв	1,3	Одиничні колові, коливальні	Одиничні колові, коливальні
	30 хв	0,3	-	-
0,1	30 с - 1хв	2,1	1,7	1,0
	2 хв	Коливальні	Коливальні, поодинокі колові	Коливальні
	5 хв	-	-	-
0,2	30 с - 1хв	1,3	1,7	1,0
	2 хв	Коливальні	Коливальні, поодинокі колові	Коливальні
	5 хв	-	-	-
0,5	30 с - 1хв	0	0	0
0,75	30 с - 1хв	0	0	0
1,0	30 с - 1хв	0	0	0
Контрацептин Т	30 с - 1хв	0	0	0

Отримані результати досліджень свідчать, що зразки № 1 – 3 виявили різну сперміцидну ефективність, яка, однак, є невисокою, бо дозволяла сперміям зберігати рухливість (прямолінійно-поступальний рух) через 20 хв після їх змішування з модельними зразками. Зразки № 4, 5 при змішуванні з сперміїв через 5 хв виявляють сперміцидну активність.

Високу сперміцидну ефективність (спермії гинули одразу після їх контакту із дослідними зразками) виявляли зразки № 6 – 8. Після змішування сперміїв із зразками «роздавлена крапля» не виявила жодних форм руху сперміїв у всіх зразках, тобто активність була 0 балів і всі спермії загинули одразу після контакту із досліджуваними зразками. Отже, 0,5 % розчин хінозолу виявляє сперміцидну активність. Але дослідження показали, що сперміцидну активність також мають системи з високою в'язкістю. Крім того, попередніми мікробіологічними дослідженнями [5] доведено, що оптимальну антимікробну активність виявляє гель при таких концентраціях ДР: хінозолу – 0,05 %, метронідазолу – 0,5 % і молочної кислоти – 0,125 %. Отже, 0,05 % розчин хінозолу у складі гелю є достатнім для виявлення як антимікробної активності, так і сперміцидної дії препарату.

Проведений експеримент щодо визначення сперміцидної активності вищезазначеного гелю свідчить, що вже через 30 с – 1 хв після змішування гелю зі сперміїв кнурів відмічали тільки коливальні рухи, а через 2 хв – всі спермії загинули.

В и с н о в к и

1. Вивчено сперміцидну активність гінекологічного антимікробного гелю з метронідазолом, хінозолом і молочною кислотою методом *in vitro* на спермії кнурів.

2. Встановлено взаємозв'язок між сперміцидною активністю та в'язкістю системи. Гель заповнює задне зведення піхви і за рахунок високої в'язкості закриває отвір зіву шийки матки. Завдяки цьому блокується проникнення сперматозоїдів у порожнину матки.

Молочна кислота створює перешкоду пересування сперматозоїдів через зсув лужної реакції слизу в шийці матки в кислий бік.

3. Визначення сперміцидної активності гелю показало доцільність створення лікарського засобу, до складу якого входить 0,05 % хінозолу, 0,5 % – метронідазолу та молочної кислоти – 0,125 %.

1. Камаева С.С., Мухина И.В., Поцелуева Л. А., Жемарина Н.В., Проданец Н.Н. // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – вып. 1. – Сер. 11. – С. 168 – 174.

2. Полищук Ю.П. // Всеукр. мед. журнал мол. вчених /VII між нар. медико-профілактична конф. студентів і мол. вчених 8-9 квітня, 2010. – Чернівці. – 2010. – вип.12. – 135 с.

3. Полищук Ю.П. // XIV між нар. мед. конгрес студентів та мол. вчених 13-15 квітня 2010 р., м.Тернопіль / Тернопіль: Укрмедкнига. – 2010. – 304 с.

4. Полищук Ю.П., Давтян Л.Л.// Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 вересня 2010 р.). У 2 т. /За ред.В.П. Черних. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 2. – 267 с.

5. Полищук Ю.П., Давтян Л.Л.//Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2010. – вип. 19. – Кн. 3. – С. 533 – 538.

6. Полищук Ю. П., Давтян Л.Л., Бірюкова С.В., Колоколова О.Б. // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім П.Л.Шупика. – 2011. – вип.20. – Кн. 3. – С. 390 –394.

7. Шевченко Е. А., Артифексов С. Б. //Уч. пособие. – Н. Новгород – 2003. –28с.

8. Christine Mauck // Evidence-based Obstet. Gynecol. 2002. –Vol. 4. – N 4. – P. 177–178.

Надійшла до редакції 08.11.2011.

Ю.П.Полищук, Л.Л.Давтян, В.М.Лакатош

ИЗУЧЕНИЕ СПЕРМИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ДЛЯ ГИНЕКОЛОГИИ

Ключевые слова: гель, спермицидная активность, сперма кабанов, хинозол, метронидазол, вспомогательные вещества

Проведены исследования по изучению спермицидной активности (метод *in vitro*) геля, содержащего метронидазол, хинозол и молочную кислоту. Установлена взаимосвязь между спермицидной активностью и вязкостью системы.

Y.P.Polishchuk, L.L.Davyan, V.M.Lakatosh

STUDY ACTIVITY SPERMICIDAL GEL of GYNECOLOGY

Key words: gel spermicidal activity, sperm boar, hinozol, metronidazole, auxiliary substances

S U M M A R Y

Conducted a study on spermicidal activity (method of *in vitro*) gel containing metronidazole hinozol and lactic acid. The relationship between the spermicidal activity and viscosity of the system.

ВПЛИВ ФРІГОПРОТЕКТОРІВ НА СТАН ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК МИШЕЙ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ

Ключові слова: холодова травма, фрігопротектори, видільна функція нирок

Температура тіла є важливою фізіологічною константою, і підтримка її в певному діапазоні є необхідною умовою нормального функціонування всіх органів і систем. Навіть невеликі відхилення температури тіла від норми можуть призвести до серйозних змін метаболізму та розвитку теплової або холодової хвороби. Тяжкі форми теплової та холодової хвороби являють загрозу для життя, що визначає важливість їх своєчасного розпізнавання та лікування в практиці невідкладної допомоги [1, 13].

Щорічно гіпотермія стає причиною близько 100 випадків смерті в Канаді, 300 – у Великобританії, 700 – у США [4]. Випадки гіпотермії зустрічаються у міській та сільській місцевостях, але частіше – у містах, де гіпотермія зазвичай спостерігається в осіб, що не мають адекватного вкриття через хворобу або інші обставини. Гіпотермія може настати в будь-який час року.

Первинна гіпотермія зазвичай вражає молодих чоловіків і дітей. Ризик вторинної гіпотермії вище в осіб літнього віку, безхатніх, що страждають на психічні розлади, самотніх, що мешкають у приміщеннях, які недостатньо обігріваються [14]. В цілому проблема гіпотермії більш актуальна для літніх осіб: в одному з спостережень 85% пацієнтів з гіпотермією мали вік понад 60 років [16].

При охолодженні організму порушується діяльність усіх органів і систем, у тому числі серцево-судинної, дихальної, нервової; спостерігаються значні зміни в енергетичному забезпеченні тканин, стані рідинного балансу, кислотно-лужній рівновазі, коагуляційній системі крові [11, 15]. Спочатку розвивається адаптивна реакція на холод у вигляді тахікардії, збільшення діурезу. Якщо охолодження тіла триває, ця відповідь змінюється брадикардією, пригніченням свідомості та дихання, погіршенням функції нирок. Таким чином, гіпотермія є прогресуючим патологічним станом, який за відсутності допомоги загрожує життю.

Першою реакцією на вплив холоду з боку нирок є посилення видільної функції. Це зумовлене збільшенням ниркового кровотоку в умовах периферичної вазоконстрикції та відносної центральної гіперволемії. При помірній гіпотермії нирковий кровобіг і швидкість клубочкової фільтрації знижуються, остання – при температурі тіла 27–30°C зменшується на 50 %. Тяжка гіпотермія веде до розвитку ниркової недостатності, яка розвивається майже в 40 % випадків [16]. Гіперкаліємія також є маркером ацидозу, клітинної смерті та вважається поганою прогностичною ознакою.

Існуючий арсенал фрігопротекторних засобів, тобто препаратів, що збільшують опірність до холодового впливу, недостатній. Тому актуальним є пошук нових препаратів такої дії [5, 6, 7]. Фармакологічний скринінг виявив виражену фрігопротекторну дію глюкозаміну гідрохлориду (ГГ) та ліпіну [2, 8, 9].

Метою роботи стало визначення впливу ліпіну та глюкозаміну на стан видільної функції нирок у мишей після гострого загального охолодження в порівнянні з відомими фрігопротекторами – ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та бемітилом [5, 6].

Матеріали та методи дослідження

Стан видільної функції нирок в умовах водного діурезу після гострого загального охолодження [10] вивчали на білих мишах-самцях масою тіла 16–27 г. Тварин розподілили на 6 груп: група 1 – інтактний контроль; група 2 – контрольна патологія (вводили 0,9% розчин хлориду натрію); групі 3 вводили ліпін у дозі 734 мг/кг [2, 9]; групі 4 – ГГ у дозі 25 мг/кг [8]; групі 5 – препарат порівняння АСК [5] у дозі 25 мг/кг; групі 6 – препарат порівняння бемітил у дозі 50 мг/кг [3]. Всі препарати вводили одноразово внутрішньоочеревинно у профілактичному режимі (за 30 хв до охолодження). Потім тварин вміщували до морозильної камери на 30 хв при -18°C в індивідуальних пластикових контейнерах. Ця тривалість охолодження, як встановлено в попередніх дослідях, не є летальною, але значно погіршує стан мишей. До початку досліду та після охолодження тварини перебували при температурі $21-22^{\circ}\text{C}$.

Через 30 хв після холодового впливу визначали стан видільної функції нирок в умовах водного навантаження (5 % від маси тіла у шлунок). Вимірювали діурез за 2 год, концентрацію в сечі та екскрецію креатиніну, білка, глюкози та сечовини. Концентрацію креатиніну визначали фотокolorиметрично за реакцією Яффе, білка – за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, глюкози – глюкозооксидазним методом. Екскрецію креатиніну, білка, глюкози та сечовини розраховували за формулою:

$$E_i = K_i \times V,$$

де E_i – екскреція відповідної речовини, K_i – її концентрація в сечі в розрахунку на 1 мл, V – діурез, мл на 10 г маси тіла тварини.

Статистичну вірогідність відмінностей розраховували за критеріями Стьюдента та Уайта. Функціональний зв'язок між показниками обчислювали за ранговим кореляційним аналізом Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

Охолодження протягом 30 хв не спричинило вірогідних змін основних показників видільної функції нирок тварин групи контрольної патології (табл. 1–4). Порівняно з інтактними тваринами вірогідно знизився вміст білка в сечі, проте його екскреція не відрізнялась у зв'язку зі збільшенням діурезу (рис. 1.), а також підвищилась екскреція сечовини (табл. 4).

Т а б л и ц я 1

Діурез та виведення водного навантаження у мишей після гострого загального охолодження

Групи тварин	Показник	
	Діурез, мл/10 г за 2 год	Виведення водного навантаження, %
Інтактні миші, n=9	0,28±0,04	55,4±7,25
Контрольна патологія, n=11	0,36±0,04	72,0±7,06
ГГ, 25 мг/кг, n=7	0,29±0,06	58,5±11,90
Ліпін, 734 мг/кг, n=7	0,27±0,03*	53,7±6,15
АСК, 25 мг/кг, n=8	0,30±0,05	60,6±9,01
Бемітил, 50 мг/кг, n=7	0,34±0,05	67,0±9,81

* – вірогідні відмінності з групою контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Діурез мишей усіх дослідних груп вірогідно не змінився порівняно з інтактними тваринами, проте є слабка тенденція до його підвищення в тварин групи контрольної патології та в тварин, що отримували бемітил (табл. 1).

Концентрація та екскреція креатиніну після гострого загального охолодження достовірно не змінилася в тварин жодної з груп порівняно з інтактними, ці показники дещо підвищились у мишей, яким вводили ГГ (табл. 2).

Вміст білка в сечі після охолодження вірогідно зменшився лише в групі контрольної патології та має тенденцію до збільшення в мишей, яким вводили бемітил, порівняно з інтактними тваринами, але екскреція вірогідно не відрізнялася (див. рис. 1).

Т а б л и ц я 2

Концентрація креатиніну в сечі мишей та його екскреція після гострого загального охолодження

Групи тварин	Показник	
	Концентрація креатиніну, мкМ/л	Екскреція креатиніну мкМ/10 г за 2 год
Інтактні миші, n=9	1,17±0,17	0,30±0,04
Контрольна патологія, n=11	0,98±0,10	0,34±0,03
ГГ, 25 мг/кг, n=7	1,82±0,51	0,38±0,04
Ліпін, 734 мг/кг, n=7	1,31±0,31	0,32±0,05
АСК, 25 мг/кг, n=8	1,30±0,32	0,32±0,05
Бемітил, 50 мг/кг, n=7	1,12±0,11	0,36±0,05

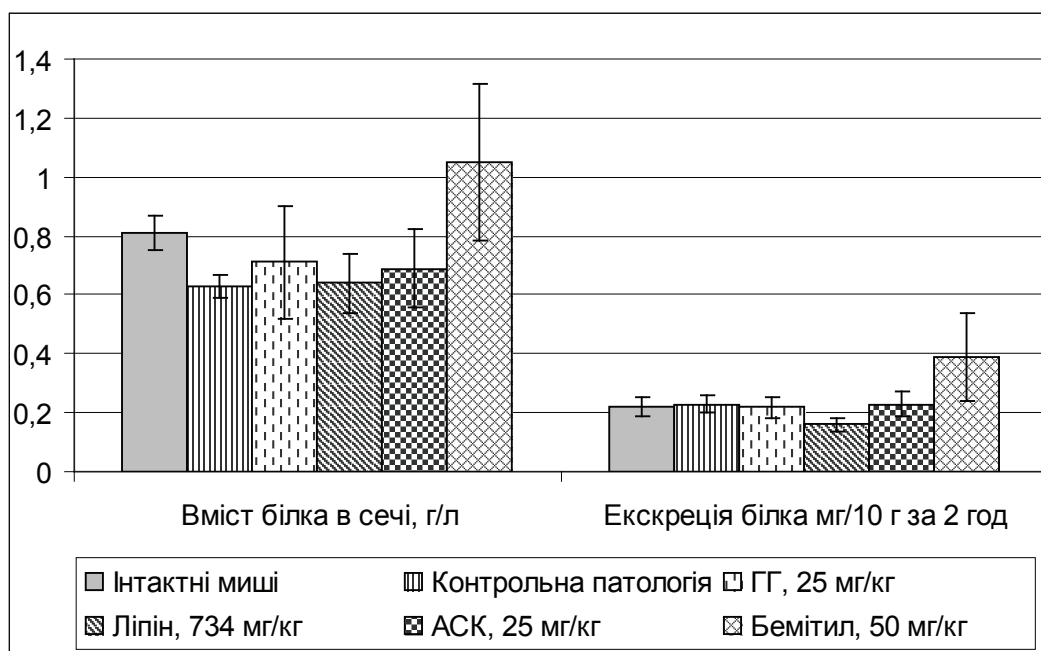


Рис. 1. Концентрація білка в сечі мишей та його екскреція після гострого загального охолодження.

* – вірогідні відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$)

Тварини, що отримали АСК, характеризуються вірогідно меншою концентрацією глюкози, а ті, що отримували ліпін, мають тенденцію до зменшення цього показника порівняно з інтактними, про що свідчать і дані екскреції. Крім цього, екскреція глюкози в тварин, що отримували ліпін або АСК, вірогідно менша порівняно з групою контрольної патології (табл. 3). Миші, яким вводили ГГ та бемітил, мають дещо вищі показники концентрації глюкози і її екскреції порівняно з інтактними та контрольними. Концентрація сечовини вірогідно не відрізняється у груп дослідних тварин порівняно з інтактною групою та контрольною патологією, проте вона дещо вища у тварин, яким вводили ГГ.

Т а б л и ц я 3

Концентрація глюкози в сечі мишей та її екскреція після гострого загального охолодження

Групи тварин	Показник	
	Концентрація глюкози, мкМ/л	Екскреція глюкози, мкМ/10 г за 2 год
Інтактні миші, n=8	0,40±0,10	0,11±0,03
Контрольна патологія, n=11	0,36±0,11	0,13±0,04
ГГ, 25 мг/кг, n=7	0,78±0,41	0,20±0,13
Ліпін, 734 мг/кг, n=7	0,16±0,05	0,04±0,01 [#]
АСК, 25 мг/кг, n=8	0,15±0,05*	0,04±0,01 [#]
Бемітил, 50 мг/кг, n=7	0,75±0,33	0,31±0,17

* – вірогідні відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

– з групою контрольної патології ($p \leq 0,05$).

Екскреція сечовини вірогідно збільшилася відносно інтактних тварин лише в групі мишей контрольної патології та в тих, які отримали ГГ (табл. 4). Підвищення цього показника може свідчити про посилення катаболічних процесів із використанням азотистих сполук під час охолодження.

Т а б л и ц я 4

Концентрація сечовини в сечі дослідних тварин та її екскреція після гострого загального охолодження

Групи тварин	Показник	
	Концентрація сечовини, мМ/л	Екскреція сечовини мМ/100 г за 2 год
Інтактні миші, n=9	101,6±16,80	24,8±2,33
Контрольна патологія, n=11	100,5±9,39	36,1±4,31*
ГГ, 25 мг/кг, n=7	202,2±60,20	40,8±5,10*
Ліпін, 734 мг/кг, n=7	128,0±34,60	31,0±5,11
АСК, 25 мг/кг, n=8	132,4±33,10	32,3±4,80
Бемітил, 50 мг/кг, n=7	99,1±16,93	32,8±6,71

* - вірогідні відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Після охолодження порушилась концентраційна функція нирок. Про це свідчить інверсія або суттєва зміна коефіцієнтів кореляції між об'ємом сечі та вмістом у ній досліджуваних речовин (див. рис. 2). У інтактних тварин спостерігається типовий від'ємний зв'язок [12] між об'ємом сечі та концентрацією в ній креатиніну ($\rho = -0,4$) та особливо сечовини ($\rho = -0,8$). Після гострого охолодження від'ємний зв'язок між діурезом і вмістом креатиніну значно слабшає в групі мишей контрольної патології, а між діурезом і вмістом сечовини стає аномально додатним (див. рис. 2.)

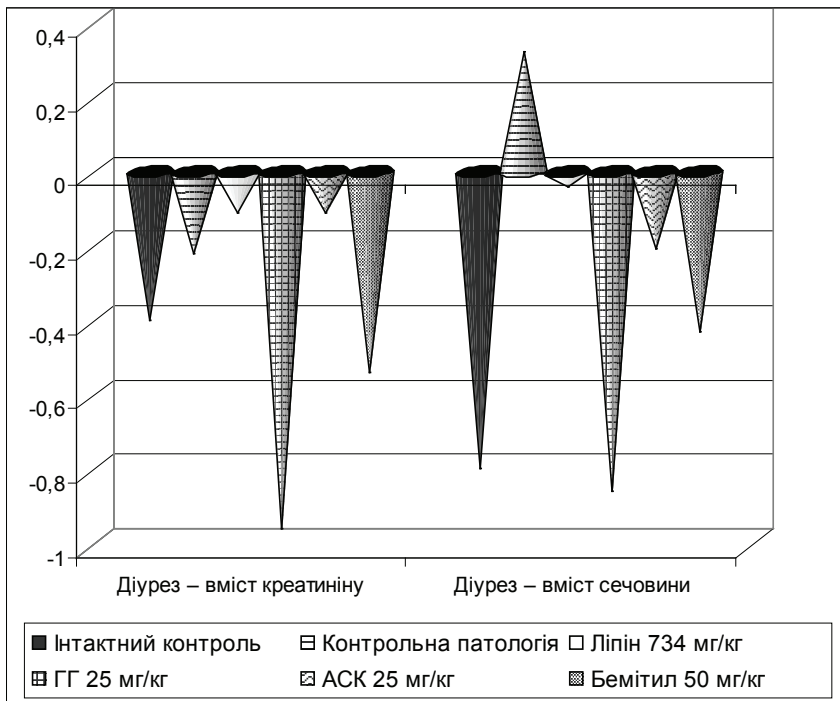


Рис. 2. Стан концентраційної функції нирок і вплив на неї фрігопротекторів у ранньому відновлювальному періоді після гострого загального охолодження за даними кореляційного аналізу

Застосування ГГ та бемітилу найсуттєвіше відновлює від'ємну кореляцію між об'ємом сечі та вмістом у ній креатиніну та сечовини: коефіцієнти кореляції наближаються або перевищують такі в інтактних тварин. При введенні тваринам ліпіну та АСК спостерігається тенденція до відновлення даних показників. Це свідчить про поліпшення функціонального стану нирок на тлі використання досліджуваних препаратів, особливо ГГ. На відміну від АСК (25 мг/кг) та ліпіну (734 мг/кг) ГГ в дозі 25 мг/кг не зменшує інтенсивність катаболічних перетворень азотистих сполук та екскрецію глюкози, що, можливо, пояснюється підвищеним тонусом симпато-адреналової системи та посиленням проявів стрес-реакції, спрямованої на мобілізацію адаптивних можливостей організму в умовах холодового впливу. Одночасно ГГ чинив найвиразніший нормалізуючий вплив на функціональний стан нирок. Отримані результати потребують подальших досліджень для поглиблення знань щодо механізмів впливу препаратів на функцію нирок при холодовій травмі.

В и с н о в к и

1. У відновлювальний період після гострого загального охолодження спостерігається тенденція до збільшення діурезу та суттєво порушується концентраційна функція нирок.

2. Одноразове профілактичне введення глюкозаміну гідрохлориду в дозі 25 мг/мг або бемітилу в дозі 50 мг/кг на відміну від ацетилсаліцилової кислоти (25 мг/кг) значно поліпшує концентраційну функцію нирок мишей після гострого загального охолодження.

3. При застосуванні ліпіну в дозі 734 мг/кг є тенденція до відновлення функціонального стану нирок порівняно з тваринами групи контрольної патології.

1. Бігуняк В.В. Термічні ураження / В.В.Бігуняк, М.Ю.Повстяний. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 196 с.
2. Домар Н.А. Експериментальне обґрунтування використання ліпосомального препарату ліпіну як фригопротектора / Н.А.Домар, С.Ю.Штриголь // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 78–81.
3. Квітчатка Г.І. Вестибулопротекторна активність і механізм дії бемітилу і еток-сібемітилу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Г.І. Квітчатка. – К., 2001. – 23 с.
4. Мищук Н.Е. Холодовая болезнь (гипотермия) / Н.Е.Мищук // Медицина неотложных состояний. – 2006. – №4(5). – С. 42–47.
5. Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы: автореф. дис. на соискание науч. степени д. мед. наук: спец. 05.26.02 «Безопасность в чрезвычайных ситуациях», 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / Н.А.Назаренко. – Архангельск, 2001. – 38 с.
6. Новиков В.С. Фармакологическая коррекция гипертермии и гипотермии / В.С.Новиков, Е.Б.Шустов, В.В.Горанчук // ЦЭМПИНФОРМ. – 2001. – №4 (46). – С. 15–16.
7. Пат. 2336896, Российская Федерация, МПК⁷ А61К36/38, А61К36/738, А61К36/185, А61К36/704, А61К36/484, А61К36/28, А61К36/02. Сбор лекарственных растений «Фитоморозко», обладающий фригопротекторным действием / Назаренко Н.А., Киселева Т.Л., Алиева А.А., Назаренко М.Ю., Карпеев А.А.; заявитель и патенто-обладатель «ГОУ ВПО СГМУ Росздрава» (РФ). – №2006142403/15; заявл. 30.11.06; опубл. 27.10.08.
8. Пат. 52370 на корисну модель, Україна, МПК² А61К 31/726, А61Р 43/00 (2009). Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії / Домар Н.А., Штриголь С.Ю., Пімінов О.Ф., Бондарев Є.В.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u201001802; заявл. 19.02.2010; опубл. 25.08.2010. – Бюл. № 16.
9. Пат. 52379 на корисну модель, Україна, МПК² А61К 36/00, А61Р 17/02 (2006.01). Застосування ліпіну як засобу фригопротекторної дії / Домар Н.А., Штриголь С.Ю., Пімінов О.Ф., Бондарев Є.В.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u201001836; заявл. 19.02.2010; опубл. 25.08.2010. – Бюл. № 16.
10. Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara* / Дрозд Ю.В., Бондаренко С.В., Яснецов В.В. и др. // Биол. эксперим. биол. и мед. – 1991. – Т. 111, № 4. – С. 383–384.
11. Шаповалов К.Г. Холодовая травма как причина стойкого изменения состояния микроциркуляторного русла / К.Г.Шаповалов, В.А.Сизоненко // Хирургия. – 2009. – №2, С. 28–31.
12. Штриголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах. – Харьков: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
13. Ambiances termiques: travailler au froid / Ganem Y., Pomian J., Laborde L. et al. // Documents pour le Medecin du Travail. – 2006. – Vol. 107, № 3. – P. 279–295.
14. Atkinson R.T., Turner G.B., Herity N.A. Electrocardiographic abnormalities in an elderly woman // Postgrad. Med.J. – 1999. – Vol. 75. – P. 505–507.
15. Jia J., Pollock M., Jia J. Cold injury to nerves is not due to ischaemia alone // Brain. – 1998. – Vol. 121, № 1. – P. 989–1001.
16. Mallet M.L. Pathophysiology of accidental hypothermia // Q.J. Med. – 2002. – Vol. 95, № 1. – P. 775–785.

Надійшла до редакції 31.10.2011.

Н.А.Домар, Е.В.Бондарев, С.Ю.Штрыголь, А.Ф.Пиминов

ВЛИЯНИЕ ФРИГОПРОТЕКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК МЫШЕЙ ПОСЛЕ ОСТРОГО ОБЩЕГО ОХЛАЖДЕНИЯ

Ключевые слова: холодная болезнь, фригопротекторы, выделительная функция почек

Установлено, что в восстановительный период после острого общего охлаждения у мышей наблюдается тенденция к увеличению диуреза и нарушается концентрационная функция почек. Наиболее существенное влияние на функциональное состояние почек оказывали глюкозамина гидрохлорид в дозе 25 мг/кг и бемитил в дозе 50 мг/кг в отличие от ацетилсалициловой кислоты (25 мг/кг). При использовании липина в дозе 734 мг/кг наблюдается тенденция к восстановлению концентрационной функции почек в сравнении с животными группы контрольной патологии.

N.A.Domar, E.V.Bondarev, S.Yu.Shtrygol, A.F.Piminov

INFLUENCE OF FRIGOPROTEKTORS ON THE RENAL EXCRETORY FUNCTION OF MICE AFTER ACUTE TOTAL COOLING

Key words: cold disease, frigoprotektors, renal excretory function

SUMMARY

It is established that in the regenerative period after acute total cooling at mice have a tendency to the increase of diuresis and renal function is disturbed concentration. The most significant influence on a renal function had a glucosamine hydrochloride in a dose 25 mg/kg and bemitil in a dose 50 mg/kg in contrast to acetylsalicylic acid 25 mg/kg. At the use of lipin in a dose 734 mg/kg tended to nrestore of concentration of renal function compared with animal of the control diseases.

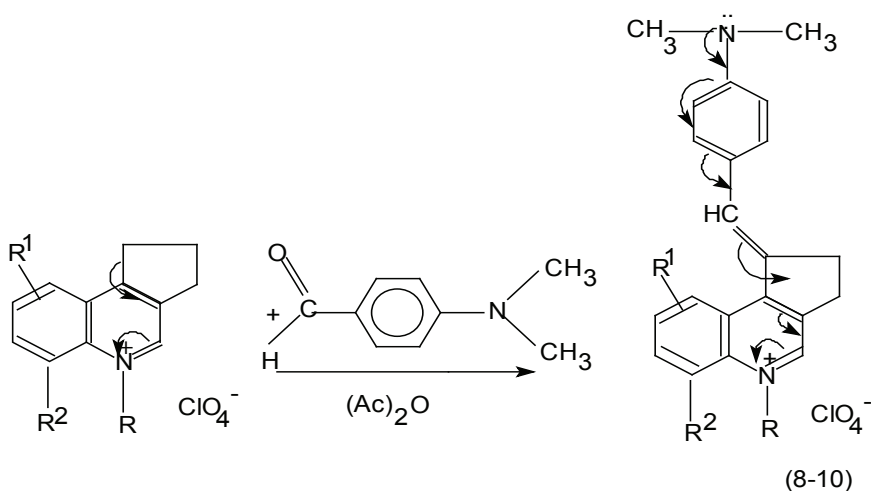
ПРОТИСТАФІЛОКОКОВА АКТИВНІСТЬ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ ЦИКЛОПЕНТА[С]ХІНОЛІНІЮ ТА ЇХНІХ СТИРИЛІВ

Ключові слова: циклопента[с]хіноліній, стирили, антистафілококова активність

Вибір хінолінію як модельної речовини при вивченні протимікробної та інших видів біологічної активності дає змогу вивчити вплив різноманітних груп замісників практично в усіх положеннях хінолінового ядра. Розроблені методи синтезу циклізацією відповідних ароматичних амінів, альдегідів і кетонів дають можливість отримати різноманітні похідні хінолінію. Реакції циклізації вторинних ароматичних амінів з формальдегідом і ацетоном, циклогексеноном, циклічним дикетоном – димедоном та циклопентаном [1] дають змогу отримати похідні хінолінового ядра, що мають різні види біологічної активності [3,4].

Наявність широкого набору похідних хінолінію і проведені дослідження їх антистафілококової активності можуть виявити залежність цієї активності від замісників у модельній структурі, що може зумовити появу нових активних речовин.

Циклізацією серії вторинних ароматичних амінів із циклопентаном і формальдегідом за наявності перхлоратної кислоти було виділено четвертинні солі циклопента[с]хінолінію (1-7):



1, 8 R=CH₃; R¹=R²=H

2, 9 R=C₂H₅; R¹=R²=H

3, 10 R-CH₂-C₆H₅-R²; R¹=H;

4, 11 R=C₆H₅; R¹=R²=H

5, 12 R=C₆H₅; R¹=(-CH=H₃)₂-; R²=H

6, 13 R=(-CH₂)₃-; R²=R¹=H

7, 14 R=S-C₆H₄- R²=R¹=H

Доказ структури синтезованих солей здійснювали за допомогою спектральних методів [1], а також шляхом проведення хімічних реакцій за активними групами молекули [2]. Такою активною групою є метиленова група в циклопентановому кіль-

ці, яка перебуває в спряженні з ароматичною системою хінолінієвого кільця. За даною метиленою групою легко проходять реакції з *n*-диметиламінобензальдегідом (ПДАБА) в оцтовому ангідриді і ведуть до утворення забарвлених стирилових барвників. Одержані барвники червоно-фіолетового забарвлення виділялися осадженням із реакційної суміші ефіром (8-14).

Матеріали і методи дослідження

Первинне скринінгове дослідження протистафілококової активності синтезованих четвертинних солей циклопента[с]хінолінію виконано за допомогою розробленої нами мікрomodифікації методу дифузії в агарі із використанням колекційного штаму золотистого стафілокока *Staphylococcus aureus* 209-Р (ATCC 6538-Р), а також клінічних ізолятів *S. aureus* (6 штамів) і коагулазо-негативних стафілококів (*S. epidermidis* - 3 штами, *S. haemolyticus* - 3 штами і по 1 штаму *S. hominis*, *S. warneri/pasteurii*, *S. cohnii ssp. cohnii*) з різним ступенем метицилінорезистентності. В якості препаратів порівняння було використано розчини популярних у клінічній практиці антисептиків - 0,1 % етакридину лактату (риванолу), 0,1 % етонію, 0,05 % хлоргексидину, 10 % повідону-йодиду (бетадіну), дімексиду (DMSO). Досліди з кожним із штамів виконували тричі й визначали середні значення зон затримки росту.

Визначення ефективних протимікробних концентрацій похідних циклопента[с]хінолінію, які виявили помітну протистафілококову активність у ході скринінгового тестування проводили методом серійних розведень в агарі. Вивчено чутливість до вказаних препаратів 250 штамів стафілококів, переважно клінічного походження (від пацієнтів з фурункульозом, абсцесами, флегмонами, опіками, маститом, сепсисом, уретритами, дизбактеріозом кишечника). Для кожного штаму було встановлено значення МБцК і МБсК тестованих сполук. У ході статистичної обробки отриманих результатів визначали середні геометричні значення ефективних діючих концентрацій, а також МБцК₅₀, МБсК₅₀, МБцК₉₀ і МБсК₉₀ - концентрації, бактерицидні (бактеріостатичні) відносно відповідно 50 % і 90 % тестованих штамів.

Результати дослідження та їх обговорення

Одержані результати досліджень свідчать, що базові четвертинні солі циклопента[с]хінолінію мають протимікробну активність відносно як золотистого, так і коагулазо-негативних стафілококів (табл. 1). Більш чутливим до них виявився колекційний штам *St. aureus* ATCC 6538-Р, позбавлений детермінант антибіотикорезистентності. В міру підвищення рівня метицилінорезистентності у клінічних штамів *St. aureus* чутливість до базових четвертинних солей циклопента[с]хінолінію вірогідно знижується ($p < 0,001$). Однак вказана закономірність не простежується при аналізі результатів тестування штамів коагулазо-негативних стафілококів з різними рівнями метицилінорезистентності. З огляду на величини діаметрів зон затримки росту, активність четвертинних солей циклопента[с]хінолінію відносно штамів золотистого стафілокока порівнянн з активністю бісчвертинного амонієвого антисептика етонію, але поступається активності хлоргексидину і повідону-йодиду. Разом з тим вона перевищує активність DMSO і акридинового антисептика етакридину лактату (риванолу).

Серед сполук 1-7 за протистафілококовою активністю вирізняється сполука 5, яка містить конденсоване бензольне кільце в позиції [f]. На основі аналізу «структура - функція» можна також зробити висновок, що стабільність прояву протимікробної активності четвертинних солей циклопента[с]хінолінію відносно різних штамів стафілококів залежить у значній мірі від характеру групи-замісника біля атома азоту. Оптимальною слід визнати також структуру 3 з бензильним радикалом.

Т а б л и ц я 1

Скринінг протистафілокової активності четвертинних солей циклопента[с]хінолінію (діаметр зон затримки росту, мм)

Сполуки	<i>S. aureus</i>			Коагулазо-негативні стафілококи		
	ATCC 6538-P	Клінічні ізоляти		(клінічні ізоляти)		
Рівень метицилінорезистентності (МПК оксациліну, мкг/мл)						
	< 0,5 (МесА ⁻)	16-32 (МесА ⁺)	>128 (МесА ⁺)	< 0,5 (МесА ⁻)	16-32 (МесА ⁻)	>128 (МесА ⁺)
Ріванол	5,9±0,33	5,4±0,63	5,5±0,32	6,05±0,24	6,56±0,17	[4,7±0,14]
Етоній	7,4±0,32	6,5±0,45	5,6±0,40	6,4±0,32	5,6±0,35	6,7±0,61
Бетадін	8,6±0,33	11,8±0,25	10,6±0,54	7,8±0,10	8,4±0,52	7,3±1,27
Хлоргексидин	11,9±0,19	12,5±0,50	12,0±1,17	14,5±0,17	14,3±0,45	13,5±0,45
Етанол	4,3±0,27	4,5±0,23	4,3±0,08	4,5±0,26	4,3±0,17	4,3±0,07
1	6,5±0,50	7,3±0,73	[5,3±0,17]	[4,5±0,10]	5,8±0,50	6,4±0,98
2	5,5±0,05	5,0±0,33	[5,8±0,14]	[6,0±0,20]	6,8±0,51	5,1±0,49
3	6,8±0,75	6,9±0,37	5,7±0,28	6,5±0,15	6,1±0,68	6,3±0,84
4	5,3±0,70	6,2±0,81	[5,0±0,05]	5,7±0,13	5,7±0,53	6,1±0,14
5	9,5±0,10	7,0±1,67	[5,7±0,21]	9,3±0,70	7,1±0,55	7,1±0,28
6	4,3±0,08	7,1±1,57	[5,5±0,14]	5,3±0,10	6,7±1,13	5,3±0,29
7	4,3±0,17	[6,0±0,33]	5,9±0,07	4,5±0,10	[5,6±0,34]	[5,4±0,43]
8	11,3±0,77	5,12±0,13	5,6±0,23	5,4±0,36	5,5±0,42	4,4±0,11
9	22,8±0,20	21,8±0,39	20,9±0,12	20,7±0,44	17,9±0,21	16,7±0,40
10	20,5±0,66	19,8±0,21	19,5±0,28	18,7±0,63	16,9±0,8	17,7±0,23
11	24,6±0,48	23,3±0,05	22,1±0,12	23,8±0,42	22,3±0,22	21,4±0,32
12	20,1±0,55	20,4±0,16	18,7±0,17	21,0±0,35	21,1±0,19	20,9±0,37
13	21,2±0,69	18,4±0,26	17,6±0,21	16,7±0,11	18,2±0,41	17,2±0,16
14	16,4±0,47	15,1±0,09	13,8±0,16	13,7±0,14	15,5±0,90	15,5±0,39

П р и м і т к а : у квадратних дужках вказано діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

Введення стирилового замісника у циклопентанове кільце базових четвертинних солей циклопента[с]хінолінію (сполуки **8 - 14**) значно посилює їх протистафілокову активність (див. табл. 1). Слід зауважити, що для скринінгового дослідження були використані розчини сполук з концентрацією 1 мг/мл, що відповідає 0,1%. Майже всі сполуки утворювали зони затримки росту діаметром понад 20 мм, перевищуючи активність усіх препаратів сучасних антисептиків, вибраних в якості препаратів порівняння, в тому числі й найактивніший з них - хлоргексидин. І лише у разі сполуки **8** введення стирилового замісника у циклопентанове кільце не призвело до посилення протимікробної активності відносно поліантибіотикорезистентних штамів золотистого і коагулазо-негативних стафілококів. Проте чутливим до неї виявився колекційний штам *St. aureus* ATCC 6538-P. І хоч здебільшого зони пригнічення росту метицилінорезистентних штамів були дещо більшими, ніж колекційного, на основі виконаного кореляційного і двофакторного дисперсійного аналізу не вдалося встановити існування взаємозв'язку чутливості штамів стафілококів до протестованих сполук (**8 - 14**) та рівня їх метициліно-резистентності ($r=0,204$; $F=0,49$ при $F_{\text{крит.}}=3,55$).

Максимальні зони затримки росту стафілококів виявлено при тестуванні сполук **10** і **11**, які містять біля атома азоту фенільну групу (сполука **11** містить додатково конденсоване бензольне кільце в [f]-позиції). Необхідно звернути увагу, що ці сполуки є високоактивними відносно поліантибіотикорезистентних клінічних штамів коагулазо-негативних стафілококів, етіологічна роль яких у виникненні опортуніс-

тичних і госпітальних інфекцій останніми роками неухильно підвищується.

Найвищою активністю стосовно сучасних клінічних ізолятів золотистого стафілокока характеризуються сполуки **11** і **12**. Бактерицидна дія цих сполук у концентрації <0,8 мкг/мл спостерігалася відносно 61,5 % і 69,2 % клінічних штамів. Слід відзначити, за рівнем чутливості до вказаних сполук клінічні і музейні штами *S. aureus* не відрізняються. Середні значення співвідношення МБцК/МБсК для індивідуальних штамів (**11** - 3,36; **12** - 2,98) можуть свідчити про переважно бактерицидний характер їх протимікробної дії.

Т а б л и ц я 2

Значення ефективних діючих концентрацій похідних циклопента[с]хінолінію відносно *S. aureus* (мкг/мл)

Сполуки	МБцК				МБсК			
	<i>S. aureus</i>	Клінічні шами, n=149			<i>S. aureus</i>	Клінічні шами, n=149		
	АТСС 6538-Р	МБцК ₅₀	МБцК ₉₀	Geo Mean	АТСС 6538-Р	МБсК ₅₀	МБсК ₉₀	GeoMean
Ріванол	100	100	200	117,4	50	100	200	68,63
Етоній	1	31,25	8	9,75	0,5	2	4	4,20
3	100	20	100	57,43	200	200	200	168,18
4	200	100	200	170,4	100	100	100	85,22
5	50	50	100	65,28	12,5	25	50	23,70
9	1,56	3,13	6,25	4,79	0,4	1,56	3,13	1,58
10	0,8	1,56	3,13	1,94	0,2	0,8	1,56	0,55
11	0,4	0,4	1,56	0,75	0,1	0,2	0,8	0,23
12	0,2	0,4	1,56	0,61	0,1	0,2	0,8	0,22
13	0,8	3,13	12,5	4,33	0,1	3,13	6,25	2,54
14	0,8	6,25	6,25	3,14	0,4	1,56	3,13	1,34

Сполуки **10**, **13** і **14** також мають високу активність щодо музейного штаму *S. aureus* 209-Р (АТСС 6538-Р) - МБцК 0,8 мкг/мл, але дещо поступаються попереднім відносно дії на сучасні клінічні штами (середні геометричні значення МБцК становлять відповідно 1,94; 4,33 і 3,14 мкг/мл). Щодо співвідношення МБцК/МБсК для індивідуальних штамів (**10** - 3,79; **13** - 2,91; **14** - 2,45), ці сполуки також мають бактерицидну активність.

Різно вирізняються за активністю відносно штамів коагулазо-негативних стафілококів клінічного походження р-диметиламінобензиліденові похідні (сполуки **11** і **12**), для яких середні геометричні значення МБцК становлять 1,41 мкг/мл. У концентрації 1,56 мкг/мл ці сполуки виявляють бактерицидну активність відносно 58,3 % і 75,2 % штамів, а в концентрації 3,13 мкг/мл - відносно 100,0 % і 93,3 % штамів відповідно. Співвідношення МБцК/МБсК сполук **11** і **12** для індивідуальних штамів коагулазо-негативних стафілококів становить 2,98 і 3,47 відповідно. Незначно поступається їм відносно цього сполука **10** (середнє геометричне значення МБцК – 4,43 мкг/мл, МБцК/МБсК – 5,46 мкг/мл).

В и с н о в к и

1. Протимікробна активність четвертинних солей 6-*n*-диметиламінобензиліденових похідних циклопента[с]хінолінію поширюється як на антибіотикочутливі, так і на поліантибіотикорезистентні клінічні ізоляти стафілококів.

1. Бактерицидні і бактеріостатичні концентрації 6-*n*-диметиламінобензиліденових похідних (сполуки **10-12**) відносно *S. Aureus* на 2 порядки нижче порівняно з відповідними базовими четвертинними солями циклопента[с]хінолінію.

1. М.В.Мельник, А.В.Туров, З.Л.Новицкий та ін. // Ж. общ. хим. –2006. – Т. 76, вып. 4. – С. 668–671.

2. М.В.Мельник, О.В.Боднарчук, А.В.Туров та ін. // Ж. общ. хим. –2009. – Т.79, вып. 11. – С. 1884-1889

3. Р.В. Куцик, З.Л. Новицький, М.В. Мельник та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – №8 (2). – С. 430–434.

4. Jaroch S., Rehwinkel H., Holscher P., Sulzle D., Hillmann M., Burton G. A., McDonald F. // Пат. WO 99-EP7091 19990920. DE 98-19845830 19980924.

О.В.Боднарчук, Р.В.Куцик, М.В.Мельник, А.О.Стецькив, А.М.Дмытрив, Т.И.Калын

ПРОТИВОСТАФИЛОКОККОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ЦИКЛО-ПЕНТА[С]ХИНОЛИНИЯ И ИХ СТИРИЛОВ

Ключевые слова: циклопента[с]хинолиний, стирилы, антистафилококковая активность

Четвертичные соли циклопента[с]хинолиния и стирилы, полученные из них реакцией с *n*-диметиламинобензальдегидом, обладают противостафилококковой активностью. Установлено влияние стирильных заместителей возле атома Нитрогена в молекуле циклопента[с]хинолиния на коллекционные штаммы и клинические изоляты с разной степенью метициллинорезистентности. Установлены эффективно действующие концентрации производных циклопента[с]хинолиния относительно золотистого стафилококка.

О.В. Bodnarchuk, R.V. Kutsyk, M.V. Melnyk, A.O. Stetskiy, A.M. Dmytriv, T.I. Kalyn.

ANTISTAPHYLOCOCCAL ACTIVITY OF CYCLOPENTA[C]QUINOLINE QUATERNARY SALTS AND THEIR STIRILS

Key words: cyclopenta[c]quinoline, stirils, antistaphylococcal activity

SUMMARY

Cyclopenta[c]quinoline quaternary salts and stirils, obtained from them by reaction with *n*-dimethylaminobenzaldehyde, possess antistaphylococcal activity. The influence of stirils substituents near the Nitrogen atom in the molecule of cyclopenta[c]quinoline upon the collection strains and clinical isolates with various level of methicillin-resistance has been discovered. Efficient concentrations of cyclopenta[c]quinoline derivatives against *Staphylococcus aureus* have been ascertained.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ

Ключові слова: гепатопротекторна активність, експериментальний гепатит, похідні 1,2,4-тріазолу

Захворювання печінки займають одне з провідних місць за летальністю серед населення. До найважчих з них відносяться гепатити різної етіології та алкогольне ураження печінки, внаслідок яких часто розвивається цироз печінки. Останнім часом набули поширення гепатити і цирози печінки змішаної етіології [2].

Проблема лікування гепатитів полягає в пошуках ефективних препаратів, які впливають на патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу й відновлення функції печінки та зокрема зниження рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), γ -глутаматтрансферази (γ -ГТ) та лужної фосфатази (ЛФ)[3].

Велику зацікавленість у цьому плані становлять гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу. Сьогодні в медичній практиці уже застосовується препарат похідний 1,2,4-тріазолу з гепатопротекторною активністю (тіотріазолін).

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 91 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою тіла 160–350 г. Щури отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування та природному світловому режимі «день–ніч».

Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)». Забій тварин виконували відповідно до «Методичних рекомендацій по виведенню тварин з експерименту».

В якості об'єкта досліджень були взяті 9 нових органічних сполук в ряду заміщених 1,2,4-тріазолу (табл. 1). Дані речовини синтезовані в лабораторії органічного синтезу кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету. Синтез заміщених 1,2,4-тріазолу проводили під керівництвом д-ра фармац. наук, проф. О.І.Панасенка та д-ра фармац. наук, проф. Є.Г. Книша.

Сполуки вводили в дозі 1/10 від LD_{50} , яку визначали попередньо перед виконанням дослідів. Вивчення загальної дії та гострої токсичності виконували за експрес-методом В.Б.Прозоровського.

Експериментальною моделлю гепатиту була загальноприйнята модель, описана в методичних розробках за редакцією академіка АМН України О.В.Стефанова. Для відтворення гострого токсичного ураження печінки використовували 50 % олійний розчин тетрахлорметану у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково. З раціону були виключені продукти, що мали у своєму складі жири. При цьому досліджувані речовини вводили за 1 год до та через 2 год після введення тетрахлорметану. Вивчення біохімічних та функціональних показників печінки проводили через 24 год після останнього введення тетрахлорметану.

Таблиця 1

Структурні формули досліджуваних похідних 1,2,4-триазолу

Сполука	Формула
2.1	
2.2	
2.3	
2.4	
2.5	
2.6	
2.7	
2.8	
2.9	

В якості біоматеріалу для проведення комплексних досліджень у рамках виконання поставлених у цій роботі завдань використовували сироватку крові.

Ефективність випробовуваних сполук за умов модельної форми гострого гепатиту

визначали за показниками АлАТ, АсАТ, γ -ГТ, ЛФ [1].

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм «Microsoft Office 2007» («Microsoft Excel») та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували рівень статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено, що досліджувані сполуки, похідні 1,2,4-тріазолу, неоднозначно виявляли гепатопротекторну дію. Результати досліджень свідчать, що введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану у дозі 1 мл/100 г маси тіла щура внутрішньошлунково призводить до гострого ураження печінки. Це впливає з показників підвищення активності АсАТ та АлАТ (97,08 % та 94,61 %), що свідчить про гостроту патологічного процесу та пошкодження гепатоцитів. Також в експерименті відзначено незначне підвищення активності лужної фосфатази на 9,77 % у контрольної групи та суттєве підвищення активності γ -ГТ на 81,29 %, що свідчить про наявність холестазу, пошкодження гепатоцитів та атрофічні зміни у печінці.

З результатів дослідження видно впливає, що всі сполуки знижували активність АсАТ (табл. 2). Рівень АсАТ та АлАТ значно знижує сполука 2.3 (52,55 % та 56,39 % відповідно). Також слід зазначити сполуки 2.2 та 2.5, які знижують рівень АсАТ на 47,25 % та 42,95 % відповідно. Рівень АлАТ значно знижувала сполука 2.8 на 78,40 %. Також зазначимо сполуки 2.3 та 2.4, які знижували активність АлАТ на 56,39 % та 61,93 % відповідно та сполуки 2.6, 2.7, які знижували активність АлАТ на 67,05 % та 65,58 %. Дуже важливим є той факт, що сполука 2,9 значно підвищувала активність АсАТ (111,68 %).

Т а б л и ц я 2

Вплив на активність АсАТ та АлАТ у експерименті

№	Сполука	АсАТ, ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	P	АлАТ, ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	P
1	2	3	4	5	6	7	8
1	2.1	3712,2 $\pm 86,71$	-14,88	$\leq 0,05$	1996,20 $\pm 69,572$	15,56	$\geq 0,05$
2	2.2	2300,29 $\pm 314,309$	-47,25	$\leq 0,05$	980,80 $\pm 244,957$	-43,23	$\leq 0,05$
3	2.3	2069,29 $\pm 261,518$	-52,55	$\leq 0,05$	753,50 $\pm 207,203$	-56,39	$\leq 0,05$
4	2.4	3279,00 $\pm 339,519$	-24,81	$\leq 0,05$	657,73 $\pm 27,39$	-61,93	$\leq 0,05$
5	2.5	2488,6 $\pm 272,103$	-42,95	$\leq 0,05$	2538,2 $\pm 138,124$	46,9	$\leq 0,05$
6	2.6	3193,67 $\pm 182,431$	-26,63	$\leq 0,05$	569,35 $\pm 57,538$	-67,05	$\leq 0,05$
7	2.7	32,50,25 $\pm 159,04$	-25,47	$\leq 0,05$	594,63 $\pm 100,165$	-65,58	$\leq 0,05$
8	2.8	2902,43 $\pm 155,192$	-33,45	$\leq 0,05$	373,10 $\pm 37,470$	-78,40	$\leq 0,05$
9	2.9	3494,60 $\pm 135,947$	-19,87	$\leq 0,05$	3657 $\pm 155,763$	111,68	$\leq 0,05$
10	Контроль	4361,00 $\pm 229,591$	97,08	$\leq 0,05$	1727,80 $\pm 127,056$	94,61	$\leq 0,05$
11	Ессенціале	2231,601 $\pm 242,698$	-48,83	$\leq 0,05$	649,90 $\pm 69,869$	-62,39	$\leq 0,05$

12	Сілібор	2950,20 ±299,302	-32,35	≤0,05	1122,60 ±110,197	-35,03	≤0,05
----	---------	---------------------	--------	-------	---------------------	--------	-------

З результатів дослідження встановлено (табл. 3), що всі сполуки знижували активність γ -ГТ, крім сполуки 2.9, яка підвищувала її активність на 83,60 %, з чого можна зробити висновок про ймовірність гепатотоксичної дії даної сполуки. Слід зазначити сполуки 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.7, 2.8, які суттєво знижували рівень γ -ГТ більше ніж 56 %, що перевищують показники есенціале в експерименті. Також слід виділити сполуку 2.4, яка найліпше знижувала активність як γ -ГТ(69,29 %), так і ЛФ (49,73 %). А сполуки 2.1, 2.5, 2.6, 2.9 несуттєво знижували показники ЛФ. Серед досліджуваних сполук були й такі, що помірно підвищували рівень ЛФ у сироватці крові, це сполуки 2.7, 2.8 на 26,15 % та 24,60 % відповідно. Сполуки 2.2, 2.3 несуттєво підвищували рівень ЛФ на 6,95 % та 12,82 % відповідно.

Т а б л и ц я 3

Вплив на активність γ -ГТ та ЛФ в експерименті

№	Сполука	γ -ГТ,			ЛФ,		
		ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	p	ммоль/ ч · л	$\Delta\%$	p
1	2.1	6,2±0,861	-61,20	≤0,05	253,20±20,82	-2,84	≥0,05
2	2.2	5,71±0,655	-64,24	≤0,05	278,71±40,15	6,95	≥0,05
3	2.3	6,69±7,474	-58,12	≤0,05	294,00±49,95	12,82	≥0,05
4	2.4	5,87±0,494	-69,29	≤0,05	131,00±21,68	-49,73	≤0,05
5	2.5	6,86±0,500	-57,07	≤0,05	250,4±13,102	-3,91	≥0,05
6	2.6	11,50±0,835	-26,16	≤0,05	256,17±9,293	-1,70	≥0,05
7	2.7	5,95±0,95	-62,77	≤0,05	328,75±21,18	26,15	≥0,05
8	2.8	6,89±1,141	-56,87	≤0,05	324,71±33,20	24,60	≥0,05
9	2.9	29,34±1,03	83,60	≤0,05	235,80±18,45	-9,52	≥0,05
10	Контроль	15,98±1,244	81,49	≥0,05	260,6±18,061	9,77	≥0,05
11	Есенціале	10,34±1,964	-35,29	≤0,05	338,00±12,16	29,7	≤0,05
12	Сілібор	3,66±0,684	-77,10	≤0,05	375,40±7,249	44,05	≤0,05

У результаті проведених досліджень було встановлено, що досліджувані сполуки, похідні 1,2,4-тріазолу, неоднозначно виявляли показники гіполіпемічної дії. Під час роботи встановлено закономірності між хімічною будовою та гіполіпемічною дією досліджуваних речовин.

В и с н о в к и

У роботі наведено дані скринінгових досліджень гепатопротекторної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальному гепатиті. Встановлено, що сполука 2.4 (1-(2-бромбензоіл)-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4Н-1,2,4-тріазол-1 хлорид) найліпше знижувала активність як γ -ГТ(69,29%), так і ЛФ (49,73%), та значно знижувала активність АсАТ на 24,81 % та АлАТ на 61,93 %. Значно знижувала активність АсАТ сполука 2.3 (піперидин 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат) на 52,55%. Найкраще знижувала активність АлАТ сполука 2.8 (N⁷-(4-гідроксибензілідін)-2-(3-(2-метилфуран-3-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)асетогідразид) на 78,40%. Слід зазначити, що у сполуки 2.9 (піперидин 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетат) було виявлено гепатотоксичну дію.

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова. К.: Авіцена, 2001.– 528 с.

2. Морозов С.Ю. Гепатопротектори в практиці врача-клініциста// Русский медицинский журнал, 2009. Том 11, № 1. С. 25.

3. *Никитин И.Г.* Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека, 2007. – № 13(147) – С. 14–18.

4. *Павлов Ч.С.* Современные возможности эластометрии, фибро– и акти–теста в диагностике фиброза печени. / *Ч.С.Павлов, Д.В.Глушенков, В.Т.Ивашкин* // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2008. – № 4. – С. 43–52.

5. *Полунина Т.Е.* Гепатология для практического врача / *Т.Е.Полунина, И.В.Маев, Е.В.Полунина* // под редакцией *Маева И.В.* – М.: Авторская Академия, 2009. – 350 с.

6. *Рыжкина А.* Патогенетическое обоснование применения эффективных гепатопротективных средств при экспериментальной токсической гепатопатии/ *А.В.Рыжкина, И.Г.Ситников и др.* // Ярославская государственная медицинская академия, 2004. – 2 с.

7. *Ткач С.М.* Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины, 2009. – № 6 – С. 7–10.

8. *Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al.* Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non–alcoholic fatty liver disease.// *J Clin Invest* 2005; 115(5):1343–51.

Надійшла до редакції 22.11.2011.

И.М.Белай, Е.О.Михайлюк

ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕПАТОПРТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Ключевые слова: гепатопротекторная активность, экспериментальный гепатит, производные 1,2,4-триазола

В работе представлены данные скрининговых исследований гепатопротекторной активности производных 1,2,4-триазола при экспериментальном гепатите. Установлено, что соединение 2.4 (1-(2-бромбензоил)-4-(фуран-2-ил-метиламино)-4Н-1,2,4-триазол-1 хлорид) лучше снижало активность как γ -глутаматтрансферазы, так и щелочной фосфатазы и значительно снижало активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

I.M.Bilay, E.O.Mihayluk

RESEARCH GEPATOPRTECTIVE ACTIVITY OF DERIVATIVES 1,2,4-TRIAZOLE

Key words: hepatoprotective activity, an experimental hepatitis, 1,2,4-triazole

S U M M A R Y

This article presented data of screening researches hepatoprotective activity of derivatives of 1,2,4-triazole in an experimental hepatitis. Established that this compound 2.4 (1-(2-brombenzoil)-4-(furan-2-yl-methylamino)-4H-1,2,4-triazole-1 chloride) lowered the γ -glutamatttransferase and alkalinephosphatase activity is better as other compounds and significantly reduced aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СПІВВІДНОШЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК НА ЇХНЮ ЗДАТНІСТЬ ДО НАБРЯКАННЯ

Ключові слова: полімерна плівка, ступінь набрякання, желатина, полівініловий спирт, молочна кислота

Серед великої кількості полімерних матеріалів, які використовуються для виготовлення лікарських плівок [1,3,4,9], важливе значення мають біодеградуючі полімери на основі молочної кислоти [8], желатини [6], крохмалю [7], полівінілового спирту [8] та інших матеріалів.

Оцінка якості полімерної основи залежить перш за все від мети, яку має забезпечувати лікарська плівка – забезпечення цілеспрямованої та пролонгованої дії лікарського засобу. Серед об'єктивних параметрів оцінки якості лікарської плівки є показник ступеня набрякання та динаміка розкладу одержаних плівок як у воді, так і в сироватці крові.

Основою утворення полімерних плівок є метод поліконденсації лінійного полімеру просторовим зшиванням реакцією за функціональними групами різних природних компонентів, що приводить до утворення сітчатого полімеру, а наявність гідрофільних груп робить його здатним до поглинання великої кількості води, яку можна виявити показником ступеня набрякання. Цей показник корелює із здатністю вивільнювати лікарський препарат із лікарської плівки і може бути попереднім показником якості полімерної плівки.

Метою даної роботи було провести дослідження взаємодії найбільш відомих полімерів і вибрати оптимальне співвідношення компонентів композиції для одержання стійкої полімерної композиції з високим ступенем набрякання.

Для досягнення поставленої мети були вибрані компоненти, відомі своїм застосуванням у медицині, безпечні для людського організму.

Об'єкти та методи дослідження

Молочна кислота – природний продукт і надзвичайно важливий мономер, здатний утворювати полілактати, продукти розкладу яких вивчені [8] і не становлять небезпеки при її застосуванні. Відомі протимікробні властивості молочної кислоти надають її застосуванню додаткового значення. Каталізатором полімеризації молочної кислоти є сполуки цинку. Нами були вивчені як комплекси цинку з амінокислотами, так і оксиди цинку та магнію.

Полімерні матеріали на основі желатини мають як позитивні сторони – м'якість плівки, так і негативні властивості – здатність дуже швидко розпадатись у воді і бути живильним середовищем для мікробів. Плівки на основі ще одного природного полімеру крохмалю характеризувались утворенням дуже твердої плівки, яка в подальшому майже не набрякала.

Полівініловий спирт (ПВС) відомий своєю здатністю утворювати прозорі водорозчинні плівки. Застосування зшиваючих агентів приводить до утворення стійкої плівки. Такими речовинами можуть бути дикарбоніві, аміно- чи ортофосфатні кислоти. Нами було встановлено, що бурштинова кислота утворює зшиті полімери на

основі ПВС з вищим ступенем набрякання, ніж щавлева, а ортофосфатна кислота утворює дуже якісні плівки.

Застосування мікрохвильового опромінення при отриманні полімерних композицій ефективно впливає на хімічний процес зшивання полімерних плівок та істотно зменшує час утворення зшитого полімеру [8].

Неможливість проведення повного факторного експерименту змусила нас до скринінгового пошуку оптимального співвідношення компонентів полімерної плівки на основі природних полімерних компонентів.

Полімерні плівки були отримані змішуванням компонентів композиції (табл. 1–3), в які додавали воду до одержання емульсії і нагрівали в мікрохвильовій печі при кипінні до утворення однорідної полімерної маси 5–6 хв. Одержану полімерну масу виливали на гідрофобну тефлонову поверхню. Через 24 год плівку легко знімали з поверхні і використовували для проведення дослідження фізико-хімічних властивостей.

Визначення ступеня набрякання проводили за загальноприйнятою методикою, згідно з якою наважку синтезованої плівки на аналітичній вазі занурювали у воду. Через певні проміжки часу наважки витягали з води, фільтрувальним папером висушували до повітряно-сухого стану і зважували. Ступінь набрякання розраховували за формулою

$$\alpha = \frac{m_1 - m_0}{m_0} \cdot 100\%$$

Результати дослідження та їх обговорення

Попередніми дослідженнями було виявлено, що кожний окремо взятий компонент полімерної композиції не утворює стійкої якісної плівки. Так, ПВС і желатина є водорозчинними полімерами і плівки утворені з них дуже швидко розкладаються у воді, а в композиції із зшиваючими агентами плівки стають стійкими і у воді не розкладаються протягом місяця. Для оцінки якості плівки ступінь набрякання є одним із важливих показників, який можна доволі легко встановити. Визначивши даний показник для плівок із різним вмістом компонентів, ми зробили спробу виявити найважливіші тенденції впливів окремих компонентів на полімерну композицію. В табл. 1 представлені дані складу та ступеня набрякання різних варіантів полімерних плівок через 1 год, 1, 3, 7 діб. Було виявлено, що найбільш інформативною є визначення ступеня набрякання через 1 год та 1 добу. В подальшому ступінь набрякання або незначно зростає або зменшується при розкладанні плівок.

Т а б л и ц я 1

Склад синтезованих плівок та їх ступінь набрякання

№	ПВС	Кількість компонентів, г					Ступінь набрякання, %				
		Мо- лоч- на к-та	Жела- тина	Крох- маль	ZnO	H ₂ O	1 год	1 доба	2 доби	3 доби	7 діб
1	3	0	7,5	1,5	3	40	395	509	-	69	-
2	1	1	0	0	0,05	20	18	210	211	-	202
3	1	1	1	0,5	0	10	220	439	395	-	60
4	1	1	0	0	0,05	10	173	210	211	202	200
5	1	1	0,5	1	0	10	220	439	329	262	170
6	1	1	0,25	0,5	0,05	10	138	359	329	262	170

Тенденції залежності ступеня набрякання від співвідношення желатини і молочної кислоти (рис. 1) свідчать, що збільшення концентрації желатини в плівках веде до

підвищення ступеня набрякання, а збільшення концентрації молочної кислоти зменшує ступінь набрякання.

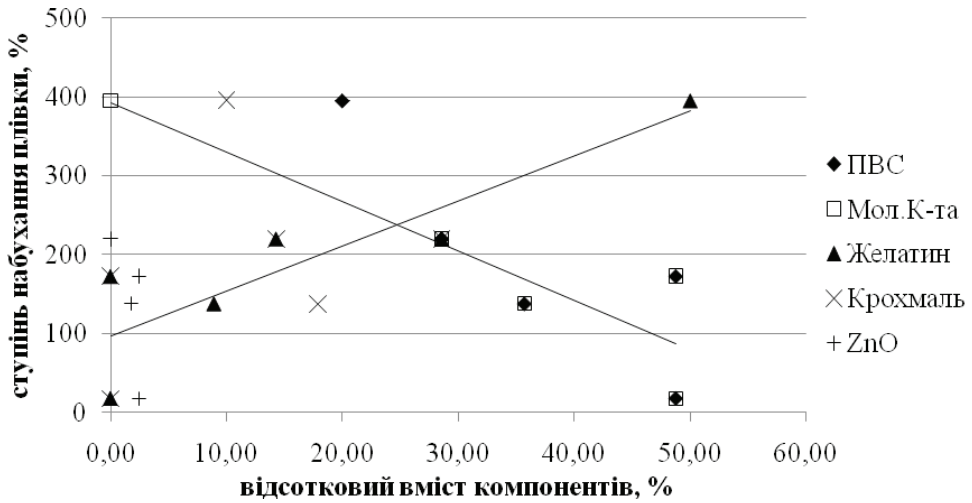


Рис. 1. Залежність ступеня набрякання від складу та кількості компонентів

Порівняння набрякання плівок різного складу протягом 1 год та 1 доби також свідчить про високі ступені набрякання у композиції із желатиною (композиції 4, 8, 13) та різке зменшення набрякання за наявності молочної кислоти (рис.2)

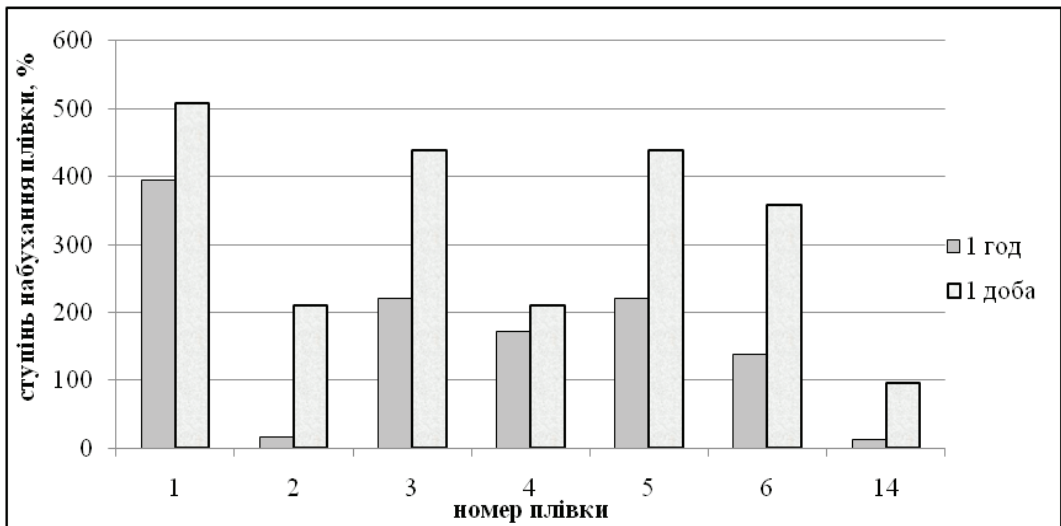


Рис. 2. Залежність ступеня набрякання плівок від складу через 1 год та 1 добу

Важливу роль при зшиванні полівінілового спирту відіграють кислоти (табл. 2). Як видно із діаграми (рис. 3) вплив бурштинової кислоти (композиції 2,4) досить значний – так зростання ступеня набрякання, яке зумовлено ще і впливом желатини збільшується при підвищенні її концентрації. Порівняння однакових співвідношень інших компонентів із домішкою молочної кислоти показує зменшення ступеня набрякання. Із діаграми (рис.3) видно, що підвищення ступеня набрякання викликають амінокапронова та ортофосфатна кислоти. Таким чином застосування певного виду кислоти дає змогу регулювати ступінь набрякання плівок.

Т а б л и ц я 2

Склад синтезованих плівок з використанням різних кислот та їх ступінь набрякання

№	ПВС	Кислота (мл)	Кількість компонентів, г				Ступінь набрякання, %				
			Жела-тина	Крох-маль	ZnO	H ₂ O	1 год	1 доба	2 доби	3 доби	7 діб
7	1	Амінокапронова (6)	1	0	0	4	400	-	-	-	-
8	0,5	Янтарна (0,25)	0	0	0,05	5	99	129	124	116	102
9	1	Янтарна (1)	0,5	1	0	10	-	200	179	-	-
10	1	Янтарна (1)	0,25	1	1	10	277	409	354	100	89
11	1	Янтарна (0,05) + молочна(1,5)	0,25	0,5	0,05	10	245	307	276	245	199
12	1,5	Ортофосфорна (0,1)	2,5	0,5	0,5	15	327	364	-	15	35

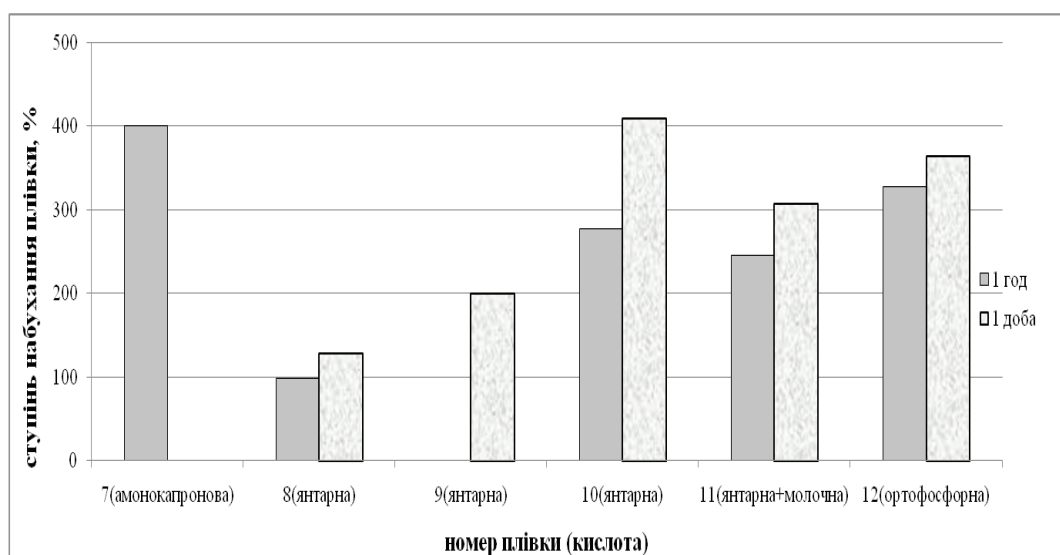


Рис. 3. Залежність ступеня набрякання від виду кислоти

Залежність ступеня набрякання від каталізатора полімеризації молочної кислоти цинку оксиду чи іншого оксиду (рис.4) виявляє закономірність збільшення ступеня набрякання при заміні оксиду цинку на оксид магнію.

Т а б л и ц я 3

Склад синтезованих плівок з використанням MgO, ZnO та ПЕГ та їх ступінь набрякання

№	ПВС	Кис-лота	Кількість компонентів, г				Ступінь набрякання, %		
			ZnO	MgO	ПЕГ	H ₂ O	1 год	1 доба	7 діб
13	1	1		0,05		20	277	409	100
14	1	1	0,05		0,3	10	12	96	109
15	1	1		0,05	0,3	10	114	126	133

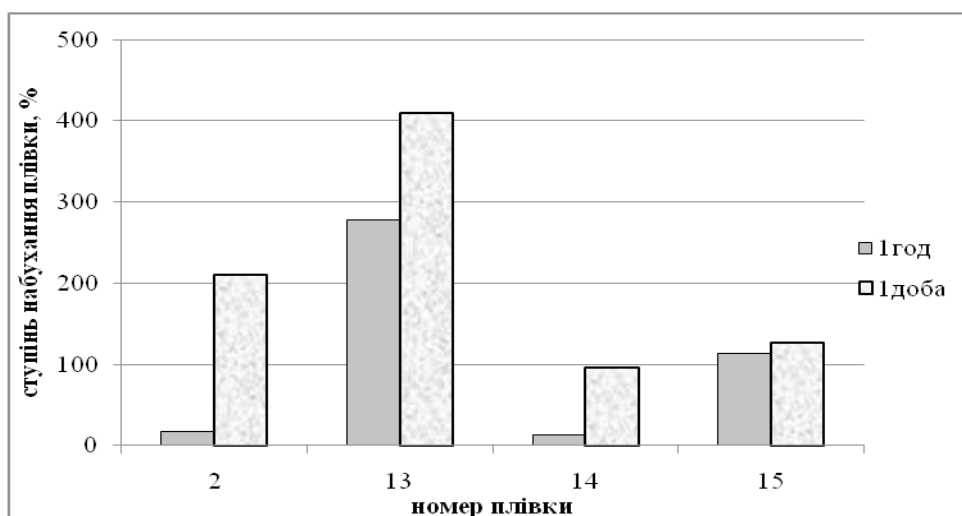


Рис. 4. Залежність ступеня набрякання від виду каталізатора

В и с н о в к и

На основі проведеної роботи можна зробити висновок, що залежно від поставленої мети ступінь набрякання лікарської плівки можна регулювати введенням певних компонентів, які підвищують його – желатина, магнію оксид, чи зменшують – молочна кислота.

1. Андреев Д.Ю., Парамонов Б.А., Мухтарова А.М. Современные раневые покрытия // Вісник хірургії. – 2009. – Т.168, №3. – С. 98–102.
2. Бердоносів С.С. Микроволновая химия / Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т.7, №1. – С. 32–64.
3. Давтян Л. Полимерные материалы и медицинские пленки // Ліки України. – 2000. – № 7–8. – С. 52–55.
4. Давтян Л.Л., Давтян А.Л. Технологічна лінія виробництва лікарських плівок // Фармац. журн. – 2003. – № 3. С. 88–92.
5. Коритнюк Р.С., Давтян Л.Л., Коритнюк О.Я., Дзюбан Н.Ф., Бірюкова С.В., Лукьянчук Л.І. Плівки як лікарська форма // Ліки України. – 2000. – № 7–8. – С. 5–7.
6. Романовська І.І., Пухлик С.М. Полімерні плівки для інтраназальної діагностики непереносимості аспірину // Досягнення біології та медицини. – 2006. – № 2. – С. 16–20.
7. Суворова А.И., Тюкова И.С., Труфанова Е.И. Биоразлагаемые полимерные материалы на основе крахмала // Успехи химии. – 2000. – № 69. – С. 494–503.
8. Garlotta D. A literature review of poly (lactic acid) // Journal of polymers and the environment. – 2002. 9. P. 63–84.
9. Hongyan He, Xia Cao, L. James Lee. Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release // Journal of Controlled release. – 2004. – № 95. – P. 391–492.

Надійшла до редакції 20.10.2011.

М.В.Мельник, О.Я.Попадюк, С.М.Геник, Д.А.Мельник

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СООТНОШЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК НА ИХ СПОСОБНОСТЬ К НАБУХАНИЮ

Ключевые слова: полимерная пленка, степень набухания, желатин, поливиниловый спирт, молочная кислота

Полимерные композиции на основе желатина, молочной кислоты, поливинилового спирта при наличии оксидов цинка и магния были изготовлены в разных соотношениях с помощью нагревания в МХП. Исследовано влияние разного соотношения компонентов на величину степени набухания как показателя полимерной пленки, которая характеризует способность пленки как поглощать действующее вещество лекарственного препарата, так и высвобождать его. Установлено, что увеличение в композиции желатина ведет к росту ее степени набухания, а увеличение количества молочной кислоты ведет к его уменьшению.

M.V.Mel'nyk, O.Ja.Popaduk, S.M.Genyk, D.O.Mel'nyk

INVESTIGATION OF RATIO OF KOMPONENTS MEDICAL FILMS ON ITS SWELLING POSSIBILITY

Key words: polymer film, degree of swelling, gelatin, polyvinyl alcohol, lactic acid

S U M M A R Y

Polymer compositions based on gelatin, lactic acid, polyvinyl alcohol in presence of zinc and magnesium oxides were produced in different ratios by heating in the microwave. The influence of different ratio components on the value of the degree of swelling as the characteristic of polymer film as the active substance of drug to absorb so and release it was investigated. Increase in the composition of gelatin leads to an increase in its degree of swelling of investigate composition, and increasing value of lactic acid leads to its reduction, was shown.

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ШОВКОВИЦІ БІЛОЇ (*MORUS ALBA L.*) ТА ШОВКОВИЦІ ЧОРНОЇ (*MORUS NIGRA L.*)

Ключові слова: шовковиця біла та чорна, біологічно активні речовини, ВЕРХ, ТШХ

Пошук нових лікарських рослин та створення на їх основі лікарських засобів залишаються на даний час одним з основних завдань фармацевтичної та медичної науки. Надійним орієнтиром для вибору напряму пошуку нових лікарських рослин є відомості про використання рослин у народній і традиційній медицині. Народна медицина тисячоліттями акумулює в собі теоретичні та практичні знання про використання лікарських рослин. Сучасні науковці використовують ці знання для пошуку перспективних лікарських рослин з метою їх подальшого детального вивчення та впровадження у медичну практику. До таких рослин можна віднести рослини родини шовковицеві (Moraceae) шовковицю білу та чорну, які здавна використовують у народній медицині, що створює значну сировинну базу по всій території України.

Виходячи з цього, метою нашої роботи була ідентифікація біологічно активних речовин у надземній частині шовковиці білої та чорної (кора, листя, плоди та бруньки) та розробка методик їх аналізу.

Крім того, ми ставили собі за мету дослідити вміст біологічно активних речовин у надземній частині шовковиці білої та чорної залежно від строку заготівлі сировини. Оскільки вивчення динаміки накопичення біологічно активних речовин у лікарській рослинній сировині має особливе значення, тому що дає змогу визначити оптимальні терміни збирання сировини з урахуванням біологічних особливостей розвитку рослини. Ці відомості мають теоретичний та практичний інтерес і можуть бути використані у рекомендаціях щодо заготівлі.

Матеріали та методи дослідження

Ми досліджували сировину надземної частини шовковиці білої та чорної (кора, листя, плоди та бруньки), що була зібрана у 2009–2010 рр. у Рівненській та Київській областях України.

Хімічний скринінг водних, водно-спиртових та ліпофільних екстрактів досліджуваної сировини проводили загальноприйнятими методами (якісні реакції, порівняння хроматографічної поведінки з вірогідними стандартними зразками (паперова хроматографія (ПХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), газо-рідинна хроматографія (ГРХ)) [1, 2].

Для виділення біологічно активних речовин досліджувану сировину екстрагували 70 % етиловим спиртом. Одержаний екстракт концентрували у вакуумі. Після охолодження смолистий осад, що містив хлорофіли та інші малополярні сполуки відділяли декантацією; фільтрат вміщували у ділільну лійку і послідовно обробляли органічними розчинниками в ряду зростаючої полярності: хлороформом, етилацетатом, н-бутиловим спиртом. Після відгону органічних розчинників були отримані бутанольна, етилацетатна та водна фракції.

З метою розділення речовин отриманих фракцій використовували розподільну і адсорбційну хроматографію на целюлозі, поліамідному сорбенті та силікагелі. Динаміку розділен-

ня контролювали методами ПХ і ТШХ у системах розчинників: 2 % оцтова кислота; 15 % оцтова кислота; н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2); хлороформ–оцтова кислота–вода (13:6:1), бензол–етилацетат–оцтова кислота (70:30:2), та переглядом колонки в УФ-світлі. Хімічну будову виділених сполук встановлювали за допомогою спектральних, фізичних та хімічних методів аналізу порівняно із стандартними зразками [1, 2, 5].

Спектри виділених речовин записували за допомогою спектрофотометрів СФ-4 та «Hewlett Packard 8452A» (УФ-видимий діапазон), «Perkin Elmer Spectrum BX» та «Perkin Elmer 325» (ІЧ-діапазон).

Температуру топлення виділених речовин визначали на приладі для визначення температури топлення «Mel-temp II».

Вміст в досліджуваній сировині суми флавоноїдів, суми оксикоричних кислот, полісахаридів та суми поліфенольних сполук визначали, як описано в [4, 7, 8, 10].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті хімічного скринінгу листя, кори, плодів та бруньок шовковиці білої та чорної, встановлено наявність таких груп біологічно активних речовин, як гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, терпеноїди, полісахариди, амінокислоти, стерини, жирні кислоти.

На основі результатів аналізу фізико-хімічних властивостей (даних УФ-, ІЧ-спектрального аналізу, хроматографії, порівняння з вірогідними зразками), даних ВЕРХ та ГРХ хроматографування, хромато-мас-спектрометрії, встановлена структура 62 речовин.

Із сировини листя шовковиці білої було виділено наступні речовини: 2 гідроксикоричні кислоти (кавова і хлорогенова) та 5 флавоноїдів: похідні 2-фенілбензо-*g*-пірону – 3,5,7,4'-тетрагідроксифлавоон (кемпферол) і 3,5,7,4'-тетрагідроксифлавоон (кверцетин); кверцитин-3-*O*- β -*D*-рутинозид (рутин); кверцитин-3-*O*- α -*L*-рамнопіранозид (кверцитрин); кверцетин-3-*O*- β -*D*-глюкопіранозид (ізокверцитрин).

Дані щодо деяких фізико-хімічних властивостей біологічно активних речовин, ідентифікованих в надземній частині шовковиці білої та чорної, наведені в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Основні фізико-хімічні властивості речовин, виділених та ідентифікованих у надземній частині шовковиці білої та чорної

№ п/п	Речовина, її структурна характеристика	Джерело отримання сполуки	Т пл, °С	УФ-спектр, λ_{\max} , нм	R _f у системах розчинників	
					Система	R _f
1	2	3	4	5	6	7
Гідроксикоричні кислоти						
1	Хлорогенова кислота (5- <i>O</i> -кофеіл- <i>D</i> -хінна кислота)	ЛШБ	203-205	325 298 242	1 2	0,62 0,66
2	Кавова кислота (3,4-дигідроксикорична кислота)	ЛШБ	194-195	325 299 236	1 2	0,81 0,32
Флавоони						
3	Кемпферол (3,5,7,4'-тетрагідроксифлавоон)	ЛШБ	275-277	369 265	1 4	0,80 0,36
4	Кверцетин (3,5,7,4'-тетрагідроксифлавоон)	ЛШБ	310-312	375 268	1 4	0,71 0,44
5	Рутин (кверцитин-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -рутинозид)	ЛШБ	189-190	362 264	1 3	0,46 0,54
6	Кверцитрин (кверцетин-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -рамнозид)	ЛШБ	184-186	355 265	1 3	0,63 0,39
7	Ізокверцитрин (кверцетин-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -глюкопіранозид)	ЛШБ	224-231	360 255	1 3	0,52 0,36

1	2	3	4	5	6	7
8	Морин (2-(2,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідроксіхромен-4-он)*	КШБ				
Цукри						
9	D-арабіноза	А			5	0,58
10	D-галактоза	А			5	0,41
11	D-фруктоза	А			5	0,35
12	L-рамноза	А			5	0,65
13	Галактуронова кислота	А			5	0,19
Амінокислоти						
14	Аспарагінова кислота*	А				
15	Аланін*	ЛШБ, ПШЧ, БШБ, БШЧ				
16	Аргінін*	А				
17	Валін*	А				
18	Гістидин*	А				
19	Гліцин*	ЛШБ, ПШЧ, БШБ, БШЧ				
20	Глутамінова кислота*	А				
21	Ізолейцин*	А				
22	Лейцин*	А				
23	Лізин*	А				
24	Метіонін*	А				
25	Пролін*	А				
26	Серин*	А				
27	Тирозин*	А				
28	Треонін*	А				
29	Фенілаланін*	А				
30	Цистеїн*	А				
Стерини						
31	Кампостерол**	ЛШБ, ЛШЧ				
Терпеноїди						
32	β-амірин**	КШЧ				
Монотерпени						
33	α-туйон**	ПШЧ				
34	β-туйон**	ПШЧ				
Сесквітерпенові спирти						
35	α-кадинол**	КШБ				
36	Неролідол**	КШБ				
37	Спатуленол**	КШБ				
38	Ліналоол**	ЛШБ				
Тритерпеноїди						
39	Сквален**	ЛШБ, ПШБ, КШБ, БШБ, ЛШЧ, ПШЧ				
Токофероли						
40	β-токоферол**	КШБ, КШЧ				
41	γ-токоферол**	КШБ, КШЧ, ЛШЧ				
Жирині кислоти						
42	Арахідонова кислота**	ЛШБ				
43	Бегенова кислота**	ЛШБ				
44	Гептадеканова кислота**	КШБ				
45	Гептанова кислота**	КШБ				
46	Ейкозанова кислота**	ЛШБ				
47	Ізооктилова кислота**	КШБ				
48	Каприлова кислота**	КШБ, ПШЧ				
49	Капринова кислота**	КШБ, ПШЧ				

1	2	3	4	5	6	7
50	Капронова кислота**	КШБ				
51	Лауринова кислота**	ПШБ, ПШЧ				
52	Лігноцерінова кислота**	ЛШБ				
53	Лінолева кислота**	ЛШБ, ПШБ, КШБ, ЛШЧ				
54	Ліноленова кислота**	ЛШБ, КШБ, ПШЧ				
55	Міристинова кислота**	КШБ, ПШБ, БШБ, ПШЧ				
56	Нонанова кислота**	КШБ				
57	Олеїнова кислота**	БШБ				
58	Пальмітинова кислота**	БШБ, ЛШБ, КШБ, ПШЧ				
59	Пентадеканова кислота**	ЛШБ, ПШБ, КШБ, БШБ				
60	Пентакозанова кислота**	ЛШБ				
61	Стеаринова кислота**	ЛШБ				
62	Церитинова кислота**	ЛШБ				

Примітки:

А – всі досліджувані об'єкти;
ЛШБ – листя шовковиці білої;
ЛШЧ – листя шовковиці чорної;
ПШЧ – плоди шовковиці чорної;
БШЧ – бруньки шовковиці чорної;
ПШБ – плоди шовковиці білої;
КШБ – кора шовковиці білої;
КШЧ – кора шовковиці чорної;
БШБ – бруньки шовковиці білої;
** – речовина, ідентифікована методом ГРХ [3, 9];
* – речовина, ідентифікована методом ВЕРХ [6].

Системи розчинників:

№ 1 – н-бутанол–кислота оцтова–вода БОВ (4:1:2);
№ 2–2 % кислота оцтова;
№ 3 – 5 % кислота оцтова;
№ 4 – хлороформ–етанол (8:2, 9:1);
№ 5 – ацетонітрил–вода (85:15)

При цьому слід зазначити, що в сировині шовковиці білої та чорної вперше ідентифіковано 14 біологічно активних речовин. Серед них 12 жирних кислот: ЛШБ – церитинова, лігноцерінова, ейкозанова та бегенова; КШБ – нонанова, ізооктилова, каприлова та капринова; БШБ – пентадеканова, пальмітинова, олеїнова, міристинова; 2 сесквітерпенових спиртів у КШБ – α -кадинол і спатуленол.

Дані залежності кількісного вмісту біологічно активних речовин у надземній частині шовковиці білої та чорної від терміну заготівлі представлено в табл. 2.

Кількісний вміст полісахаридів у всіх досліджуваних об'єктах шовковиці варіював у незначних межах. Їх найбільший вміст спостерігався для плодів на стадії їх повного дозрівання у серпні (ПШБ – 8,65 %, ПШЧ – 8,20 %); для кори – (КШЧ – 0,53%, КШБ – 0,70%) у березні та квітні відповідно; для листя – (ЛШЧ – 2,33%, ЛШБ – 4,16%) у червні та липні відповідно. При аналізі кількісного вмісту флавоноїдів виявлено тенденцію їх максимального вмісту для листя – початок червня (ЛШБ – 1,56%, ЛШЧ – 2,19%), для кори – початок березня (КШБ – 0,90%, КШЧ – 0,81%) та для плодів – початок серпня (ПШЧ – 1,95%, ПШБ – 1,76%).

Отримані дані вмісту гідроксикоричних кислот у досліджуваних об'єктах, показали, що їх вміст у корі шовковиці білої та чорної залишається практично однаковим упродовж всього терміну заготівлі з максимальним значенням 0,05% на початку квітня, для листя – червень (ЛШБ – 1,56 %, ЛШЧ – 1,26 %) та плодів – серпень (ПШБ – 2,03 %, ПШЧ – 2,54 %).

Залежність вмісту біологічно активних речовин у сировинні шовковиці білої та чорної від строку заготівлі

Строки заготівлі сировини												
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
<i>Поліфенольні речовини</i>												
ЛШБ	-	-	-	-	7,02±0,05	7,35±0,01	8,01±0,03	8,44±0,04	8,65±0,06	9,12±0,03	-	-
ЛШЧ	-	-	-	-	6,54±0,04	7,15±0,07	7,02±0,08	7,25±0,05	7,62±0,03	8,05±0,06	-	-
КШБ	3,72±0,02	3,86±0,03	3,59±0,02	3,24±0,05	3,14±0,07	3,01±0,02	2,91±0,04	2,84±0,06	3,15±0,03	3,24±0,04	3,42±0,08	3,68±0,05
КШЧ	2,61±0,03	2,75±0,04	2,59±0,06	2,44±0,05	2,31±0,03	2,10±0,07	1,95±0,06	1,74±0,03	1,65±0,04	1,92±0,05	2,38±0,03	2,54±0,05
ПШБ	-	-	-	-	2,81±0,02	3,41±0,04	4,04±0,06	4,15±0,03	-	-	-	-
ПШЧ	-	-	-	-	3,10±0,02	4,05±0,03	4,74±0,01	4,85±0,05	-	-	-	-
<i>Гідроксикоричні кислоти</i>												
ЛШБ	-	-	-	-	1,41±0,02	1,49±0,03	1,56±0,05	1,55±0,08	1,53±0,03	1,41±0,04	-	-
ЛШЧ	-	-	-	-	1,24±0,03	1,23±0,05	1,26±0,07	1,25±0,06	1,24±0,08	1,23±0,04	-	-
КШБ	0,03±0,02	0,03±0,06	0,04±0,04	0,05±0,03	0,04±0,08	0,04±0,05	0,04±0,06	0,04±0,03	0,04±0,02	0,03±0,05	0,03±0,02	0,03±0,03
КШЧ	0,04±0,02	0,05±0,04	0,05±0,05	0,06±0,02	0,05±0,08	0,05±0,09	0,04±0,02	0,04±0,03	0,04±0,07	0,04±0,06	0,03±0,05	0,04±0,02
ПШБ	-	-	-	-	1,59±0,02	1,76±0,03	1,96±0,08	2,03±0,03	-	-	-	-
ПШЧ	-	-	-	-	2,06±0,05	2,46±0,04	2,50±0,02	2,54±0,08	-	-	-	-
<i>Флавоноїди</i>												
ЛШБ	-	-	-	-	1,51±0,03	1,56±0,04	1,49±0,05	1,46±0,03	1,49±0,04	1,50±0,06	-	-
ЛШЧ	-	-	-	-	2,16±0,02	2,19±0,03	2,18±0,05	2,16±0,04	2,16±0,06	2,15±0,03	-	-
КШБ	0,71±0,02	0,87±0,05	0,90±0,03	0,70±0,02	0,84±0,03	0,81±0,05	0,79±0,08	0,77±0,04	0,76±0,07	0,75±0,03	0,73±0,04	0,71±0,02
КШЧ	0,78±0,03	0,80±0,01	0,81±0,02	0,71±0,03	0,78±0,01	0,78±0,05	0,77±0,04	0,76±0,03	0,75±0,04	0,75±0,05	0,76±0,03	0,77±0,05
ПШБ	-	-	-	-	1,01±0,05	1,12±0,08	1,24±0,04	1,76±0,07	-	-	-	-
ПШЧ	-	-	-	-	1,18±0,05	0,47±0,04	1,86±0,03	1,95±0,04	-	-	-	-
<i>Полісахариди</i>												
ЛШБ	-	-	-	-	3,46±0,02	4,16±0,04	4,01±0,03	3,76±0,02	3,66±0,02	3,16±0,04	-	-
ЛШЧ	-	-	-	-	2,03±0,02	2,13±0,02	2,33±0,02	2,21±0,02	2,01±0,02	1,90±0,02	-	-
КШБ	0,47±0,02	0,52±0,04	0,68±0,01	0,70±0,03	0,63±0,02	0,60±0,05	0,58±0,03	0,54±0,05	0,50±0,02	0,48±0,05	0,47±0,02	0,42±0,01
КШЧ	0,40±0,01	0,48±0,05	0,53±0,03	0,51±0,02	0,50±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,47±0,03	0,47±0,03	0,43±0,01	0,39±0,04	0,37±0,03
ПШБ	-	-	-	-	7,85±0,02	8,10±0,05	8,45±0,03	8,65±0,01	-	-	-	-
ПШЧ	-	-	-	-	7,40±0,01	7,69±0,02	8,01±0,02	8,20±0,04	-	-	-	-

Примітка. “-” показник не визначався

Поліфенольні сполуки у максимальному кількісному вмісту розподіляються таким чином: плоди – початок серпня (ПШБ – 4,15 %, ПШЧ – 4,85 %), кора – лютий (КШБ – 3,86 %, КШЧ – 2,75 %) та листя – жовтень (ЛШБ – 9,12 %, ЛШЧ – 8,05 %).

Нами встановлено оптимальні строки заготівлі сировини шовковиці з максимальним вмістом біологічно активних речовин: плоди – у фазу повного дозрівання (початок серпня), листя – у фазу формування плодів (початок червня) та кору – у фазу спокою (кінець лютого – початок березня).

В и с н о в к и

1. У надземній частині шовковиці білої та чорної ідентифіковано 62 біологічно активні речовини: 2 гідроксикоричні кислоти, 6 флавоноїдів, 17 амінокислот, 21 жирна кислота, 5 цукрів, 2 токоферолі і монотерпени, 1 терпеноїд, тритерпеноїд і стерин, 4 сесквітерпенові спирти.

2. Вперше в сировині шовковиці білої ідентифіковано 10 біологічно активних речовин – 8 жирних кислот у листі (церитинова, лігноцеринова, ейкозанова, бегенова) та у корі (нонанова, ізооктилова, каприлова, капринова), а також 2 сесквітерпенові спирти (α -кадинол і спатуленол).

3. Встановлені оптимальні строки заготівлі для сировини шовковиці: плоди – у фазу повного дозрівання (початок серпня), листя – у фазу формування плодів (початок червня) та кору – у фазу спокою (кінець лютого – початок березня).

1. *Георгиевский В.П., Казаринов Н.А., Каррыев М.О.* Физико-химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения. – Ашхабад: «Ылым». – 1976. – 240с.

2. *Георгиевский В.П., Рыбаченко А.И., Козаков А.Л.* Физико-химические и аналитические характеристики флавоноидных соединений. – Ростов: Изд-во Ростовского ун-та, 1988. – 131 с.

3. *Гергель О.В.* Дослідження жирнокислотного складу листя шовковиці білої // Мат. наук.-практ. конф. молод. вчених. Х.: 2009. – С. 28–29.

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

5. Жукова О.Л., Абрамова А.А., Даргаева Т.Д. и др. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2006. – Т. 47, № 5. – С. 342–345.

6. Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В. Вивчення амінокислотного складу листя та кори шовковиці білої (*Morus alba L.*) і шовковиці чорної (*Morus nigra L.*) // Фітотерапія. Часопис. 2010. – № 3. – С. 56–58.

7. *Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В.* Дослідження вмісту кофейної кислоти в сировині шовковиці білої та чорної // Тези доп. ювіл. наук.-практ. конф. з міжн. учас. – Х.: Вид-во НФаУ. – 2009. – 305 с.

8. *Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В.* Розробка методик аналізу флавоноїдів шовковиці // Матеріали наук.-практ. конф. молод. вчених присв. 85-річчю ХМАПО. – Х.: 2008. – 116 с.

9. *Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В.* Фармакогностичне вивчення деяких рослин родини Moraceae // Матер. XXVII наук.-практ. конф. з міжн. участ. Х.: Вид-во НФаУ. – 2010. – С. 143.

10. *Цуркан О.О., Ковальчук Т.В., Гергель О.В.* Фітохімічне дослідження вуглеводних компонентів шовковиці білої та чорної // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – №4. – С. 69–73.

Надійшла до редакції 12.12.2011

А.А.Цуркан, Т.В.Ковальчук, А.В.Гергель

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ШЕЛКОВИЦЫ БЕЛОЙ (*MORUS ALBA L.*) И ШЕЛКОВИЦЫ ЧЕРНОЙ (*MORUS NIGRA L.*)

Ключевые слова: шелковица белая и черная, биологически активные вещества, ВЭЖХ, ТСХ

В процессе изучения надземной части шелковицы белой и черной были идентифицированы 62 биологически активных вещества, а также установлены оптимальные сроки заготовки их сырья.

O.O.Tsurkan, T.V.Kovalchuk, O.V.Gergel

STUDY OF BIOACTIVE SUBSTANCES OF OVERGROUND PART OF MULBERRY WHITE (*MORUS ALBA L.*) AND MULBERRY BLACK (*MORUS NIGRA L.*)

Keywords: a mulberry is white and black, bioactive substances, HPLC, TLC

S U M M A R Y

In the process of study over-ground part of mulberry white and black it was identified 62 bioactive substances, and also the set optimal terms of purveyance of their raw material.

ВИВЧЕННЯ ЖИРОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ, ЛИСТЯ ТА КОРЕНІВ ТИФОНУ

Ключові слова: газова хроматографія, жирні кислоти, тифон, родина капустяні

Жирні кислоти є будівельним матеріалом для ліпідів та клітинних стінок організму людини, відіграють важливі запасну та енергетичну (з 1 г жиру утворюється близько 9 ккал енергії – вдвічі більше, ніж з 1 г вуглеводів чи білків), термоізоляційну функції, є прекурсором для таких речовин, як простагландини, тромбоксани та лейкотрієни [1].

Останнім часом велику увагу приділяють саме ненасиченим жирним кислотам, оскільки результати клінічних досліджень свідчать, що вміст великої кількості їх у раціоні харчування може бути запобіжним фактором у розвитку серцево-судинних захворювань [7].

Комплекс ненасичених та поліненасичених жирних кислот відомий як вітамін F. Ненасичені жирні кислоти зменшують утворення медіаторів запалення [4], поліпшують живлення тканин, запобігають розвитку атеросклерозу, мають кардіопротекторну та антиаритмічну дію [6], вживання їжі, багатой на ω -3 жирні кислоти здатне зменшувати ектопію шлуночків після перенесеного інфаркту міокарда [3]. Нещодавні дослідження свідчать, що підвищення вмісту поліненасичених жирних кислот у раціоні сприяє зменшенню випадків вікової втрати слуху [5].

Тифон (*Brassica campestris f. biennis DC. x B. rapa L.*) є високобілковою кормовою культурою, вперше створеною у Нідерландах методом гібридизації, та яку у теперішній час вирощують в США та Європі. Оскільки тифон вирощують також і в Україні і використовують у раціоні свійських тварин для швидкого набирання маси тіла, цікавим є комплексне дослідження цієї рослини для створення харчових та кормових добавок на його основі.

Метою нашого дослідження було встановлення якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот, наявних у траві, листі та коренях тифону для комплексного дослідження даних видів рослинної сировини.

Матеріали та методи дослідження

В якості об'єктів дослідження нами використовувались корені та листя тифону першого року вегетації, заготовлені у 2010 р. в Харківській обл., і трава тифону другого року вегетації, заготовлена у 2009 р. в Харківській обл. у фазі цвітіння. Під сировиною «трава тифону» слід розуміти наявність стебел, листя та суцвіть тифону.

Вивчення вмісту жирних кислот проводилося методом газової хроматографії на хроматографі «Селміхром-1» з полум'яно-іонізаційним детектором. Для проведення дослідження отримували гексанову фракцію трави тифону. Визначення жирокислотного складу передбачало перетворення тригліцеридів жирних кислот на їх метилові ефіри за модифікованою методикою Пейскера.

Ідентифікацію метилових ефірів жирних кислот здійснювали за часом утримання піків у порівнянні зі стандартною сумішшю. Розрахунок складу метилових ефірів проводили методом внутрішньої нормалізації за загальноприйнятою методикою. Зразки насичених та ненасичених метилових ефірів жирних кислот фірми «Sigma» використовували в якості стандартів [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати встановлення якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот у траві тифону наведено в таблиці. Хроматограми представлено на рисунках 1 – 3.

У траві та листі тифону було ідентифіковано 6 насичених жирних кислот, у коре-

нях тифону – 5, ненасичених жирних кислот у траві тифону було ідентифіковано 4, у листі – 6, в коренях – 5.

Як видно з таблиці 1 та хроматограми (рис. 1) у траві тифону переважають насичені жирні кислоти, хоча вміст поліненасиченої ліноленової кислоти також значний (20,25 %) порівняно з іншими жирними кислотами. У листі та коренях тифону переважають поліненасичені жирні кислоти, серед яких ліноленова кислота займає перше місце (рис. 2, 3).

Отримані дані враховуватимуть при розробці методик контролю якості у стандартизації даних видів рослинної сировини.

Т а б л и ц я 1

Результати визначення жирнокислотного складу трави, листя та коренів тифону

№	Жирні кислоти та їх скорочене хімічне позначення	Вміст жирних кислот, % до суми		
		Трава	Листя	Корені
1.	Лауринова (C _{12:0})	0,19	0,91	-
2.	Міристинова (C _{14:0})	1,58	0,87	0,49
3.	Міристолеїнова (C _{14:1})	-	0,51	-
4.	Пальмітинова (C _{16:0})	29,81	20,15	21,65
5.	Пальмітинолеїнова (C _{16:1})	-	2,90	4,45
6.	Стеаринова (C _{18:0})	13,55	2,73	0,93
7.	Олеїнова (C _{18:1})	10,45	18,81	17,17
8.	Лінолева (C _{18:2})	5,83	11,83	17,93
9.	Ліноленова (C _{18:3})	20,25	38,79	33,31
10.	Арахінова (C _{20:0})	0,35	-	-
11.	Гондоїнова (C _{20:1})	-	0,43	0,33
12.	Бегенова (C _{22:0})	0,83	0,34	0,26
13.	Ерукова (C _{22:1})	0,66	-	-
14.	Лігноцеринова (C _{24:0})	-	0,43	1,02
15.	Вміст суми насичених жирних кислот	46,31	25,43	24,35
16.	Вміст суми ненасичених жирних кислот	37,19	73,27	73,19
17.	Вміст суми неідентифікованих компонентів	16,50	1,3	2,46

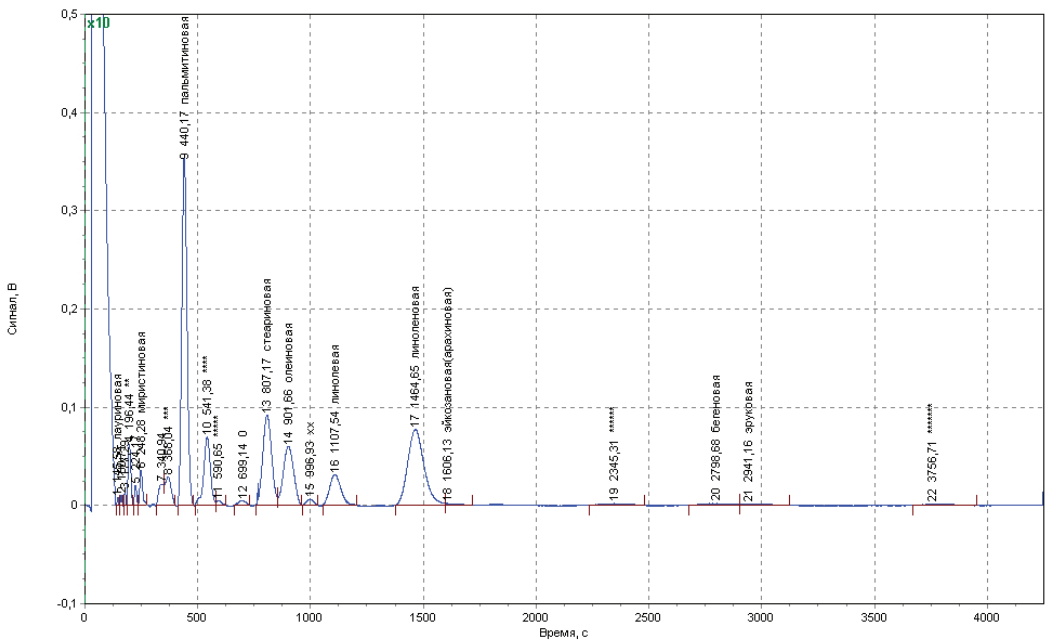


Рис. 1. Хроматограма гексанового екстракту трави тифону

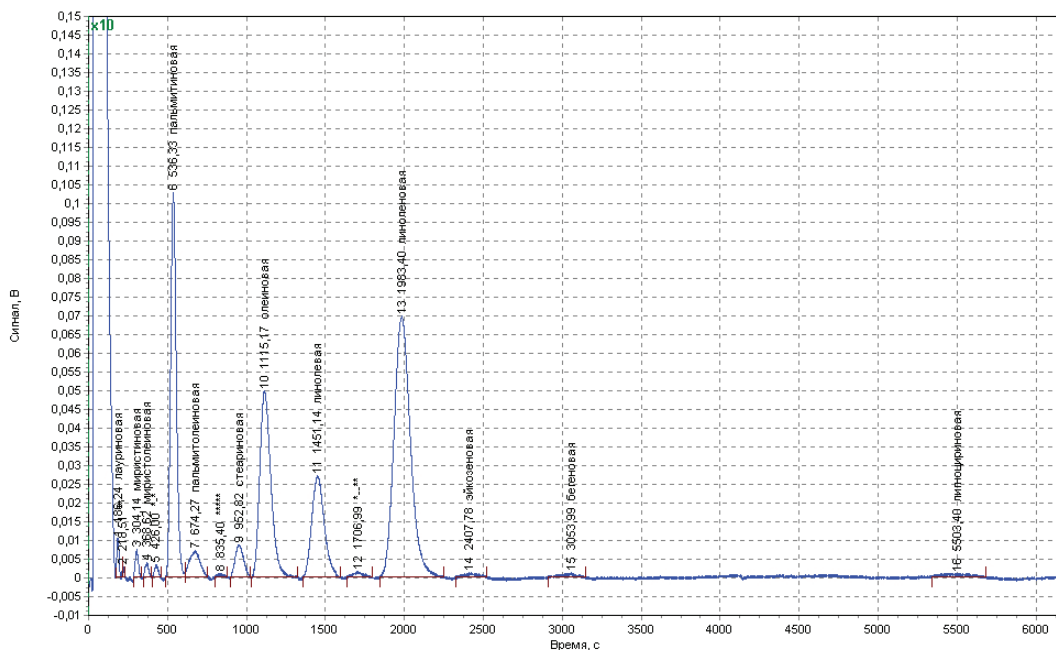


Рис. 2. Хроматограма гексанового екстракту листя тифону

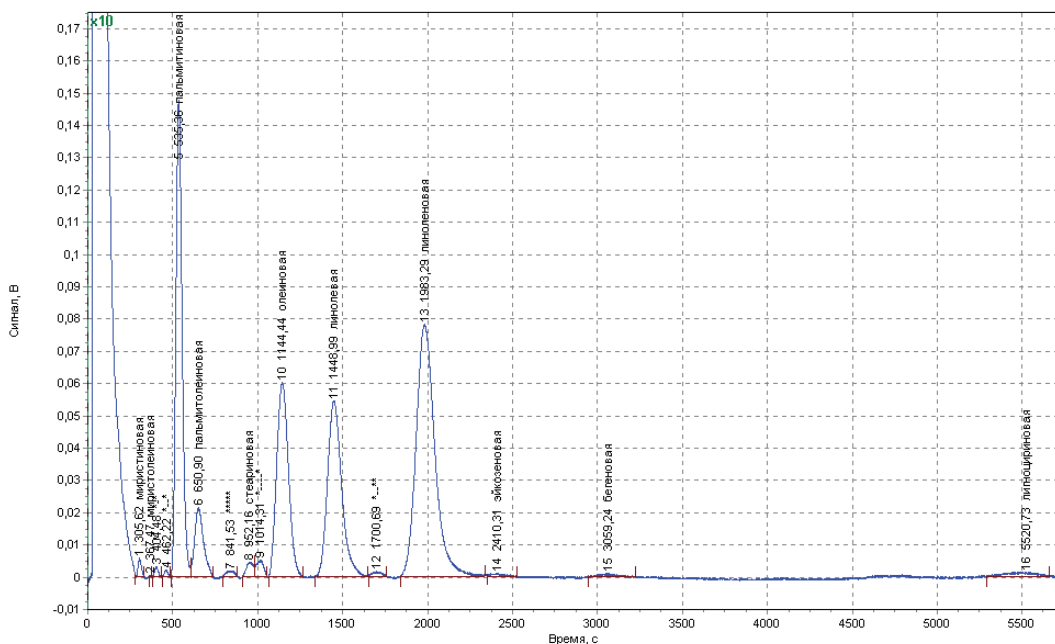


Рис. 3. Хроматограма гексанового екстракту коренів тифону

В и с н о в к и

1. Уперше було проведено вивчення якісного складу та кількісного вмісту трави, листя та коренів тифону різних періодів вегетації.

2. Встановлено, що основними компонентами жирокислотного складу трави тифону є пальмітинова та ліноленова кислоти, в сумі переважають насичені жирні кислоти. У листі та коренях тифону домінуючими є ненасичені жирні кислоти, серед яких в найбільшій кількості міститься ліноленова кислота.

3. Ураховуючи отримані дані, можна зробити висновок, що листя та корені тифону мають більшу цінність для дієтичного харчування та створення кормових добавок у тваринництві завдяки перевазі ненасичених жирних кислот у своєму складі.

4. Отримані дані будуть використані при розробці методик контролю якості при стандартизації даних видів рослинної сировини.

1. *Ленинджер А. Основы биохимии / А.Ленинджер.* – М.: Мир, 1985. – Т. 1. – 367 с.

2. *Тернинко І.І. Вивчення жирнокислотного складу рослин з родини Аріасеae / І.І.Тернинко, В.С.Кисличенко // Український медичний альманах.* – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 194–196.

3. Association between n-3 fatty acid consumption and ventricular ectopy after myocardial infarction / *Patrick J. Smith, James A. Blumenthal, Michael A. Babyak, Anastasia Georgiades et al. // American Journal of Clinical Nutrition.* – Vol.89, № 1. – 2009. – P. 1315–1320.

4. *Calder P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases / Philip C. Calder // American Journal of Clinical Nutrition.* – Vol. 83, Suppl. 1. – 2006. – P. 1505–1519.

5. Consumption of omega-3 fatty acids and fish and risk of age-related hearing loss / *Bamini Gopinath, Victoria M. Flood, Elena Rochtchina, Catherine M. McMahon, Paul Mitchell // American Journal of Clinical Nutrition.* – Vol.92, № 2. – 2010. – P. 416–421.

6. *Mostofsky D.I. Handbook of Essential Fatty Acid Biology Biochemistry, Physiology, and Behavioral Neurobiology / David I. Mostofsky, Shlomo Yehuda.* – Humana Press. 1st ed. – 1997. – 480 p.

7. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease / *P.W.Siri-Tarino, Q.Sun, F.B.Hu, R.M.Krauss // The American Journal on Clinical Nutrition.* – 2010. – № 91. – P. 502–509.

Надійшла до редакції 10.11.2011.

И.Г.Зинченко, В.С.Кисличенко

ИЗУЧЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ТРАВЫ, ЛИСТЬЕВ И КОРНЕЙ ТИФОНА

Ключевые слова: газовая хроматография, жирные кислоты, тифон, семейство капустные

С помощью метода газовой хроматографии впервые было установлено наличие 10 жирных кислот в траве и корнях тифона и 12 жирных кислот в листьях тифона. В траве тифона значительно преобладала насыщенная кислота – пальмитиновая, в то время как в листьях и корнях тифона – ненасыщенные жирные кислоты, среди которых доминирующей была линоленовая кислота.

I.G.Zinchenko, V.S.Kyslychenko

THE STUDY OF FATTY ACID CONTENT OF TYFON HERB, LEAVES AND ROOTS

Key words: gas chromatography, fatty acids, tyfon, cabbage family

S U M M A R Y

The presence of 10 fatty acids in tyfon herb and roots and 12 fatty acids in tyfon leaves was for the first time identified via the gas chromatography method. The saturated palmitic acids prevailed in tyfon herb, when unsaturated fatty acids with the predominance of linolenic acid prevailed in tyfon leaves and roots.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НА КРОВ ПЛОДІВ ХЕНОМЕЛЕСУ (*CHAENOMELES LINDL.*) РІЗНИХ ВИДІВ

Ключові слова: хеномелес, сорти, лейкоцити, лейкоцитарна формула, еритроцити, тромбоцити, імунітет, анемія, крововтрата

Поповнення асортименту лікарських засобів новими препаратами рослинного походження було і залишається однією з важливих проблем сучасної фармації. Пошук перспективних рослин серед представників вітчизняної флори, які мають достатню сировинну базу та здавна використовуються народною медициною, є сьогодні актуальним завданням. До таких цінних рослин відносяться рослини роду хеномелес (*Chaenomeles Lindl.*).

У східній медицині (Китай, Корея, Японія, В'єтнам) плоди хеномелесу з давніх часів використовують при артриті, дизентерії, диспепсії, лихоманці, холері. У Китаї вони входять до складу багатьох лікарських засобів, які використовують також для лікування невралгії, мігрені і депресії. При кашлю, бронхіті, трахеїті корисні квітки хеномелесу. Насіння хеномелесу з успіхом можна застосовувати для загоєння опіків, при трахеїті, бронхіті, гастроентериті, спастичному коліті, при метеоризмі. Слиз також використовують як обволікальний засіб при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалі кишки [2].

Багаторічні дослідження в Китаї, Японії, Кореї, спрямовані на детальне вивчення механізму дії біологічно активних речовин хеномелесу, показали різноманітні результати.

Встановлено, що бетулінова кислота і 3-О-(Е)-кафеолбетулін, які були ідентифіковані і виділені з гілок хеномелесу катайського, виявляють протипухлинну дію із IC_{50} 5,5 μ m і 5,6 μ m відповідно [6, 7].

Введення суми глікозидів хеномелесу прекрасного пригнічує запалення і відновлює масу тіла та імунітет органів у щурів із колаген-індукованим артритом. Використання суми глікозидів у дозі 30, 60, 120 мг/кг маси тварини протягом 7 днів показало збільшення проліферації лімфоцитів і підвищення виробництва ІЛ-2 разом із ІЛ-1 та фактора некрозу пухлин (TNF- α) в перитонеальних макрофагах і синовіоцитах, збільшення рівня цАМФ у синовіоцитах. Водночас спостерігалось пригнічення експресії мРНК імуноглобуліну G(i) і TNF- α та збільшення експресії мРНК імуноглобуліну G(s) у синовіоцитах щурів із колаген-індукованим артритом. Використання суми глікозидів хеномелесу прекрасного у щурів із ювенільним артритом показало зменшення запалення, болю, зменшення структурних змін синовіоцитів, пригнічення виробництва ІЛ-1, TNF- α та простагландину E2 [3.5].

На моделі карагенінового набряку екстракти плодів хеномелесу прекрасного виявили протизапальний ефект, причому найбільшу ефективність показав екстракт, одержаний екстракцією 10 % етанолом. Ця сама фракція виявила протизапальну активність і на моделі ксилен-індукованого набряку, черевної капілярпропроникності, індукованої оцтовою кислотою, анальгетичну активність на моделі оцтовокислих корців

і формалінового набряку у мишей і щурів. Одним із найбільш ефективних компонентів плодів хеномелесу виявилась хлорогенова кислота [9].

Плоди хеномелесу прекрасного виявили протисвербіжну дію на моделі хімічно індукованого дряпання у мишей, найбільш ефективними компонентами плодів виявилися кверцетин і апігенін [10].

Екстракт плодів хеномелесу прекрасного пригнічує у мишей діарею, індуковану термолабільним ентеротоксином, блокуючи зв'язування субодиниці В термолабільного ентеротоксину із імуноглобуліном G. Встановлено, що такий ефект спричинюють олеанолова, урсолова і бетулінова кислоти, що містяться в плодах хеномелесу, які зв'язуються із амінокислотними залишками субодиниці В термолабільного ентеротоксину [4].

Екстракт плодів хеномелесу катайського виявив гепатопротекторну активність на моделі алкогольіндукованого гепатиту у мишей. Введення цього екстракту вірогідно знижувало активність аланінамінотрансферази, аспарагінамінотрансферази, лужної фосфатази в сироватці крові мишей, а також активність печінкової супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і ксантинооксидази [8].

Екстракт плодів хеномелесу прекрасного показав селективне пригнічення допамінамінотрансферази і протипаркінсонічний ефект [14].

Дослідження, проведені в медичному університеті Лодзі, виявили пригнічувальний ефект проціанідинів плодів хеномелесу японського на активність металопротеїназ MMP-2 і MMP-9 людських моноцитів і клітин лейкемії HL-60. Найбільшу ефективність виявили проціанідини, які містять від 3 до 6 (і вище) мономерних залишків (IC_{50} 4,6 μ м суми поліфенолів/мл) [13].

Високомолекулярні поліфеноли плодів хеномелесу катайського виявили протівірусну ефективність на штаммах грипу А і В шляхом пригнічення гемаглютинації і синтезу протеїну NS2. Серед біологічно активних сполук хеномелесу прекрасного найвищу пригнічувальну активність на нейрамідіаду виявили протокатехова кислота і метиловий ефір яблучної кислоти – IC_{50} 1,27 μ м і 1,90 μ м відповідно [12].

Сумарний екстракт плодів хеномелесу прекрасного і його різні фракції виявили ефективну пригнічувальну дію на активність α - і β -глюкозидази (82-99% і 5-85 % відповідно). Менш ефективну пригнічувальну дію було виявлено на активність α - і β -галактозидази (18-35% і 10-34%, відповідно). Ці дослідження свідчать про можливість ефективного використання плодів хеномелесу в лікувально-профілактичному харчуванні хворих на діабет II типу [11].

Хоча плоди хеномелесу не включені в арсенал європейської наукової медицини, це не зменшує їх лікувально-профілактичної цінності, зумовленої біохімічним складом.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом вивчення були плоди хеномелесу прекрасного (*Ch. speciosa* (Sweet) Nakai) сорту «Симоні», інтродукованого в Національному ботанічному саду ім. М.М. Гришка НАН України, та сортів хеномелесу, виведених у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду: «Ян» (*Ch. japonica* (Thunb.) Lindl. ex Spach), «Святковий» (гібрид *Ch. japonica* (Thunb.) Lindl. ex Spach і *Ch. speciosa* (Sweet) Nakai) та «Амфора» (*Ch. superba* (Frahm) Rehd.), зібрані у серпні та вересні 2010 р.

Дослідження гематологічних показників венозної крові проводили у мишей після введення екстрактів плодів хеномелесу, які одержували послідовною екстракцією 70% етанолом та водою у співвідношенні сировина–екстрагент 1:5 на киплячій водяній бані протягом 1 год. Для експерименту були відібрані 48 мишей-самців, які були розподілені на 8 груп по 6 особин у кожній. I група – інтактні тварини, II–VI групи одержували внутрішньошлунково протягом 4 діб досліджувані екстракти у дозі 100 мг/кг. Зразки крові були досліджені у день отримання за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора. Результати дослідження венозної крові щурів наведено у таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення

Як видно із наведених у таблиці результатів, екстракти плодів хеномелесу неоднаково впливають на показники венозної крові щурів.

Так, екстракти плодів хеномелесу сортів «Амфора» і «Ян» збільшують кількість лейкоцитів, екстракти інших сортів – зменшують. Найбільш значний вплив виявляють екстракти плодів хеномелесу сорту «Амфора» і «Святковий». При цьому варто відмітити, що збільшення кількості лейкоцитів у результаті вживання екстракту плодів хеномелесу сорту «Амфора» відбувається за рахунок збільшення майже всіх показників лейкоцитарної формули (нейтрофілів, базофілів, моноцитів і лімфоцитів) на відміну від екстракту плодів хеномелесу сорту «Ян», де спостерігається лише лімфоцитоз, а зменшення кількості моноцитів у венозній крові після вживання екстракту цього сорту хеномелесу вказує на можливий імуносупресорний ефект. Пригнічення імунітету можливе також і при вживанні екстрактів плодів хеномелесу сортів «Святковий» і, особливо, «Симоні», де спостерігається значне зменшення кількості моноцитів у венозній крові. Збільшення кількості моноцитів і одночасне зменшення кількості лімфоцитів, що спостерігається при вживанні екстракту плодів хеномелесу сорту «Ніваліс», свідчить про можливий імуномодулюючий ефект залежно від дози.

Цікавим є той факт, що при вживанні всіх досліджуваних екстрактів плодів хеномелесу зберігається бактерицидна функція крові, зокрема фагоцитоз.

Як видно із даних таблиці, вживання досліджуваних екстрактів плодів хеномелесу, крім сорту «Ян», призводить до стимуляції еритропоезу. Особливо помітні зміни вмісту еритроцитів, ретикулоцитів і гемоглобіну, що спостерігаються в результаті використання екстракту плодів хеномелесу сорту «Святковий», в цьому разі також вірогідно збільшується гематокрит, що може бути цінним при лікуванні різноманітних форм анемії.

Т а б л и ц я

Гематологічні показники венозної крові мишей при введенні екстрактів плодів хеномелесу

Гематологічні показники	Експериментальні групи							
	Інтактна	Амфора	Ян	Інтактна	Святковий	Ніваліс	Симоні	
Лейкоцити $10^3/\text{mL}$	5,35±0,74	6,94±0,71	6,15±0,60	5,47± 0,50	2,99± 0,22*	4,44± 0,52	3,30 ± 0,30*	
Лімфоцити %	87,20±2,15	88,31±1,14	90,15±0,76	87,30± 2,08	86,11± 1,17	85,2± 3,09	87,55 ± 1,64	
Моноцити %	4,12±0,26	4,34±0,60	3,97±0,48	3,37± 0,35	3,14± 0,33	4,45± 0,91	3,02 ± 0,49	
Нейтрофіли %	3,54±0,48	4,03±0,63	3,12±0,48	4,45± 0,33	4,57± 0,47	5,08± 0,12	4,70 ± 0,63	
Еозинофіли %	0,68±0,35	0,30±0,05	0,35±0,04	0,30± 0,09	0,37± 0,06	0,23± 0,08	0,30 ± 0,08	
Базофіли %	2,33±0,31	3,01±0,36	2,42±0,10	2,73± 0,28	3,52± 0,31	2,76± 0,46	3,42 ± 0,50	
Еритроцити $10^6/\text{mL}$	7,39±0,70	7,86±0,19	7,36±0,36	8,08± 0,20	8,53± 0,14	8,63± 0,24	8,61 ± 0,40	
Ретикулоцити, %	26,80±3,70	32,61±2,40	22,32±4,11	26,80±3,70	37,10±6,23	25,68±4,19	28,51±4,64	
Гемоглобін g/dL	11,35±1,04	11,43±0,36	11,30±0,63	12,56± 0,38	13,61± 0,35	13,02 ± 0,4	13,13 ± 0,38	
Гематокрит %	33,75±3,16	33,26±0,96	33,00±1,85	37,01± 1,27	40,86± 0,99*	39,12± 1,02	39,82 ± 1,57	
Тромбоцити $10^3/\text{mL}$	693,2± 113,8	821,71± 76,89	722,6± 67,75	737,88± 69,19	594,67± 6,88	560,0± 51,88	739,67 ± 75,31	

*Вірогідні зміни порівняно з інтактними тваринами.

Використання досліджуваних екстрактів плодів хеномелесу впливає також на кількість тромбоцитів венозної крові, крім сорту «Симоні». Збільшення кількості тромбоцитів особливо помітне на фоні використання плодів хеномелесу сорту «Амфора», що може бути цінним при лікуванні крововтрати, враховуючи також стимулюючий ефект плодів хеномелесу сорту «Амфора» на еритропоез. Підвищення кількості тромбоцитів у венозній крові після вживання екстракту плодів хеномелесу сорту «Ян» у поєднанні із імуносупресорним ефектом вказує на можливість використання цього екстракту для лікування ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури. Зниження кількості тромбоцитів спостерігається при вживанні екстрактів плодів хеномелесу сортів «Святковий» і «Ніваліс», у поєднанні із імуносупресорною дією це стане корисним при лікуванні ревматоїдних артритів.

В и с н о в о к

1. Екстракти плодів хеномелесу справляють різноманітний ефект на гематологічні показники венозної крові мишів.
2. Екстракт плодів хеномелесу сорту «Амфора» збільшують кількість лейкоцитів за рахунок збільшення майже всіх показників лейкоцитарної формули, стимулюють еритропоез і збільшують кількість тромбоцитів, що може бути цінним при лікуванні крововтрати.
3. Зменшення кількості моноцитів у венозній крові після вживання екстрактів хеномелесу сортів «Ян» і «Симоні» свідчить про можливий імуносупресорний ефект. При цьому зберігається бактерицидна функція крові, зокрема фагоцитоз.
4. У результаті використання екстракту плодів хеномелесу сорту «Святковий» спостерігається суттєве збільшення в крові вмісту еритроцитів, ретикулоцитів і гемоглобіну, що може бути цінним при лікуванні різноманітних форм анемії.

1. *Ланач С.Н.* Статистика в науке и бизнесе. / *Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* / К.: Морион, 2002. – 640 с. \

2. *Шретер А.И.* Природное сырье китайской медицины. / *Шретер А.И., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М.* / М: «Теревинф», 2003 – 571 с.

3. *Chen O., Wei W.* Effect and mechanisms of glucosides of *Chaenomeles speciosa* on collagen-induced arthritis in rats // *Int. Immunopharmacol.* – 2003. – Vol. 3(4). – PP. 593–608.

4. *Chen JC., Chang YS., Wu SL., Chao DC., Chang CS., Li CC., Ho TY., Hsiang CY.* Inhibition of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin-induced diarrhea by *Chaenomeles speciosa* // *J. Ethnopharmacol.* – 2007. – Vol. 113(2). – PP. 233-239.

5. *Dai M., Wei W., Shen YX., Zheng YO.* Glucosides of *Chaenomeles speciosa* remit rat adjuvant arthritis by inhibiting synoviocyte activities // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2003. – Vol. 24(11) – PP. 1161–1166.

6. *Gao H., Wu L.* Antitumor-Promoting Constituents from *Chaenomeles sinensis* Koehne and Their Activities in JB6 Mouse Epidermal Cells // *Chem. Pharm. Bull.* – 2003. – Vol. 51, N 11. – PP. 1318–1321.

7. *Lee MH., Son YK., Han YN.* Tissue factor inhibitory flavonoids from the fruits of *Chaenomeles sinensis* // *Arch-Pharm-Res.* – 2002. – Vol. 25(6). – PP. 842–850.

8. *Lee YM., Lee JJ., Shin HD., Lee MY.* Protective effects of *Chaenomeles sinensis* Koehne extract on ethanol-induced liver damage in rat // *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* – 2006. – Vol. 35(10). – PP. 1336–1342.

9. *Li X., Yang YB., Yang Q., Sun LN., Chen WS.* Anti-inflammatory and analgesic activities of *Chaenomeles speciosa* fraction in laboratory animals // *Journal of Medicinal Food.* – 2009. – Vol. 12(5). – PP. 1016–1022.

10. *Oru H., Ueda Y., Ishiguro K.* Antipruritic effects of the fruits of *Chaenomeles sinensis*

// Biol. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 26(7). – PP. 1031–1034.

11. *Sancheti S., Seo SY.* Chaenomeles sinensis: a potent A- and B-glucosidase inhibitor // American Journal of Pharmacology and Toxicology. – 2009. – Vol. 4(1). – PP. 8–11.

12. *Sawai R., Kuroda K., Shibata T., Gomyou R., Osawa K., Shimizu K.* Anti-influenza virus activity of Chaenomeles sinensis // J. Ethnopharmacol. – 2008. – Vol. 118(1). – PP. 108–112.

13. *Strek M., Gorlach S., Podsedek A., Sosnowska D.* Procyanidin Oligomers from Japanese Quince (Chaenomeles japonica) Fruit Inhibit Activity of MMP-2 and MMP-9 Metalloproteinases // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55 N 16. – PP. 6447–6452.

14. *Zhao G., Jiang ZH., Zheng XW., Zang SY., Guo LH.* Dopamine transporter inhibitory and antiparkinsonian effect of common flowering quince extract // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2008. – Vol. 90(3). – PP. 363–371.

Надійшла до редакції 11.11.2011.

T.V.Джан, Е.Ю.Коновалова, С.В.Клименко, Т.А.Бухтиарова, О.Е.Ядловский

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА КРОВЬ ПЛОДОВ ХЕНОМЕЛЕСА (CHAENOMELES L.) РАЗНЫХ ВИДОВ

Ключевые слова: хеномелес, сорта, лейкоциты, лейкоцитарная формула, эритроциты, тромбоциты, иммунитет, анемия, кровотечение

В статье приведены результаты определения влияния экстрактов плодов разных видов и сортов хеномелеса на гематологические показатели венозной крови мышей. Показано, что экстракты плодов хеномелеса сорта «Амфора» увеличивают содержание практически всех клеток крови, экстракты плодов хеномелеса японского сорта «Ян» и хеномелеса сорта «Симони» уменьшают количество моноцитов и могут проявлять иммуносупрессорный эффект, сохраняя при этом фагоцитоз, использование экстракта плодов хеномелеса сорта «Праздничный» значительно стимулирует эритропоэз.

T.V Dzhan, E.Yu. Konovalova, S.V. Klimenko, T.A. Buhtiarova, O.E. Yadlovsky

STUDIES OF THE EFFECT JAPAN QUINCE FRUITS DIFFERENT SORTS ON THE BLOOD

Key words: Japan quince, sort, leukocytes, leukocyte formula, erythrocyte, platelet, immune system, anemia, bleeding

S U M M A R Y

The results of determining the effect Japan quince fruits extracts different species and sorts on the venous blood hematological parameters of mice are presented in this article. It is shown that extracts of Japan quince fruits (Ch. superba (Frahm) Rehd.) sort «Amphora» increase the content of almost all blood cells, extracts of Japan quince fruits (Ch. japonica (Thunb.) Lindl. ex Spach) sort “Yang” and (Ch. speciosa (Sweet) Nakai) sort “Simony” reduce the number of monocytes and can be immunosuppressive effect while maintaining phagocytosis, the use of extract of the Japan quince fruit Ch. japonica (Thunb.) Lindl. ex Spach i Ch. speciosa (Sweet) Nakai sort “Holiday” significantly stimulates erythropoiesis.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ЕЛАГОВОЇ ТА ГАЛОВОЇ КИСЛОТ У СИРОВИНІ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОДУ ГЕРАНЬ (*GERANIUM L.*) МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Ключові слова: рослини роду Герань (*Geranium L.*), елагова кислота, галова кислота, високоєфективна рідинна хроматографія

Елагова та галова кислоти – сполуки, що відносяться до природних поліфенолів, похідних пірогалолу і входять до складу комплексів дубильних речовин, а саме елаго-, галотанінів та танінів змішаного типу.

Елагова кислота дуже поширена у рослинному світі як у вільному стані, так і у зв'язаному, зокрема у таких родинях рослин герані, як *Geraniaceae*, *Punicaceae*, *Betulaceae*, *Coriariaceae*, *Fagaceae*, *Hamamelidaceae*, *Lecythidiaceae*, *Lythraceae*, *Myrtaceae*, *Populaceae*, *Rosaceae* тощо. Галова кислота є одною із діючих речовин, що входить до складу танінів дуба звичайного, галів китайських, листя сумаху і скумпії, зеленого чаю тощо [3,7,8].

Галова та елагова кислоти виявляють сильні антиоксидантні та анти радикальні властивості; комплекси, що утворені цими речовинами, такі як гераніїн та корилагін справляють сильну протипухлинну дію. Похідні галової кислоти, такі як 6-о-галлоїл-D-глюкозид і 1,2,3,4,6-пента-о-галлоїл-b-D-глюкозид за літературними джерелами блокують вироблення норадреналіну і тим самим справляють гіпотензивний ефект і можуть використовуватися для лікування гіпертензії [6, 7, 8]. Вільна елагова кислота привертає до себе увагу вчених різних країн світу як перспективна сполука з багатогранною фармакологічною дією: антиоксидантною, противірусною, антирадикальною, кардіопротекторною, протипухлинною тощо [4, 5, 7, 8].

Попередньо були ідентифіковані і кількісно визначені галова та елагова кислота у витяжках із сировини герані методами тонкошарової хроматографії (ТШХ) та високоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), спектрофотометричним методом було встановлено кількісний вміст поліфенольних сполук [1,2].

Отримані дані дають можливість стверджувати, що дані сполуки та їхні комплекси є основними діючими речовинами сировини герані. Це спонукало до поглибленого вивчення питань, які стосуються кількісного вмісту у рослинній сировині герані галової та елагової кислот як у вільній формі, так і зв'язаній, накопичення цих речовин залежно від фази вегетації та органу рослини. Отже, метою роботи було ідентифікувати і встановити кількісний вміст елагової та галової кислоти у траві і кореневищах різних видів рослин роду Герань (*Geranium L.*) залежно від онтогенезу – початок вегетації та масове цвітіння з використанням хроматографічних методів аналізу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були: трава і кореневища чотирьох видів роду Герань (*Geranium L.*): г. Роберта (*G. robertianum L.*), г. криваво-червона (*G. sanguineum L.*), г. сибірська (*G. sibiricum L.*) та г. великокореневищна (*G. macrorrhizum L.*), що були зібрані на початку вегетації (перша декада травня 2010 р.) та у фазу масового цвітіння (початок липня 2010 р.) на дослідних ділянках Національного ботанічного саду

ім. М.М. Гришка НАН України і Ботанічного саду імені акад. О.В. Фоміна Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Екстракти досліджуваної сировини герані отримували шляхом вичерпної екстракції повітряно-сухої сировини 70 % спиртом етиловим (співвідношення сировина–екстрагент – 1:50). Частину кожного з отриманих екстрактів піддавали гідролізу з 1М хлористоводневою кислотою протягом 60 хв.

Ідентифікацію та кількісне елагової та галової кислот проводили методом ВЕРХ на рідинному хроматографі «Shimadzu LC-20». Використовували колонку з сорбентом типу «C18, Symmetry», з розмірами 250*4,6 мм і розміром зерна 5 мкм. В якості рухомих фаз використовували суміші ацетонітрилу (для ВЕРХ) і розчину 5% фосфорної кислоти (*Sigma Aldrich*) у співвідношеннях 10об:90об і 90об:10об. Подача рухомих фаз відбувалася у градієнтному режимі. Детектування проводили при довжині хвилі 360 нм. Інжектували по 10 мкл досліджуваних екстрактів сировини герані до та після гідролізу і розчини вірогідних стандартних зразків галової та елагової кислот з точно відомою концентрацією. До гідролізу розраховували кількісний вміст вільної галової та елагової кислот. Після гідролізу визначали сумарний вміст галової та елагової кислот у сировині. За різницею між двома значеннями розраховували кількісний вміст зв'язаної галової та елагової кислот.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження елагової та галової кислот у сировині герані методом ВЕРХ представлені в таблиці, а хроматограма стандартного зразка елагової кислоти та деяких екстрактів герані представлено на рисунках 1–3.

Т а б л и ц я

Результати дослідження кількісного вмісту елагової та галової кислот у сировині герані

Об'єкт дослідження	Фаза вегетації	Частина рослини	Вміст у мг на 100 г абсолютно сухої сировини					
			Галова кислота			Елагова кислота		
			Вільна галова кислота	Зв'язана галова кислота	Σ	Вільна елагова кислота	Зв'язана елагова кислота	Σ
Г. Роберта	*ПВ	Трава	0,52	3,35	3,87	5,83	0,90	6,70
		Кореневище	0,44	2,91	3,35	2,37	0,82	3,19
	**МЦ	Трава	0,76	1,59	2,35	4,95	5,07	10,02
		Кореневище	0,34	1,02	1,36	3,36	2,93	6,28
Г. криваво-червона	ПВ	Трава	3,29	7,79	11,08	4,66	2,41	7,07
		Кореневище	0,84	0,41	1,25	0,03	0,04	0,07
	МЦ	Трава	4,69	4,42	9,11	3,82	0,73	4,55
		Кореневище	0,46	0,53	0,99	0,08	0,11	0,21
Г. сибірська	ПВ	Трава	2,52	2,29	4,81	5,10	2,15	7,25
		Кореневище	2,07	4,53	6,60	1,51	2,62	4,14
	МЦ	Трава	1,35	1,80	3,15	3,95	1,25	5,20
		Кореневище	1,52	1,04	2,56	0,96	2,33	3,29
Г. велико-кореневищна	ПВ	Трава	1,11	16,23	17,34	6,11	5,35	11,46
		Кореневище	1,00	1,97	2,98	1,36	1,84	3,20
	МЦ	Трава	0,75	6,55	7,29	4,55	3,19	7,74
		Кореневище	1,73	1,93	3,66	1,25	4,35	5,60

* «ПВ» – початок вегетації,

** «МЦ» – фенофаза масового цвітіння.

Відносна похибка експеримента – не більше ніж 2 %.

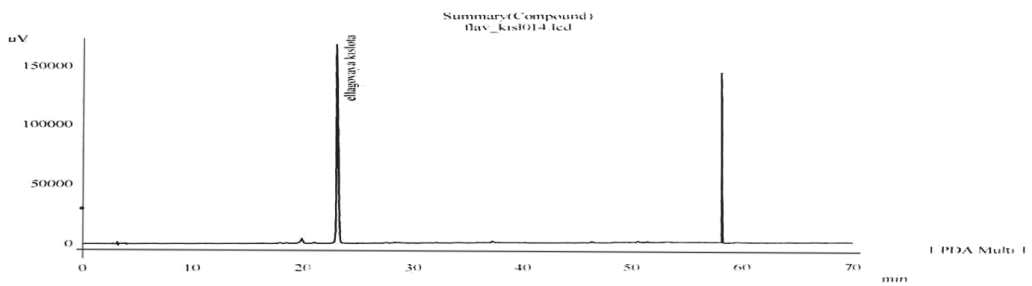


Рис. 1. Хроматограма стандартного зразка елагової кислоти

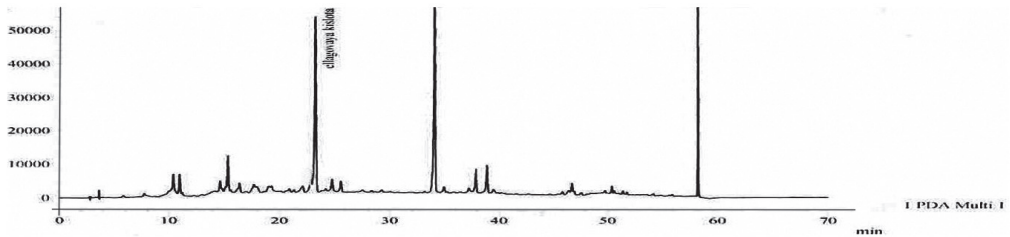


Рис. 2. Хроматограма екстракту трави герані великокореневищної після гідролізу

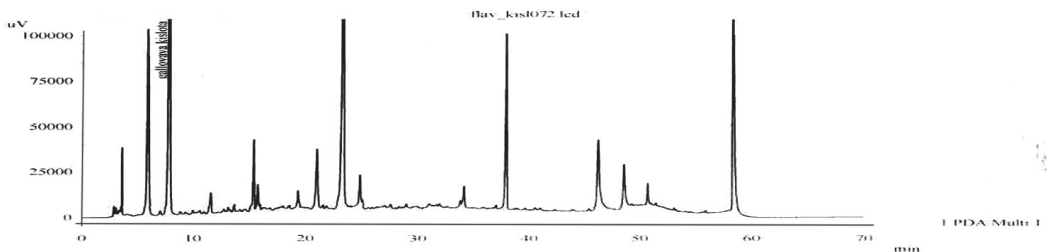


Рис. 3. Хроматограма екстракту трави герані криваво-червоної після гідролізу

Як випливає з таблиці вся досліджувана сировина герані містить як вільні, так і зв'язані елагову та галову кислоти. Найбільший кількісний вміст вільної галової кислоти встановлено для трави г. криваво-червоної у фенофазу масового цвітіння – 4,69 мг/100 г, а зв'язаної – для трави г. великокореневищної на початку вегетації – 16,23 мг/100 г. При цьому для трави г. великокореневищної на початку вегетації виявлено і найвищий сумарний вміст галової кислоти серед досліджуваних зразків сировини – 17,34 мг/100 г. Найбільший кількісний вміст вільної та зв'язаної елагової кислот і відповідно сумарний вміст елагової кислоти встановлено для трави г. великокореневищної на початку вегетації – 6,11 мг/10 г, 5,35 мг/100 г і 11,46 мг/100 г відповідно. Порівнюючи кількісний вміст галової кислоти у надземній та підземній частинах герані, варто відмітити, що у траві г. криваво-червоної галової кислоти як зв'язаної, так і вільної міститься більше, ніж у кореневищах – у 20 і 4 рази на початку вегетації та у 8 і 10 разів у фазу масового цвітіння відповідно. Таким чином, у процесі вегетації в траві підвищується вміст вільної галової кислоти і зменшується вміст зв'язаної, а в кореневищах навпаки.

Вміст вільної та зв'язаної галової кислоти у траві г. Роберта також перевищує вміст цих речовин у кореневищах. На відміну від г. Роберта у г. сибірської та г. великокореневищної спостерігається вищий вміст у траві вільної галової кислоти на початку вегетації та зв'язаної галової кислоти у фазу масового цвітіння, а також у г. великокореневищної вищий вміст зв'язаної галової кислоти у траві і на початку вегетації – 16,23 мг/100 г і 1,97 мг/100 г у траві і кореневищах відповідно.

Порівнюючи кількісний вміст елагової кислоти у траві та кореневищах герані встановлено, що для двох видів герані г. Роберта та г. криваво-червоної вміст вільної, зв'язаної та відповідно сумарний вміст елагової кислоти вищий у траві, ніж у кореневищах, так само як і вміст вільної та зв'язаної галової кислоти – в обох фазах вегетації. Причому найбільш суттєва різниця за вмістом вільної елагової кислоти у траві та кореневищах спостерігається для г. криваво-червоної – 4,66 мг/100 г і 0,03 мг/100 г відповідно. Для сировини г. сибірської та г. великокореневищної локалізація елагової кислоти дещо відрізняється від показників для г. Роберта і г. криваво-червоної і збігається з характером локалізації галової кислоти у цих видах герані. А саме, на початку вегетації вміст вільної та зв'язаної елагової кислоти у траві г. великокореневищної перевищує вміст у кореневищах; г. сибірська має вищий вміст вільної елагової кислоти на початку вегетації у траві та зв'язаної елагової кислоти у кореневищах. У фазу масового цвітіння характер локалізації вільної та зв'язаної елагової кислоти змінюється у порівнянні з галовою, і вищий вміст вільної елагової кислоти спостерігається у траві г. сибірської і г. великокореневищної у порівнянні з кореневищами, а зв'язаної елагової кислоти у кореневищах виявилось більше, ніж у траві.

У результаті проведеного дослідження можна стверджувати, що характер і форма локалізації галової та елагової кислот залежить від виду герані. Так для г. Роберта характерно вищий вміст зв'язаної галової кислоти, ніж вільної на відміну від інших видів герані. Більший вміст зв'язаної галової кислоти у порівнянні з вільною також характерний для г. великокореневищної, але на відміну від г. Роберта у кореневищах цього виду герані спостерігається вищий вміст зв'язаної елагової кислоти, а в траві – вільної.

Діагностичною ознакою г. криваво-червоної може бути незначний вміст вільної та зв'язаної елагової кислоти у кореневищах, а також вищий сумарний вміст галової кислоти у порівнянні з елаговою, на відміну від інших досліджуваних видів герані, де сумарний вміст елагової кислоти перевищує вміст галової.

В и с н о в к и

1. Методом ВЕРХ було ідентифіковано і встановлено кількісний вміст елагової та галової кислот у траві та кореневищах чотирьох видів роду Герань (*Geranium L.*): г. Роберта (*G. robertianum L.*), г. криваво-червоної (*G. sanguineum L.*), г. сибірської (*G. sibiricum L.*) та г. великокореневищної (*G. macrorrhizum L.*) залежно від фази онтогенезу – початок вегетації та масове цвітіння.

2. Найбільший кількісний вміст вільної галової кислоти встановлено для трави г. криваво-червоної у фенофазу масового цвітіння – 4,69 мг/100 г, а зв'язаної і також найбільший сумарний вміст галової кислоти характерний для трави г. великокореневищної на початку вегетації – 16,23 мг/100 г і 17,34 мг/100 г відповідно.

3. Найбільший кількісний вміст вільної та зв'язаної елагової кислоти, встановлено для трави г. великокореневищної на початку вегетації – 6,11 мг/100 г і 5,35 мг/100 г, також для цього виду сировини встановлено і найвищий кількісний сумарний вміст елагової кислоти – 11,46 мг/100 г.

4. Тенденції локалізації та накопичення вільної, зв'язаної елагової і галової кислот є індивідуальними для всіх досліджуваних видів герані і може бути діагностичною ознакою видів.

5. Трава г. великокореневищної на початку вегетації за результатами дослідження є перспективною сировиною з потенціальною кардіопротекторною, гіпотензивною, протипухлинною та противірусною активністю.

6. Трава г. великокореневищної та г. Роберта на початку вегетації є перспективним джерелом для отримання елагової кислоти.

1. Рибак Л.М. Дослідження поліфенольних комплексів деяких видів герані флори України методом ВЕРХ // VII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє»: Тез. доп. – Харків, 15–17 вересня 2010. – Т.1 – С.331–332.

2. Рибак Л.М. Порівняльне дослідження кількісного вмісту поліфенолів у різних видах герані *Geranium L.* методом перманганатометричного титрування та спектрофотометричним методом/ Л.М.Рибак, О.Ю.Коновалова, О.П.Колядич // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 6. – С. 44–47.

3. Хворост О.П. Эллаговая кислота, распространенность в растительном мире и аспекты биологической активности / О.П.Хворост, А.Г.Сербин, Л.В.Яковлева та інші // Провизор. – 1998. – № 9. – С. 40–41.

4. Chemistry and biology of ellagitannins: an underestimated class of bioactive plant polyphenols/ [edit. S.Quideau]. Singapore: World Scientific, 2009. – 374 p.

5. Hagiwara Y. Ellagic acid, a natural polyphenolic compound, induces apoptosis and potentiates retinoic acid-induced differentiation of human leukemia HL-60 cells / Y.Hagiwara, T.Kasukabe, Y.Kaneko, N.Niitsu, J. Okabe-Kado // Int. J. Hematol. – 2010. – № 92(1). – P. 136–143.

6. Pat. 5266319 Uniyed States of America, A61K 35/78, A61K 31/70. Tannin derivatives and their use for treatment of hypertension/ Juei-Tang Cheng, Feng-Lin Hsu.;assignee, National Science Council, Taipei. - №853059; filed 18.03.92; date of patent 30.11.93.

7. Plant polyphenols: Chemistry and biology/ [edit. R.W.Hemingway, G.G.Gross, T.Yoshida]. New York: Plenum Press, 1999. – 926 p.

8. Plant polyphenols: Synthesis, properties, significance / [edit. R.W.Hemingway, P.E.Laks]. – New York: Plenum Press, 1992. – 1063 p.

Надійшла до редакції 07.11.2011.

Л.Н.Рыбак

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ЭЛЛАГОВОЙ И ГАЛЛОВОЙ КИСЛОТ В СЫРЬЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РОДА ГЕРАНЬ (*GERANIUM L.*) МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ключевые слова: растения рода Герань (*Geranium L.*), эллаговая кислота, галловая кислота, высокоэффективная жидкостная хроматография

Методом ВЭЖХ было идентифицировано и установлено количественное содержание эллаговой и галловой кислот в траве и корневиках четырех видов рода Герань (*Geranium L.*): г. Роберта (*G. robertianum L.*), г. кроваво-красная (*G. sanguineum L.*), г. сибирская (*G. sibiricum L.*) и г. крупнокорневищная (*G. macrorrhizum L.*) в зависимости от фазы онтогенеза – начало вегетации и массовое цветение.

Л.М.Рыбак

A COMPARATIVE STUDY OF THE QUANTITATIVE CONTENT OF ELLAGIC AND GALLIC ACIDS IN RAW MATERIAL OF SOME SPECIES OF THE GENUS GERANIUM L. BY HPLC.

Key words: plants of genus *Geranium L.*, ellagic acide, gallic acide, high performance liquid chromatography

S U M M A R Y

HPLC has been identified and established the quantitative content of ellagic and gallic acid in the grass and rhizomes of 4 species of the genus *Geranium L.*: *G. robertianum L.*, *G. sanguineum L.*, *G. sibiricum L.* and *G. macrorrhizum L.*, depending on the phase of ontogeny - the beginning of the vegetation and mass blooming.

ДОСЛІДЖЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ДУБИЛЬНИХ РЕЧОВИН У ЛИСТІ КИЗИЛУ

Ключові слова: кизил звичайний, кизил лікарський, таніни, елагова кислота, пірогалол

Займатись культивуванням кизилу люди почали ще з давніх часів. Відомо, що на початку нашої ери греки і римляни відбирали кращі форми і, за свідченням Віргілія, досягли у цьому успіху. Відомо, що на московській землі вперше намагались акліматизувати кизил у XVII ст.

З давніх часів відваром із листя кизилу лікували кишкові захворювання, а відваром плодів – застуду і лихоманку. На Кавказі із перетертих плодів кизилу роблять особливий вітамінний лаваш. Відомо, що під час Першої світової війни за допомогою такого лаваша вдалося ліквідувати цингу на Кавказькому фронті. Жителі південних районів, де поширений кизил, недозрілі плоди солять із лавровим листом і фенхелем. За смаком вони нагадують маслини. Можливо, цей рецепт дійшов до нас з часів Стародавньої Греції і Риму, де також солили плоди кизилу та їли їх з хлібом і сиром, м'ясом і рибою.

Відомо, що в народній медицині відвар листя кизилу використовують як жовчогінний, цукрознижувальний і сечогінний засіб. При нервових захворюваннях і атрофії м'язів.

У результаті аналітичної і синтетичної селекції головним науковим співробітником Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка НАН України професором С.В.Клименко створено перспективні для України сорти кизилу з овальними, кулястими, грушоподібними, пляшкоподібними плодами червоного, темно-червоного, вишневого, жовтого і рожевого кольорів. Ці сорти кизилу перспективні для промислової, фермерської і любительської культури в Лісостепу і Поліссі України, а також в Степу, в умовах зрощення. Вперше в 1990–1999 рр. передані у Держсортвипробування і внесені до реєстру сортів рослин України такі сорти, як Володимирський, Кораловий Марка, Елегантний тощо [2–4].

Матеріали і методи дослідження

Метою даної роботи було дослідження вмісту дубильних речовин у листі кизилу в процесі онтогенезу. Об'єктами вивчення було листя кизилу звичайного (*Cornus mas L.*) сортів «Володимирський», «Елегантний», «Кораловий Марка», «Бурштиновий» та кизилу лікарського (*Cornus officinalis L.*) двох форм, виведених у відділі акліматизації рослин Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка, зібране у період з травня по вересень 2011 р.

Дослідження вмісту дубильних речовин проводили спектрофотометричним методом за реакцією із реактивом Фоліна–Чокальта у перерахунку на пірогалол [1].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що в листі кизилу обох видів

переважають дубильні речовини, що гідролізуються, похідні елагової кислоти.

Динаміку накопичення суми поліфенолів зображено на графіку (рис. 1). Як видно із наведеного графіка, вміст суми поліфенолів є максимальним у фазу закінчення росту плодів – у червні для ранніх сортів кизилу звичайного «Володимирський» і «Елегантний» і липні для пізніх сортів «Кораловий Марка» і «Бурштиновий». У листі кизилу лікарського в червні і липні місяці вміст суми поліфенолів практично не змінюється.

Найвищий вміст суми поліфенолів серед досліджуваних сортів виявився у листі кизилу звичайного сорту «Кораловий» – $12,46 \pm 0,15$ % у перерахунку на пірогалол.

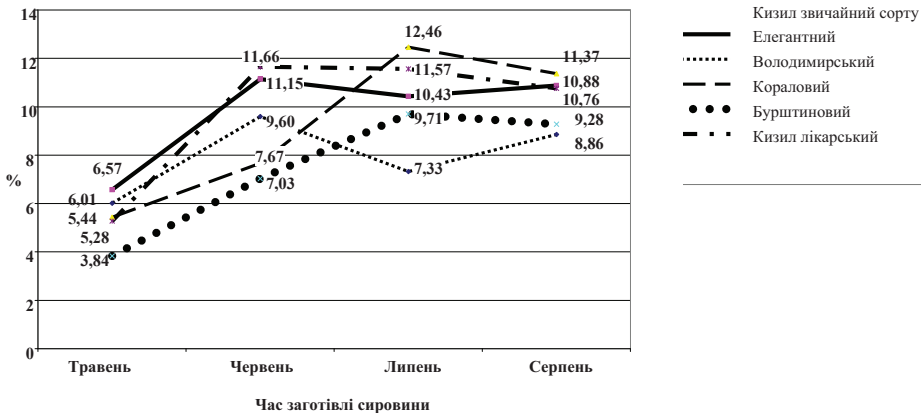


Рис. 1. Вміст суми поліфенолів у листі кизилу в перерахунку на пірогалол

На відміну від суми поліфенолів, вміст танінів, що адсорбуються шкірним порошком є максимальним у серпні місяці – на стадії зрілих плодів (рис. 2).

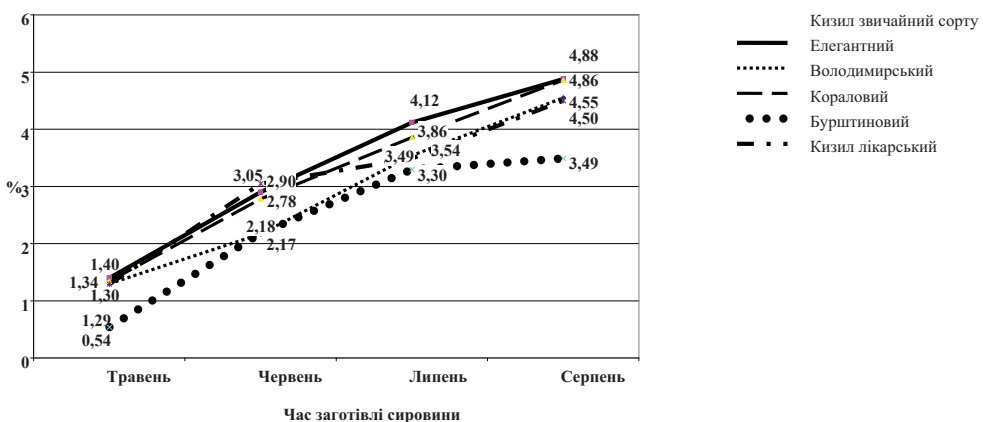


Рис. 2. Вміст танінів, що адсорбуються шкірним порошком, у листі кизилу в перерахунку на пірогалол

Як видно із рис. 2, максимальний вміст танінів, що адсорбуються шкірним порошком, виявився у листі кизилу звичайного сортів «Елегантний» і «Кораловий Марка» – $4,88 \pm 0,06$ % та $4,86 \pm 0,05$ % у перерахунку на пірогалол відповідно.

Серед досліджуваних сортів листя кизилу звичайного сорту «Бурштиновий» протягом усього періоду вегетації має найменший вміст танінів, що адсорбуються шкірним порошком – від $0,54 \pm 0,01$ % на початку вегетації до $3,49 \pm 0,04$ % на стадії сти-

глих плодів у перерахунку на пірогалол. Очевидно, така особливість листя пов'язана із тим, що плоди цього сорту кизилу жовтого кольору.

В и с н о в к и

1. Визначено динаміку накопичення танінів у листі кизилу звичайного культивованих сортів і кизилу лікарського.

2. Накопичення суми поліфенолів у листі кизилу пов'язане із періодом закінчення росту плодів.

3. Максимальний вміст танінів, що адсорбуються шкірним порошком, у листі кизилу спостерігається у фазу стиглих плодів.

4. Найвищий вміст суми поліфенолів та танінів, що адсорбуються шкірним порошком, серед досліджуваних сортів виявився у листі кизилу звичайного сорту «Кораловий Марка» – $12,46 \pm 0,15$ % та $4,86 \pm 0,05$ % у перерахунку на пірогалол відповідно.

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: ПІПЕГ, 2001. – 556 с.

2. *Клименко С.В.* Кизил. Кизил в Україні: біологія, вирощування, сорти. –К.: Фіто-соціоцентр, 2000. – 92 с.

3. *Клименко С.В.* Культура кизила в Україні. – Полтава: Верстка, 2000. – 80 с.

4. *Клименко С.В.* Кизил. Сорти в Україні. – Полтава : Верстка, 2007. – 43 с.

Надійшла до редакції 11.11.2011.

A.V.Kovalsky, E.Yu.Konvalova, S.V.Klimenko

ИССЛЕДОВАНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛИСТЬЯХ КИЗИЛА

Ключевые слова: кизил обыкновенный, кизил лекарственный, таннины, эллаговая кислота, пирогаллол

В статье приведены результаты исследования содержания дубильных веществ в листьях кизила обыкновенного (*Cornus mas L.*) культивируемых сортов и кизила лекарственного (*Cornus officinalis L.*) Максимальное содержание этих веществ отмечалось в период окончания роста плодов – в июне месяце для ранних сортов и июле – для поздних сортов кизила.

A.V.Kovalsky, E.Yu.Konvalova, S.V.Klimenko

DYNAMIC OF TANNINS ACCUMULATION IN THE DOGWOOD LEAVES IN ONTOGENESIS

Keywords: dogwood, tannins, ellagic acid, pyrogallol

S U M M A R Y

The results of tannins content study in the leaves of dogwood *Cornus mas L.* and *Cornus officinalis L.* is adduced. The maximum amount of these substances was noted in the period of the end of fruit growth - in the month of June for early sorts and in the month of July for later sorts of dogwood.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ВУГЛЕВОДІВ У ПЛОДАХ МАСЛИНКИ БАГАТОКВІТКОВОЇ (*ELAEAGNUS MULTIFLORA L.*) ТА МАСЛИНКИ ВУЗЬКОЛИСТОЇ (*ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA L.*)

Ключові слова: маслинка багатоквіткова, маслинка вузьколиста, фракції полісахаридів, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлози

Нині інтерес до полісахаридів суттєво підвищився. Якщо раніше полісахариди, в основному, використовували в якості допоміжних речовин у виробництві різних лікарських форм, то останніми роками їх більшою мірою розглядають як біологічно активні речовини [3].

Досить давно відомі такі фармакологічні властивості полісахаридів як пом'якшувальні, оболікаючі, муколітичні, протизапальні. Викликають інтерес дані дослідників, що свідчать про вплив деяких полісахаридів рослинного походження на перебіг експериментальної гіперліпідемії, атеросклерозу та цукрового діабету. Деякі полісахариди виявились ефективними антиульцерогенними та гепатопротекторними агентами, перспективними для використання в терапії виразкової хвороби та гепатитів. Було виявлено протимікробну, противірусну, протипухлинну активність полісахаридів рослинного походження. Для пектинів характерні іонообмінні властивості, високий ступінь сорбуючої активності, чутливість до бактеріальної ферментації в товстому кишечнику і сприятливий вплив на обмін речовин. Широко вивчається вплив полісахаридів на імунітет. За біологічним значенням і місцезнаходженням у рослинах можна зазначити, що одні імуномодулюючі полісахариди відносяться до геміцелюлоз і входять до складу клітинних стінок, інші є резервними полісахаридами. Поліаніонні структури з уроновими кислотами є сильнішими імуностимуляторами, ніж нейтральні полісахариди. Цікаво відмітити, що одні рослинні полісахариди здатні утворювати специфічні антитіла і підвищувати титр пропердину в сироватці крові, інші – підвищують кількість лейкоцитів периферичної крові у здорових щурів, збільшують масу селезінки. Деякі фракції рослинних полісахаридів виявляють вплив на фактори гуморального імунітету: підвищують кількість лізоциму і титр комплементу в сироватці крові [1].

Особливе місце серед полісахаридів займає водорозчинний арабіногалактан (АГ) завдяки значному вмісту в рослинній сировині й унікальним властивостям [2]. Дослідження цього надзвичайно цінного продукту ведуть із середини минулого століття. Останніми роками значно активізувалися дослідження біологічної активності АГ, а також впливу структурних елементів його макромолекул на їхні біологічні функції. Усі вивчені 3,6-арабіногалактани квіткових рослин істотно потенціюють ретикуло-ендотеліальну систему, у першу чергу фагоцитоз. Імунологічна специфічність макромолекули прямо пов'язана зі ступенем розгалуженості галактанового кора тому, що на розгалуженій ділянці відбувається локалізація імунодетермінантних груп, що робить важливий внесок у біологічну активність. Поряд з наявністю складних розгалужень у макромолекулі істотну роль відіграють бічні ланцюги, побудовані з залишків L-арабінофуранози.

Матеріали і методи дослідження

Метою даної роботи було дослідження вмісту полісахаридів у плодах маслинки багатоквіткової (*Elaeagnus angustifolia L.*) та маслинки вузьколистої (*Elaeagnus multiflora L.*).

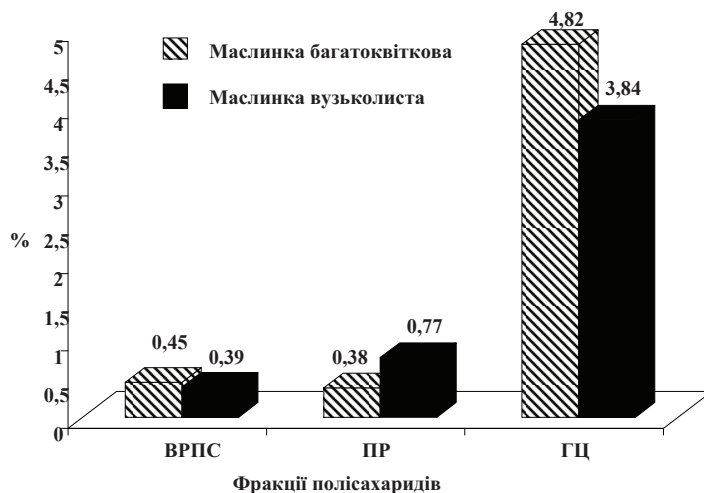
Об'єктами вивчення були плоди маслинки багатоквіткової та маслинки вузьколистої, зібрані в Національному ботанічному саду ім. М.М.Гришка НАН України.

Кількісне визначення полісахаридів проводили комбінованим методом, який поєднує відому схему розподілення вуглеводів за Бейлі із спектрофотометричним методом Дрейвуда [3]. Для вивчення змісту полісахаридів проводили послідовну екстракцію сировини на киплячій водяній бані водою, сумішшю розчинів кислоти щавлевої (0,5 % розчин) і амонію оксалату (0,7 % розчин) у співвідношенні 1:1 і 5 % розчином калію гідроксиду. Співвідношення сировина–екстрагент 1:50, час екстракції – 1 год. Отримані екстракти, що містять водорозчинні полісахариди (ВРПС), пектинові речовини (ПР) і геміцелюлози (ГЦ), збирали у мірну колбу місткістю 50 мл. ВРПС, ПР і суму ГЦ осаджували чотирикратним об'ємом етилового спирту, а ГЦ А – двократним об'ємом 5 % розчину кислоти сірчаної з 1 мл отриманих екстрактів у центрифужній пробірці, нагрівали отриману суміш на киплячій водяній бані 10 хв, охолоджували і центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв протягом 10 хв. Надосадову рідину зливали, осад продували гарячим повітрям до видалення слідів етилового спирту. До осаду доливали 4 мл 0,2 % розчину антрону в сірчаній кислоті (антронсірчаний реактив), нагрівали на киплячій водяній бані 10 хв, після охолодження переносили в мірну колбу місткістю 25 мл 96 % етиловим спиртом і доводили до мітки. Вимірювали оптичну щільність отриманого розчину на спектрофотометрі «Hewlett Packard 8453» в кюветі з товщиною шару 10 мм при 430 нм (ВРПС), 407 нм (ПВ і ГЦ). Як розчин порівняння використовували 4 мл антросірчаного реактиву, витриманого в тих самих умовах. Розрахунок вмісту полісахаридів проводили в перерахунку на домінуючий моносахарид за результатами визначення моносахаридного складу полісахаридів після гідролізу методом тонкошарової хроматографії. Таким чином, розрахунок вмісту ВРПС, ПР і ГЦ проводили на галактуранову кислоту, використовуючи питомі оптичні показники поглинання даного моносахариду.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що вміст спирторозчинних цукрів, серед яких переважає фруктоза, вищий у плодах маслинок багатоквіткової і становить 34,3 %, на відміну від плодів маслинок вузьколистої, де вміст дещо нижчий і становить 31,7 % у перерахунку на фруктозу.

Результати визначення кількісного вмісту фракцій полісахаридів у плодах маслинок багатоквіткової та маслинок вузьколистої наведено на діаграмі (рисунок).



Кількісний вміст полісахаридів у плодах маслинок багатоквіткової та маслинок вузьколистої (спектрофотометричний метод)

Як видно із даних, наведених у діаграмі, серед фракцій полісахаридів переважають геміцелюлози, вміст яких виявився вищим у плодах маслинок багатоквіткової – 4,82 % у перерахунку на галактозу. Але в сумі геміцелюлоз плодів маслинок вузьколистої вищий вміст геміцелюлози А на відміну від плодів маслинок багатоквіткової – 49,7 % та 35,6 % у перерахунку на галактозу відповідно. У плодах маслинок вузьколистої майже в два рази вищим виявився також вміст пектинових речовин. Вміст фракції водорозчинних полісахаридів мало відрізня-

ється для досліджуваних об'єктів і є трохи вищим у плодах маслинки багатоквіткової.

Порівнюючи вміст фракцій полісахаридів в плодах одного виду, варто відмітити, що в плодах маслинки багатоквіткової вміст ВРПС перевищує вміст ПР, а у плодах маслинки вузьколистої – навпаки.

Необхідно відмітити також, що вміст фракції водорозчинних полісахаридів у плодах маслинки обох видів становить 8 % сумарного вмісту полісахаридів.

В и с н о в к и

1. Встановлено вміст спирторозчинних цукрів у перерахунку на фруктозу в плодах маслинки вузьколистої і багатоквіткової спектрофотометричним методом.

2. У складі полісахаридів плодів маслинки вузьколистої і багатоквіткової переважає фракція геміцелюлоз, вміст якої вищий у плодах маслинки багатоквіткової.

3. Вміст водорозчинних полісахаридів і пектинових речовин незначний і становить менше за 1 %.

1. Криштанова Н.А., Сафонова М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 212–221.

2. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования // Химия растительного сырья. – 2003. – № 1. – С. 27–37.

3. Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Методика количественного определения группового состава углеводного комплекса растительных объектов // Химия растительного сырья. – 2006. – № 4. – С. 29–33.

Е.Н.Гергель, Е.Ю.Коновалова, Т.В.Джан, Е.А.Васюк

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ В ПЛОДАХ ГУММИ (*ELAEAGNUS MULTIFLORA L.*) И ПЛОДАХ ЛОХА (*ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA L.*)

Ключевые слова: лох, гумми, фракции полисахаридов, водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, геміцеллюлозы

В статье приведены результаты исследования содержания спирторастворимых сахаров в пересчёте на фруктозу в плодах гумми и лоха спектрофотометрическим методом. В составе полисахаридов плодов гумми и лоха преобладают геміцеллюлозы, содержание которых выше в плодах гумми. Содержание водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ незначительное и составляет менее 1%.

E. Gergel, E. Konovalova, T. Dzhan, E. Vasiuk

STUDY OF THE CONTENT OF POLYSACCHARIDES IN THE FRUITS OF *ELAEAGNUS MULTIFLORA L.* AND *ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA L.*

Key words: *Elaeagnus multiflora L.*, *Elaeagnus angustifolia L.*, polysaccharide fractions, soluble polysaccharide, pectins, hemicellulose

S U M M A R Y

The article presents the results of a content analysis of the sugars in terms of the fructose in the fruits and *Elaeagnus angustifolia L.* by spectrophotometric method is adduced. In the structure of polysaccharides fruit of *Elaeagnus multiflora L.* prevail hemicellulose, the content of which is higher in the fruit *Elaeagnus multiflora L.* Content of water-soluble polysaccharides and pectic substances insignificant and amounts to less 1 %.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ ТРАВИ РОЗХІДНИКА ЗВИЧАЙНОГО (*GLECHOMA HEDERACEA* L.)

Ключові слова: розхідник звичайний, жирні кислоти, каротиноїди, хлорофіли

Розхідник звичайний (народні назви: котики, кінська м'ята, собача м'ята, лісова м'ята, малинова травка, орлики, яблуневе зілля) росте по всій території України на узліссях, вологих луках, у садках, на городах. Наукова ботанічна назва *Glechoma hederacea* походить від грецьких слів *glechon* – м'ята полів, *hederaceus* – плющоподібний.

Розхідник звичайний застосовують у народній медицині з найдавніших часів. Незважаючи на те, що рослина не відноситься до фармакопейних, розхідник звичайний заслуговує на увагу фітотерапевтів завдяки складу біологічно активних речовин та вираженим лікувальним властивостям. Препарати розхідника стимулюють функцію бронхіальних залоз, збуджують апетит, мають холеретичну, холекінетичну, сечогінну, тонізуючу, стимулювальну, антиоксидантну, протизапальну, протимікробну, знеболювальну, репаративну та антиоксичну властивості.

У траві розхідника звичайного містяться ефірна олія, смоли, дубильні речовини, гіркі речовини, органічні кислоти, сапоніни, каротин, аскорбінова кислота, амінокислоти, біометали, проте їх якісний та кількісний вміст недостатньо вивчені. [8]

У наукових джерелах літератури немає інформації про жирнокислотний склад розхідника звичайного та кількісний вміст пігментів. Тому метою даної роботи було отримання з трави розхідника звичайного ліпофільних фракцій, встановлення якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот, каротиноїдів, хлорофілів.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження була трава розхідника звичайного, зібрана в період цвітіння на околицях міста Тернопіль у 2010 році.

Жирокислотний склад ліпофільної фракції трави розхідника звичайного аналізували після метилювання жирних кислот у зразку екстракту. Циклогексановий витяг екстракту кількісно хроматографували на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором. Колонка – капілярна кварцова, розміром 30 м x 0,25 мм, НР –225, товщина шару – 0,25 мкм. Температуру колонки програмували при 165 °С (2 хв). Приріст температури – зі швидкістю 20 °С за хвилину до температури 225 °С (15 хв). Температура випаровувача та детектора – 250 °С. Швидкість руху газу-носія (водню) – 0,94 мл/хв. Ділення потоку – 1:50 [2, 3, 5, 6, 7].

Для визначення якісного і кількісного вмісту каротиноїдів і хлорофілів використовували тримірну флуоресцентну спектроскопію (3DF-спектроскопію). Тримірну флуоресцентну спектроскопію використовують в якості багатофакторного методу для якісного аналізу сумішей, які містять компоненти, що флуоресціюють. 3DF-спектри, що мають вигляд поверхні, яка характеризується функцією $I=f(\lambda_{\text{exc}}, \lambda_{\text{fl}})$, реєстрували в ультрафіолетовому та видимому діапазонах на флуориметрі «Hitachi F4010». Вимірювання проводили в інтервалі довжин хвиль збудження – 250–750 нм; в інтервалі довжин хвиль флуоресценції – 250–800 нм; крок сканування – 10 нм; щільності – збудження/флуоресценція – 5/5 нм; розчинники – хлороформ і метанол. Побудову тримірних графіків здійснювали з використанням програмованого пакету «Spectra Data Lab» [1].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження свідчать, що у ліпофільній фракції трави розхідника звичайного міститься 13 жирних кислот, 9 з яких ідентифіковано.

На рис. 1 відображено хроматограму метилових ефірів жирних кислот ліпофільного екстракту трави розхідника звичайного.

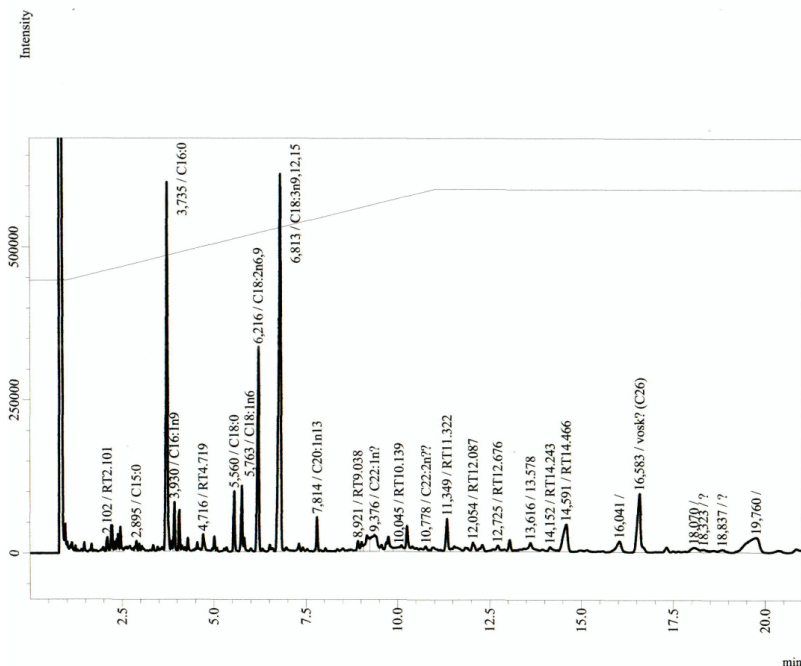


Рис. 1. Хроматограма метилових ефірів жирних кислот ліпофільного екстракту трави розхідника звичайного

Крім хроматограми, хроматограф автоматично дає інформацію про умови утримання, характер виходу, кількісний та якісний жирнокислотний склад метильованого екстракту (рис. 1, табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Вміст жирних кислот у траві розхідника звичайного

Кислота	Індекс	Вміст, %
Лауринова	C _{12:0}	1,23
Пальмітинова	C _{16:0}	15,14
не ідентифікована	C _{16:1}	1,59
Стеаринова	C _{18:0}	2,20
Олеїнова	C _{18:1}	2,90
Лінолева	C _{18:2}	8,87
α-Ліноленова	C _{18:3}	23,04
Не ідентифіковано	C _{20:1}	1,30
Бегенова	C _{22:0}	1,73
Ерукова	C _{22:1}	4,33
Не ідентифіковано	C _{22:2}	2,12
Лігноцерінова	C _{24:0}	0,98
Не ідентифіковано	C _{24:1}	0,90
Сума насичених кислот		21,28
Сума ненасичених кислот		45,05

У результаті досліджень було встановлено, що у траві розхідника звичайного основні жирні кислоти представлені такими ненасиченими кислотами: лінолевою, ліноленовою, олеїною та еруковою (рис. 2). Суми жирних кислот (31,91 %) ста-

новлять такі есенціальні кислоти, як ліноленова (23,04 %) і лінолева (8,87 %). З насичених жирних кислот у ліпофільній фракції досліджуваної рослини переважає пальмітинова кислота – 15,14 %.

Вміст суми ненасичених жирних кислот у ліпофільному екстракті трави розхідника звичайного у 2,1 разу більший, ніж насичених.

Біологічну роль есенціальних кислот з'ясовано не повністю. У джерелах літератури є інформація про те, що відсутність їх у їжі пригнічує ріст та репродуктивну функцію молодих тварин, викликає дерматити, зменшує коагулюючі властивості крові і впливає на артеріальний тиск. Есенціальні кислоти деякою мірою гальмують розвиток атеросклерозу [4].

Наявність поліненасичених жирних кислот свідчить про перспективність вивчення фармакологічних властивостей ліпофільної фракції сполук розхідника звичайного.

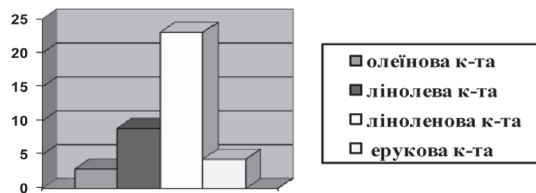


Рис. 2. Вміст ненасичених жирних кислот у траві розхідника звичайного

Ліпофільний екстракт розхідника звичайного, крім насичених і ненасичених жирних кислот, містить хлорофіли, каротиноїди й інші жиророзчинні біологічно активні речовини, які виявляють різноманітну біологічну активність.

Хлорофіл в організмі людини сприяє утворенню гемоглобіну, поліпшує стан кровоносних судин, виявляє бактерицидну та антиоксидантну дію. Каротиноїди беруть участь в окиснювально-відновлювальному процесі та є носіями активного кисню [4].

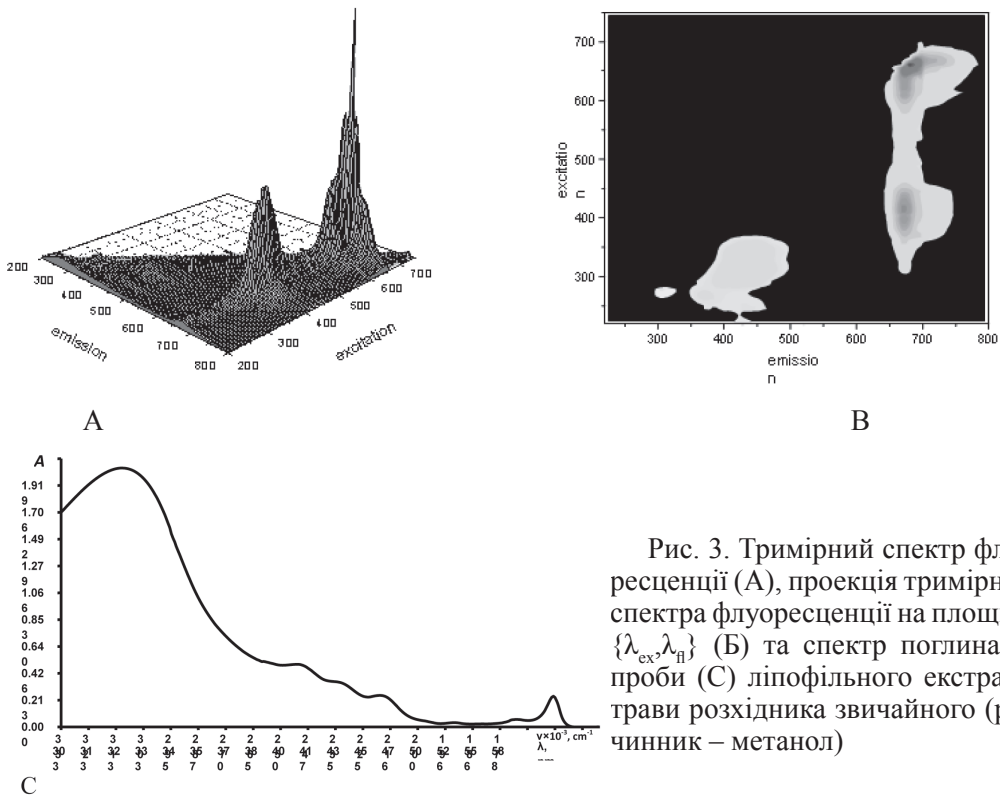


Рис. 3. Тримірний спектр флуоресценції (А), проекція тримірного спектра флуоресценції на площину $\{\lambda_{ex}, \lambda_{em}\}$ (Б) та спектр поглинання (С) ліпофільного екстракту проби (С) ліпофільного екстракту трави розхідника звичайного (розчинник – метанол)

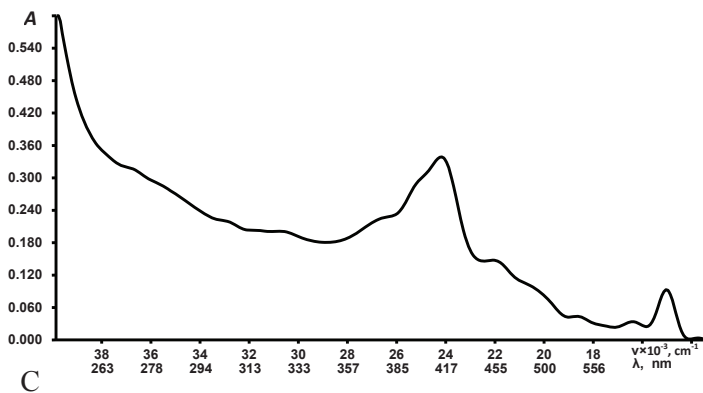
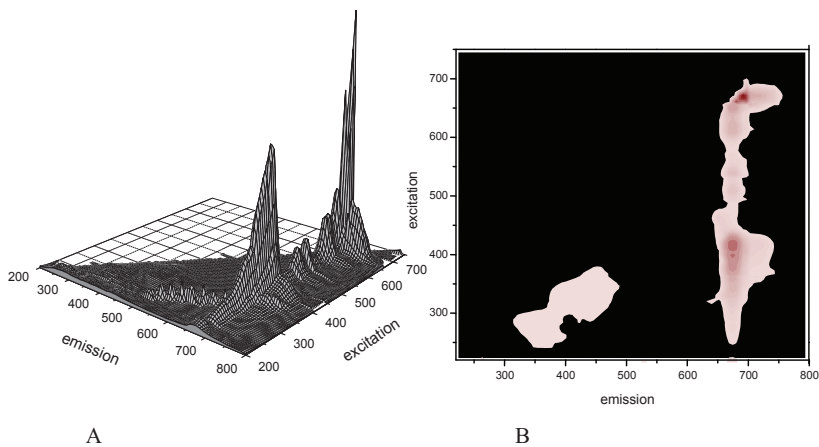


Рис. 4. Тримірний спектр флуоресценції (А), проекція тримірного спектра флуоресценції на площину $\{\lambda_{\text{exc}}, \lambda_{\text{em}}\}$ (В) та спектр поглинання проби (С) ліпофільного екстракту трави розхідника звичайного (розчинник – хлороформ)

Аналіз одержаних спектрів свідчить, що для ліпофільної фракції (екстрагент хлороформ) трави розхідника (рис. 4) серія піків у ділянках збудження флуоресценції становила λ_{exc} 300–430, 500–550, 600–690 нм (ділянки збудження) і λ_{em} 650–750 нм (ділянка випромінювання), що характерно для суміші хлорофілів. Коли в якості екстрагента брали метанол (див. рис. 3), спостерігали серію піків у ділянках збудження флуоресценції λ_{exc} 300–430, 500–550, 600–690 нм і λ_{em} 650–750 нм, що також властиво для хлорофілів.

Кількісний вміст суми каротиноїдів у хлороформному екстракті трави розхідника звичайного становив 5,04 мг/г; вміст хлорофілів – 8,98 мг/г. Загальний вміст пігментів у хлороформному екстракті становив 1,4 %. У метанольному екстракті виявлено 4,79 мг/г каротиноїдів та 8,31 мг/г хлорофілів. Загальний вміст пігментів у метанольному екстракті становив 6,3 % (рис. 5).

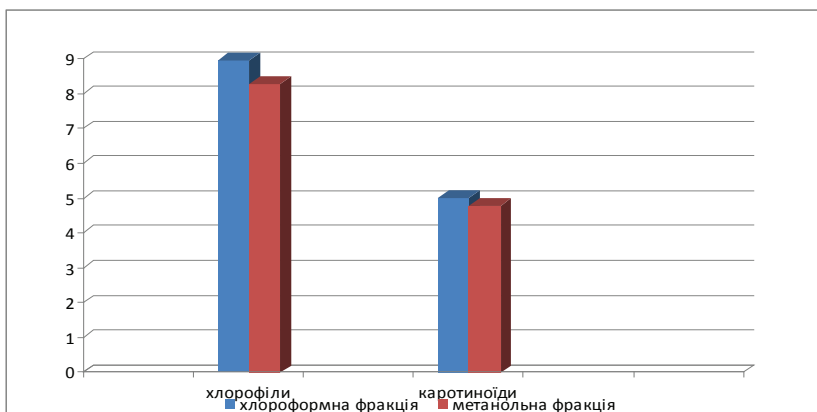


Рис. 5. Вміст пігментів у хлороформній і метанольній фракції трави розхідника звичайного

В и с н о в к и

1. Отримано ліпофільну фракцію трави розхідника звичайного і досліджено якісний та кількісний вміст жирних кислот. Встановлено наявність 13 жирних кислот, 9 з яких ідентифіковано, із домінуванням поліненасичених жирних кислот – лінолевої та ліноленової.

2. Методом тримірної скануючої спектрофлуориметрії у досліджуваному екстракті визначено вміст пігментів, який становив 6,3 % у метанольному витязі та 1,4 % – у хлороформному.

3. Результати досліджень свідчать про значний вміст жирних кислот, каротиноїдів, хлорофілів у надземній частині розхідника звичайного та про доцільність фармакологічного дослідження його ліпофільної фракції.

1. Визначення видового походження рослинних олій / *В.А.Параніч, А.О.Дорошенко, О.Д.Рошаль, А.В.Параніч і співав.* // Фармацевтичний журнал. – 2000. – № 5. – С. 86–90.

2. Дослідження ліпофільної фракції рослин роду Чорнобривці (*Tagetes L.*) / *Т.С.Бердей, С.М.Марчишин* // Фармацевтичний часопис. – 2011. № 1. – С. 10–14.

3. *Калушка О.Б., Марчишин С.М.* Жирнокислотний склад ліпофільної фракції надземних і підземних органів пирію повзучого // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 4 (4). – С. 23–24.

4. *Кузнецова В.Ю., Кисличенко В.С., Адаменко К.В.* Аналіз ліпофільної фракції листя винограду дикого // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 2 (2). – С. 44–46.

5. *Ковальов В.М.* Фармакогнозія з основами біохімії рослин / *В.М.Ковальов, О.І.Павлій, Т.І.Сакова*; за ред. *В.М.Ковальова*. – Харків : Прапор, Вид-во НФаУ, 2000. – 703 с.

6. Хімія жирів / *Б.Н.Тютюнников, З.И.Бухттаб, Ф.Ф.Гладкий и др.*. – М. : Колос, 1992. – 448 с.

7. Хроматография. Практическое приложение метода / Под ред. *Э.Хефтмана*. – М. : Мир, 1986. – Ч 1. – 336 с.

8. *Чекман І.С.* Клінічна фітотерапія / *І.С.Чекман* // ТОВ «РАДА». – 2006. – С. 150.
Надійшла до редакції 25.11.2011.

С.М.Марчишин, М.С.Гарник

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ТРАВЫ БУДРЫ ПЛЮЩЕВИДНОЙ (*GLECHOMA HEDERACEA L.*)

Ключевые слова: будра плющевидная, жирные кислоты, каротиноиды, хлорофиллы

Изучена липофильная фракция травы будры плющевидной. Установлены качественный состав и количественное содержание в исследованом сырье жирных кислот, количественное содержание каротиноидов и хлорофиллов.

S.M.Marchyshyn, M.S.Garnyk

THE RESEARCH OF LIPOPHILIC FRACTION OF GROUND IVY HERB

Key words: ground ivy, fatty acids, carotenoids, chlorophylls

S U M M A R Y

Lipophilic fraction of ground ivy are presented. Qualitative and quantitative of fatty acids has been set, quantitative content of carotenoids and chlorophylls.

УТОЧНЕННЯ

Повідомляємо, що у «Фармацевтичному журналі» № 4 за 2011 рік вкралася помилка.

В З М І С Т І журналу в рубриці «ФАРМАКОЕКОНОМІКА» авторів статті «Фармако-економічний аналіз застосування препаратів для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки» слід читати: *Германюк Т.А., Волоцька Н.А., Дзюбенко С.П.*

Редакція «Фармацевтичного журналу»