

ISSN 0367 — 3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6
1998

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. О. ЦУРКАН — головний редактор, А. Л. БОЙКО, Є. Є. БОРЗУНОВ, В. О. БОРИЩУК, Н. М. БОГДАНОВ, В. Г. ВАРЧЕНКО, О. П. ВІКТОРОВ (заступник головного редактора), В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ (заступник головного редактора), О. М. ГРИЦЕНКО, Т. А. ГРОШОВИЙ, Ю. І. ГУБСЬКИЙ, О. П. ГУДЗЕНКО, В. С. ДАНИЛЕНКО, С. І. ДІХТАРЬОВ, В. П. ДЕМЧЕНКО, Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, В. М. КАШПЕРСЬКА, Т. В. КОВАЛЬЧУК, І. П. КРУЩЕНКО, В. П. КУХАР, В. Ф. ЛАХНО, В. І. ЛИТВИНЕНКО, М. О. ЛОЗИНСЬКИЙ, Н. І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), І. М. ПЕРЦЕВ, В. В. ПОСТОЛЬНИК, М. С. ПОНОМАРЕНКО (заступник головного редактора), К. М. СИТНИК, О. В. СТЕФАНОВ, О. І. ТИХОНОВ, В. П. ЧЕРНИХ (заступник головного редактора), О. В. ЩЕРБАК

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. Г. БАБЯК, Р. О. БЕРЯК, О. І. ГРИЗОДУБ, С. М. ДРОГОВОЗ, М. О. КАЗАРІНОВ, Т. Г. КАЛЕНЮК, Ф. А. КОНЄВ, Р. С. КОРИТНЮК, В. П. КРАМАРЕНКО, А. П. ЛЕБЕДА, О. І. ЛУЙК, М. О. ЛЯПУНОВ, Н. П. МАКСЮТИНА, Н. Ф. МАСЛОВА, Ф. І. МАМЧУР, О. О. МАРТИНОВСКИЙ, Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, В. В. ПЕТРЕНКО, В. І. ПРОКОПІШИН, Л. О. СЕМИКІНА, В. П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А. Л. СЯТИНЯ, Ф. П. ТРІНУС, І. С. ЧЕКМАН, З. М. ШЕХОВЦОВА

Любі друзі!

Розпочинається 1999 рік — останній рік ХХ століття!

Багато найрізноманітніших і трагедійних, і величних подій відбулося в світі, в т.ч. і в Україні за останніх сто років. Але попри всі негаразди Україна саме в ХХ столітті здобула свою незалежність і стала суворою державою.

Сподіваємося, що зрештою наш працелюбний народ зробить все, щоб побачити свою Батьківщину щасливою і заможною.

Вітаємо Вас і Ваші родини з Новим, 1999 роком і Різдвяними святами! Зичимо любові, щастя, здоров'я, добробыту, стабільності і творчої наснаги.



Редакція

Міністерство охорони здоров'я України • Українська фармацевтична академія
• Державний науковий центр лікарських засобів • Об'єднання "Укрфармація"
• Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД – ГРУДЕНЬ

1998 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

ЗМІСТ

У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ АСОЦІАЦІЇ УКРАЇНИ

- Положення про Центральну атестаційну комісію України з атестації фахівців, залучених у сфері розробки, створення, виробництва та реалізації лікарських засобів.
Проект 4

З ІСТОРІЇ ФАРМАЦІЇ

- Сятина М.Л. Фармація в радянській Україні 30-х років. Повідомлення II 14

- Чумак Л.П., Коритнюк Р.С. Науково-історичний огляд технології рідких лікарських форм. Повідомлення I 33

ОГЛЯДИ

- Гайдамака О.В., Литвинова О.В. Гепатопротекторні препарати: сучасний стан і перспективи їх створення 42

- Головкін В.В. Вагінальні лікарські форми. Повідомлення I 47

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Кузьменко І.Й., Зволинська Т.В., Кулик Л.С., Юрченко Р.І. Синтез 1,3-диметил-7-(адамантил)-8-R-імідазо-[1,2-F] ксантинів 51

- Демченко А.М. Синтез структурних аналогів анальгетика "Кеторолак" 54

- Панасенко О.І., Шевченко І.М., Самура Б.А., Бакуменко М.І., Торяник О.Л., Книш Є.Г. Синтез та вивчення біологічної активності солей 1,2,4-триазолін-5-тіонів ... 57

- Нагорний В.В. Вивчення зв'язування натрію нітропрусиду з білками крові 61

- Варинський Б.О., Васюк С.О., Петренко В.В. Спосіб кількісного визначення піридоксину гідрохлориду 63

- Волощенко Ю.В., Бердинських Н.К., Кокшарева Н.В., Щушуріна Н.О., Корж С.М., Лялюшко Н.М., Рядська Л.С. Фізико-хімічні властивості та радіозахисний ефект нової лікарської форми церулоплазміну 66

- Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Ткачук І.О., Грицан Л.Д. Фізико-хімічні дослідження водних розчинів фенольного гідрофільного препарату прополісу 71

- Кудрявець Ю.Й. Дослідження деяких механізмів комбінованої дії інтерферону та фактора некрозу пухлин в клітинних культурах злойкісних пухлин людини 74





Корнацька А.Г. Цитоморфологічна і цитогенетична характеристики ооцитів у жінок з поєднаними формами неплідності у спонтанному і стимульованих менструальних циклах	79
Козлов А.Г. Сучасні проблеми адренергічної регуляції	82
СЕМІНАРИ, КОНФЕРЕНЦІЇ, ВИСТАВКИ	
Хохлова Т.А., Гриценко І.С., Зайченко Г.В. Наукова сесія НАН України, присвячена лікам	87
Бірюкова Л.М. Міська науково-практична конференція: "Еспа-ліпон. Сучасні методи лікування діабетичної нейропатії"	88
НЕКРОЛОГ	
Донара Василівна Прошууніна	90
ЦЕНТР ПОВІТЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО КОМІТЕТУ МОЗ УКРАЇНИ	
Інформаційне повідомлення № 90—92	91
Авторський покажчик статей, опублікованих у "Фармацевтичному журналі" за 1998 рік	95

Свідоцтво про реєстрацію КВ № 1004 від 17 жовтня 1994 р.

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Українська фармацевтична академія, Державний науковий центр лікарських засобів, об'єднання "Укрфармакія", Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості.

Розрахунковий рахунок журналу: Видавництво "Здоров'я", р/р 26001209801605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220960.

Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерському УСБ Києва, МФО 322090, ЗКПО видавництва 02473139, ЗКПО банку 093220960. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу". 252054, Київ-54, вул. Олеся Гончара, 65.

Фармацевтичний журнал № 6, листопад—грудень, 1998. Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О. О. Цуркан. Київ, Видавництво "Здоров'я". 252054, Київ-54, вул. Олеся Гончара, 65.

Редактор відділу *Т. К. Семенюк*. Коректор *В. С. Дубок*

Здано до набору 16.04.98. Підписано до друку 01.06.98. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 8,4. Обл.-вид. арк. 8,51. Тираж 907 пр. Зам. 83447.

Адреса редакції: 252032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.
АТ Фірма "ВІПОЛ", 252151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ АСОЦІАЦІЇ УКРАЇНИ

Відповідно до Закону України “Основи законодавства про охорону здоров’я” та з метою подальшого вдосконалення атестації провізорів і фармацевтів аптечних закладів, підприємств усіх форм власності, що займаються фармацевтичною діяльністю, вищих медичних та фармацевтичних закладів освіти I-IV рівнів акредитації МОЗ України видано наказ № 231 від 31 липня 1998 р. “Про вдосконалення атестації провізорів та фармацевтів”. Згідно з цим наказом атестація на присвоєння (підтвердження) кваліфікаційної категорії проводиться атестаційними комісіями, що створюються при МОЗ України, Міністерстві охорони здоров’я Автономної Республіки Крим, управліннях охорони здоров’я обласних, Київської та Севастопольської міських держадміністрацій.

Проте делегати першого з’їзду Фармацевтичної асоціації України (ФАУ) порушили питання про делегування права проведення атестації фармацевтичних кадрів незалежним професійним комісіям, створеним при фармацевтичних асоціаціях та вищих навчальних закладах післядипломної освіти III–IV рівня акредитації.

Виходячи з цього, група авторів* розробила Положення про центральну атестаційну комісію України та порядок проведення атестації фахівців, зайнятих у сфері розробки, створення, виробництва та реалізації лікарських засобів, а також науковців, що працюють у галузі фармації, яка має проводитися незалежними професійними комісіями, створеними при фармацевтичних асоціаціях та вищих навчальних закладах післядипломної освіти III–IV рівня акредитації, проект якого пропонуємо для обговорення.

Просимо організаторів практичної фармації, підприємств фармацевтичної промисловості незалежно від форм їх власності, а також вчених взяти участь в обговоренні цього актуального питання. Сподіваємося, що здійснення атестації провізорів та фармацевтів через Фармацевтичну асоціацію України сприятиме подальшому вдосконаленню роботи фармацевтичної галузі держави.

* Положення розроблено завідувочим кафедрою організації і економіки фармації, доктором фармацевтичних наук, професором М.С.Пономаренком, завідувочим кафедрою промислової фармації кандидатом фармацевтичних наук В.А.Загорієм (Київська медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика), заступником Голови Держкоммедбіопрому України В.Г.Варченком.

**ПОЛОЖЕННЯ ПРО ЦЕНТРАЛЬНУ АТЕСТАЦІЙНУ КОМІСІЮ УКРАЇНИ
З АТЕСТАЦІЇ ФАХІВЦІВ, ЗАЙНЯТИХ У СФЕРІ РОЗРОБКИ, СТВОРЕННЯ,
ВИРОБНИЦТВА ТА РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

1. Загальні положення

1.1. Центральна атестаційна комісія створюється при Фармацевтичній асоціації України і здійснює атестацію фахівців Республіки Крим, обласних, Київського та Севастопольського міських органів управління та контроль лікарських засобів незалежно від їх підпорядкування та форм власності (надалі — Атестаційна комісія).

1.2. Центральна атестаційна комісія має право здійснювати атестацію фахівців у разі відсутності регіональних атестаційних комісій та/або в разі виникнення конфліктних ситуацій на місцевому рівні.

1.3. Атестація фахівців у сфері розробки, створення, виробництва, контролю та реалізації лікарських засобів незалежно від форм власності і підпорядкування підприємств, де вони працюють (надалі — фахівців фармацевтичної галузі), проводиться з метою підвищення відповідальності за ефективність виробництва та реалізації лікарських засобів та надання інших послуг, контролю якості в умовах дотримання норм GMP і визначення професійної придатності та рівня знань фахівців, забезпечення реалізації їх права на перманентне підвищення кваліфікації, спеціалізацію та удосконалення знань, вмінь, навичок.

Атестація є важливою формою морального та матеріального стимулювання.

1.4. Атестації підлягають усі категорії фахівців, які посідають праціворські (фармацевтичні) та інженерно-технічні посади (ІТП), управлінсько-керівний склад, працівники маркетингових служб у сфері розробки, створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів (надалі — фармації) незалежно від їх базового фаху, отриманого у вищому або середньому учбовому закладі.

1.5. Встановлюються основні контингенти працівників, які підлягають обов'язковій атестації (додаток 6,7).

1.6. Зазначеним контингентам (професійно-посадової групи) присвоюється звання (відповідно) фахівців другої, першої і вищої кваліфікаційної категорії.

1.7. Встановлюється офіційна (обов'язкова) атестація на визначення професійної придатності (відповідності) кваліфікаційної категорії і неофіційна (необов'язкова), яка проводиться приватними закладами, експертами.

1.7.1. Офіційна атестація проводиться через кожних п'ять років з попереднім проходженням курсів підвищення кваліфікації та передатестаційних циклів у відповідних закладах удосконалення кадрів III—IV рівня акредитації.

1.7.2. Неофіційна (необов'язкова) атестація здійснюється за власним бажанням фахівців. Рекомендації закладів, при яких проходили курси підвищення кваліфікації, можуть братись до уваги комісіями, де проводиться офіційна атестація фахівців.

1.8. Підвищення кваліфікації фахівців фармацевтичної галузі проводиться в очній, очно-заочній та заочній формі навчання на кафедрах фармацевтичних (медичних) вищих закладів післядипломної освіти III—IV рівня акредитації.

1.9. Атестація на присвоєння (підтвердження) кваліфікаційних категорій проводиться спеціальними атестаційними комісіями закладів удосконалення та перепідготовки кадрів III—IV рівня акредитації з зачлененням представників Держкоммедбопрому, МОЗ України за участю громадських, профспілкових, професійних організацій, асоціацій та спілок.

2. Порядок створення та компетенція атестаційної комісії

2.1. Рішення про створення атестаційної комісії та строк її повноважень приймається керівництвом учебного закладу підвищення кадрів III—IV рівня акредитації і затверджується спільним наказом Міністерства охорони здоров'я і Державного комітету України з медичної та мікробіологічної промисловості за погодженням з правлінням Фармацевтичної асоціації України.

2.2. Члени атестаційної комісії входять до її складу на добровільних засадах.

У проведенні атестації повинні брати участь не менше 2/3 кількості членів комісії. Рішення ухвалюється більшістю голосів присутніх. При рівності голосів голос голови комісії є вирішальним.

2.3. Засідання атестаційної комісії проводиться за щорічним планом-графіком, який затверджується перед початком нового календарного року керівником учебного закладу, де проводиться передатестаційний цикл та атестація фахівців.

2.4. Робота членів комісії та спеціалістів, зачленених до експертизи документів, підлягає оплаті згідно з фактичними витратами, що визначаються у відповідному порядку закладом освіти, на базі якого проводиться атестація фахівців.

2.5. Атестаційна комісія вирішує питання легалізації посвідчень про наявність кваліфікаційних категорій, сертифікатів, дипломів тощо, виданих за межами України.

2.6. Атестаційна комісія веде протоколи своїх засідань. Протоколи та документи атестованих зберігаються в установленому порядку.

3. Атестація спеціалістів на присвоєння кваліфікаційних категорій

3.1. До атестації на присвоєння кваліфікаційної категорії допускаються фахівці підприємств незалежно від підпорядкування та форм власності осітанніх, які пройшли курси підвищення кваліфікації, передатестаційні курси в закладах післядипломного навчання III—IV рівня акредитації.

3.2. До передатестаційного циклу зараховуються фахівці з вищою та середньою спеціальною освітою, які зайняті на провізорських та інженерних посадах і попередньо пройшли прискорені очні, очно-заочні курси спеціалізації.

3.3. Фахівцям (непрофільних спеціальностей), які не пройдуть до 2002 р. курси спеціалізації, рівно як щойно прийнятим після 1 січня 1998 р., не може бути присвоєна будь-яка кваліфікаційна категорія з фармації.

3.4. Особи з середньою спеціальною освітою (зайняті на посадах, які потребують вищої освіти), пройшовши курси спеціалізації, не отримують статусу фахівця з вищою освітою. Фахівці з вищою освітою (непрофільних спеціальностей) після проходження спеціалізації не отримують статусу спеціаліста за іншим фахом.

3.5. Видача путівок на будь-який вид післядипломного навчання проводиться учебним закладом відповідно до подання юридичною або фізичною особою письмової заяви.

3.6. Комплектування передатестаційних циклів та курсів спеціалізації, уdosконалення та перепідготовки кадрів проводиться згідно із щорічною потребою підприємств фармації незалежно від форм власності та їх підпорядкування, інших суб'єктів підприємницької діяльності, що підлягають атестації.

Номенклатуру спеціальностей, за якими фахівці, що атестуються можуть займати відповідні посади, наведено у додатках 6,7.

3.7. Зарахування на всі види післядипломного навчання оформляється наказом керівника учебного закладу III—IV рівня акредитації на підставі поданих документів згідно з установленими вимогами.

3.8. Після закінчення передатестаційного циклу екзаменаційною комісією, яка створюється на базі учебного закладу, проводиться іспит.

Фахівцям, які успішно його склали, учебний заклад видає рекомендацію про присвоєння відповідної кваліфікаційної категорії установленого зразка (додаток 1).

3.8.1. В атестаційну комісію подається: заява фахівця; звіт про професійну діяльність за останніх три роки, затверджений керівником підприємства (фірми), в якому він працює; копія диплома; сертифікат про закінчення інтернатури; посвідчення про наявність кваліфікаційної категорії, якщо таке було видано раніше; свідоцтво учебного закладу про складання іспиту після закінчення передатестаційного циклу; характеристика з місця роботи; заповнений атестаційний лист; квитанція про оплату проведення атестації.

3.9. Фахівці, які протягом останніх трьох років змінювали місце роботи, подають також звіти з попередніх місць роботи, затверджені керівниками цих закладів.

3.10. Атестаційна комісія направляє звіт фахівця на рецензію висококваліфікованим спеціалістам (за згодою останніх). Рецензування здійснюється на госпрозрахункових умовах.

3.11. Атестаційна комісія виносить своє рішення про присвоєння фахівцю кваліфікаційної категорії на підставі свідоцтва учебного закладу (п.3.8.1), рецензії на звіт (п.3.10) та співбесіди з ним.

3.12. Встановлювати категорії вищого рівня, ніж рекомендується учебним закладом, комісії не дозволяється.

3.13. Кваліфікацію фахівця атестаційна комісія визначає за трьома кваліфікаційними категоріями (друга, перша і вища) за умов наявності стажу роботи за спеціальністю не менше п'яти, семи, десяти років (відповідно).

3.14. Для атестації на кваліфікаційну категорію у стаж роботи за спеціальністю зараховується: період роботи за фахом, робота в апараті підприємства (фірми), навчання в інтернатурі, аспірантурі, декретна відпустка та роки догляду за дитиною (згідно із Законом), науково-педагогічна діяльність, робота на виборчих посадах, служба у Збройних Силах, інших військових формуваннях та інше, що визначається Колективним договором і чинним законодавством.

3.15. При присвоєнні фахівцю кваліфікаційної категорії рекомендується дотримуватись послідовності: друга, перша, вища категорії.

3.16. За результатами атестації на присвоєння кваліфікаційної категорії комісія (більшістю голосів) ухвалює рішення присвоїти спеціалісту кваліфікаційну категорію або відмовити у цьому.

3.17. При відмові у присвоєнні кваліфікаційної категорії, на яку претендує фахівець, комісія може підтвердити раніше присвоєну йому категорію або понизити її.

3.18. У разі позачергової атестації час наступної атестації встановлюється у новий п'ятирічний термін.

3.19. Рішення комісії про присвоєння фахівцю кваліфікаційної категорії оформляється в десятиденний термін.

3.20. Результати атестації доводяться до відома атестованого відразу після закінчення засідання комісії.

3.21. Рішення комісії може бути оскаржене в місячний термін з моменту його прийняття.

3.22. Особи, якій за результатами атестації на визначення знань та практичних навичок присвоєна (підтверджена) кваліфікаційна категорія, видається сертифікат та посвідчення встановленого зразка (додаток 3, 4), а особи, якій відмовлено в цьому, — витяг з протоколу засідання комісії (на одинадцятий день після засідання).

3.23. Фахівець, який за результатами атестації на визначення знань, практичних навичок не витримав іспит і атестаційною комісією (після затвердження наказом) йому відмовлено у присвоєнні (підтвердженні) відповідної кваліфікаційної категорії, переводиться на нижчу посаду згідно з його професійним рівнем.

4. Чергова атестація на підтвердження кваліфікаційної категорії

4.1. Черговій атестації на підтвердження кваліфікаційної категорії підлягають всі особи, яким присвоєні кваліфікаційні категорії, у строк до п'яти років з дня попередньої атестації.

4.2. Якщо термін чергової атестації пропущено без поважних причин, адміністрація за місцем роботи фахівця діє (аналогічно) п.3.23. цього Положення.

4.3. У разі необхідності або інших об'єктивних причин термін чергової атестації може бути перенесено наказом установи, де має атестуватися фахівець, але не більше як на один рік.

4.4. Перед черговою атестацією на підвищення кваліфікаційної категорії усі фахівці згідно з даним Положенням проходять передатестаційні цикли в учебних закладах післядипломної освіти III—IV рівня акредитації і складають іспит.

4.5. Від чергової атестації згідно з діючим законодавством звільняються вагітні жінки та особи, що знаходяться у відпустці по догляду за дитиною. Термін їх чергової атестації відповідно переноситься.

4.6. За результатами атестації комісія ухвалює рішення: перше — підтвердити кваліфікаційну категорію або друге — відмовити у підтвердженні кваліфікаційної категорії.

4.7. У разі відмови у підтвердженні кваліфікаційної категорії комісія виносить рішення про її зниження чи зняття.

4.8. При підтвердженні фахівцем кваліфікаційної категорії у посвідченні ставиться відповідна відмітка або видається нове посвідчення, якщо у попередньому не залишилося місця для відміток.

4.9. Фахівцям, яким за результатами чергової атестації змінено кваліфікаційну категорію, видається нове посвідчення.

4.10. Рішення атестаційної комісії про відмову у підтвердженні кваліфікаційної категорії або про її зниження чи зняття у десятиденний строк доводиться до відома адміністрації за місцем роботи атестованого.

4.11. Фахівці, які не згодні з рішенням атестаційної комісії, мають право оскаржити його згідно з п.3.21. даного Положення.

4.12. Оскарження у відповідному порядку не є перешкодою для адміністрації застосувати п.3.23. даного Положення відносно фахівця, який не підтвердив або був позбавлений кваліфікаційної категорії.

4.13. Застосовувати позбавлення кваліфікаційної категорії як захід дисциплінарного покарання не дозволяється.

4.14. Право позбавлення або пониження кваліфікаційної категорії надається лише органу, який її присвоював.

Примітка. При переході фахівця з однієї посади на іншу атестаційна категорія зберігається до закінчення строку її присвоєння, за винятком випадків переведення на іншу роботу з причин негативних показників та допущених недоліків.

Додатки до "Положення про центральну атестаційну комісію України з атестації фахівців, зайнятих у сфері розробки, створення виробництва та реалізації лікарських засобів"

Додаток 1

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я
України

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Державного комітету України
з медичної та мікробіологічної промисловості

№ _____
“ ” 199 р.

№ _____
“ ” 199 р.

СВІДОЦТВО № _____

**ПРО СКЛАДАННЯ ІСПИТУ ІЗ СПЕЦІАЛЬНОСТІ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ
ПЕРЕДАТЕСТАЦІЙНОГО ЦИКЛУ**

(назва спеціальності згідно з номенклатурою)

Назва учебового закладу, факультету, кафедри, де складався іспит:

Екзаменувався _____

(прізвище, ім'я, по батькові)

(рівень кваліфікаційної категорії)

(із спеціальності згідно з номенклатурою)

Керівник учебового закладу _____ (підпис)

Голова екзаменаційної комісії _____ (підпис)

М.П.

Дата _____

Додаток 2

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я
України

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Державного комітету України
з медичної та мікробіологічної промисловості

“ ” № 199 р.

“ ” № 199 р.

АТЕСТАЦІЙНИЙ ЛИСТ

1. Прізвище, ім'я, по батькові _____
2. Рік народження _____
3. Освіта _____
(назва учбового закладу, факультет)
4. Рік закінчення _____
5. Місце роботи _____
займана посада _____
6. Удосконалення за спеціальністю (де, коли, тривалість):
a) _____
b) _____
v) _____
7. Стаж роботи за спеціальністю _____
8. Наукові праці, винаходи, рацпропозиції _____
- _____
- _____

РІШЕННЯ АТЕСТАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ

Атестаційна комісія при _____
(назва закладу, при якому створена атестаційна комісія)

вирішила присвоїти _____
(прізвище, ім'я, по батькові)
кваліфікаційну категорію.

Голова комісії _____ (підпись)
Члени комісії _____ (підписи)

“ ” 199 р.

Додаток 3

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я
України

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Державного комітету України
з медичної та мікробіологічної промисловості

“ ” № 199 р.

“ ” № 199 р.

СЕРТИФІКАТ

спеціаліст за фахом

СЕРТИФІКАТ ДО ДИПЛОМУ

Виданий _____
(прізвище, ім'я, по батькові)

ВУЗ _____

про те, що він (вона) проходив з “ ” 199 р. по “ ” 199 р.
інтернатуру на базі _____

за спеціальністю промислова фармація

РІШЕННЯ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ

Від " ____ " 199 ____ р.

ПРОТОКОЛ № _____

Провізору _____

присвоєно кваліфікацію провізора загального профілю з промислової фармації.

Керівник учебного закладу _____ (підпис)

Голова екзаменаційної комісії _____ (підпис)

Додаток 4

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказом Міністерства охорони здоров'я
України

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказом Державного комітету України
з медичної та мікробіологічної промисловості

" ____ " № _____ 199 ____ р.

" ____ " № _____ 199 ____ р.

ПОСВІДЧЕННЯ

Видане _____
(прізвище, ім'я, по батькові)

в тому, що _____ 199 ____ р. він (вона) проходив(ла) атестацію в атес-
таційній комісії при _____
(назва закладу, при якому створено атестаційну комісію)
і наказом по _____
(назва учебного закладу)

від _____ 199 ____ р. № _____ йому (їй) присвоєно кваліфікаційну
категорію за спеціальністю _____

Керівник учебного закладу _____ (підпис)

Голова екзаменаційної комісії _____ (підпис)

М.П.

Дійсне до " ____ " 200 ____ р.

Подовжено до " ____ " 200 ____ р.

Наказом по _____
(назва учебного закладу)

№ _____ від _____ 199 ____ р.

Керівник учебного закладу _____ (підпис)

Голова екзаменаційної комісії _____ (підпис)

М.П.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я
України

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Державного комітету України
з медичної та мікробіологічної промисловості

“ ” № 199 р.

“ ” № 199 р.

АТЕСТАЦІЙНА СПРАВА

(прізвище, ім'я, по батькові)

ЗАЯВА

Голові атестаційної комісії при

Прошу допустити мене до проходження атестації (переатестації) на _____ ква-
ліфікаційну категорію _____

Дата _____

Підпис атестованого _____

АТЕСТАЦІЙНИЙ ЛИСТ

на _____

(посада, місце роботи)

(назва підприємства, фірми, відомства)

(прізвище, ім'я, по батькові атестованого)

ДАНІ ПРО АТЕСТОВАНОГО

1. Рік народження _____

2. Освіта _____

(назва учбового закладу, рік закінчення, отримана спеціальність)

3. Загальний стаж роботи _____

4. Стаж роботи з атестованої спеціальності _____

5. Проходив курси підвищення кваліфікації (де, коли, тривалість):

- a) _____
 б) _____
 в) _____

ДАНІ ПРО ТРУДОВУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Місяць і рік влаштування на роботу	Посада і назва установи	
		звільнення з роботи

Вірно:

М.П.

Підпис відповідальної особи

(закірений підпис рецензента)

РЕЦЕНЗІЯ НА ЗВІТ ПРО РОБОТУ

(Відобразити відповідність професійного рівня атестованого вимогам інструктивно-методичних вказівок)

Прізвище, ім'я, по батькові та посада рецензента _____

Дата _____

РІШЕННЯ АТЕСТАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ

від _____ Протокол № _____

При _____
(назва закладу, при якому створено атестаційну комісію)
а) характеристика професійного рівня атестованого _____

(на підставі атестаційної справи, співбесіди)

б) рішення _____
(вказати ступінь кваліфікаційної категорії)

в) пропозиції _____

Підписи:

Керівник учбового закладу _____

Голова атестаційної комісії _____

Члени комісії _____

Рішення атестаційної комісії затверджено наказом _____

(назва закладу, при якому створено атестаційну комісію)

№ _____ від _____ 199 ____ р.

М.П.

Додаток 6

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказом Міністерства охорони здоров'я
України

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказом Державного комітету України
з медичної та мікробіологічної промисловості

№ _____
" ____ " 199 ____ р.

№ _____
" ____ " 199 ____ р.

НОМЕНКЛАТУРА ПОСАД, ЗА ЯКИМИ АТЕСТУЮТЬСЯ ФАХІВЦІ, ЩО ПРАЦЮЮТЬ У СФЕРІ РОЗРОБКИ, СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА, КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА ОПТОВОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1. Спеціаліст-менеджер промислової фармації
2. Спеціаліст-технолог з виробництва лікарських засобів
3. Спеціаліст-аналітик з контролю якості лікарських засобів
4. Провізор загального профілю з промислової фармації

Перелік посад, що атестуються за відповідними спеціальностями

№ п/п	Спеціальність	Перелік посад, що атестуються за відповідними спеціальностями
1	Спеціаліст-менеджер промислової фармації	Генеральні директори (директори) виробничих підприємств, їх заступники, керівники структурних підрозділів та їх заступники, керівний склад працівників науково-дослідних закладів, організатори служб контролю якості лікарських засобів, менеджери промислової фармації, спеціалісти з маркетингу та планово-економічних підрозділів
2	Спеціаліст-технолог з виробництва лікарських засобів	Інженерно-технічні працівники, які зайняті у сфері розробки, створення, виробництва, контролю якості та оптової реалізації лікарських засобів, викладачі, наукові співробітники та лаборанти науково-дослідних інститутів, кадрових профільних інститутів, академій, факультетів, кафедр промислової технології лікарських засобів (промислової фармації)
3	Спеціаліст-аналітик з контролю якості лікарських засобів	Спеціалісти заводських (центральних) лабораторій, які здійснюють контроль на стадіях розробки і виробництва лікарських засобів, викладачі та лаборанти профільних служб науково-дослідних та кадрових учбових закладів
4	Провізор загального профілю з промислової фармації	За спеціальністю провізор загального профілю з промислової фармації атестуються провізори-інтерні за умов успішного складання іспиту після проходження інтернатури з промислової фармації

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони здоров'я
України

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Державного комітету України
з медичної та мікробіологічної промисловості

№ _____ 199 р.

№ _____ 199 р.

**НОМЕНКЛАТУРА ПОСАД, ЗА ЯКИМИ АТЕСТУЮТЬСЯ ФАРМАЦЕВТИЧНІ
ПРАЦІВНИКИ АПТЕЧНОЇ (ДИСТРИБЮТОРСЬКОЇ) СИСТЕМИ
ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

1. Провізор-організатор
2. Провізор-технолог
3. Провізор-аналітик
4. Провізор загального профілю

Перелік провізорських та фармацевтичних посад, що атестуються за відповідними спеціальностями

№ п/п	Спеціальність	Перелік провізорських та фармацевтичних посад, що атестуються за зазначеною спеціальністю
1	Провізор-організатор	Генеральні директори виробничих об'єднань "Фармація", асоціацій тощо, президенти фармацевтичних асоціацій, завідуючі аптечними закладами, завідуючі відділами та їх заступники аптечних баз (складів), контрольно-аналітичних лабораторій, орендник підприємств (фірм) "Медтехніка", баз (складів) медичної техніки, аптек, магазинів медичної техніки, малих підприємств аптечного профілю та інших закладів аптечного та медичного профілю, крім керівників аптечних закладів та їх заступників, у яких передбачено 50 % робочого часу на виробничі функції; провізори ВО (асоціацій) "Фармація", викладачі, старші лаборанти кафедр організації та економіки фармації та фармакогнозії фармацевтичних інститутів (факультетів) та інститутів (факультетів) удосконалення провізорів
2	Провізор-технолог	Провізори-технологи аптек та лікувально-профілактичних закладів, аптечних баз (складів), фармацевтичних фабрик ВО "Фармація"; викладачі, старші лаборанти кафедр технології ліків фармацевтичних інститутів (факультетів) та інститутів (факультетів) удосконалення провізорів
3	Провізор-аналітик	Провізори-аналітики контрольно-аналітичних лабораторій; аптечних баз (складів); викладачі, старші лаборанти кафедр фармацевтичної хімії фармацевтичних інститутів (факультетів) та інститутів (факультетів) удосконалення провізорів
4	Провізор загального профілю	Завідуючі аптек та їх заступники, у яких передбачена зайнятість виробничими функціями не менше 50 % робочого часу; старші провізори центральних районних аптек; провізори з інформаційної роботи; провізори лікарень та клінічні фармацевти, завідуючі аптечними пунктами I категорії

З ІСТОРІЇ ФАРМАЦІЇ

УДК 614.27

М.Л. СЯТИНЯ, канд. фармац. наук

ФАРМАЦІЯ В РАДЯНСЬКІЙ УКРАЇНІ 30-Х РОКІВ

Представництво “Гедеон Ріхтер” в Україні

ПОВІДОМЛЕННЯ II

Аптечна справа в УСРР за доби “розгорнутоого наступу соціалізму”

Аптечна справа з величезними труднощами пристосовувалася до планової системи управління економікою, що силоміць запроваджувалася в СРСР з 1928 р. Галузь, робота всіх ланок котрої завжди базувалася на точних розрахунках, стала вочевидь потерпати від “твердих завдань”, що спускалися “згори”, розроблялися без достатнього економічного обґрунтування і залежали від політичної кон'юнктури. Виконати ці плани часто було практично неможливо, і саме тому впродовж 30-х років ВАУ перевувало в ряду хронічних порушників планової дисципліни (втім, як і сільське господарство та багато інших галузей). Так, у 1934 р. в Україні було відкрито 103 нові аптеки (55 — у містах, 48 — у селах), але план розгорнення мережі було виконано лише на 62,5%¹. Товарний обіг системи ВАУ порівняно з 1933 р. у 1934 р. зріс з 113 млн. 393 тис. 100 крб. до 120 млн. 663 тис. 700 крб., однак також не досяг запланованого числа на 7%².

Загалом у фармацевтичній галузі на цей час склалося надзвичайно напружене фінансове становище, зasadничі причини якого коренилися поза межами цієї галузі, а саме: у сталінській політиці комуністичного штурму, котра була черговою спробою партійно-державного керівництва СРСР побудувати безринкову воєнно-комуністичну економіку.

У сільському господарстві це виразилося у безповоротному вилученні величезних обсягів сільськогосподарської продукції, а в аптечній справі — доволі прибутковій галузі (за нормальних обставин), що працювала на госпрозрахункових засадах, — у вилученні коштів і так званій “іммобілізації” ресурсів, тобто створенні “заморожених” запасів краму — спецпризначення на випадок війни³.

Загальна криза економіки, голodomор спричинилися до збоїв у фінансових відносинах ВАУ з підприємствами — постачальниками товарів, а також з основними споживачами медикаментів — лікувальними закладами. До того ж низька платоспроможність населення вкрай негативно вплинула на результати роботи — обласні аптекоуправління у 1934 р. свої місячні плани виконували пересічно на 65, максимум — на 70-82%⁴.

Несвоєчасна оплата лікувальними закладами рахунків за відпущені їм медикаменти та інші товари довела дебіторську заборгованість по республіці до 1 млн. 500 тис. крб., що, у свою чергу, потягнуло за собою затримку в оплаті рахунків за крам, котрий надсилали постачальники. Внаслідок цього почалися випадки, коли склади аптекоуправлінь, не

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 50 зв.

² Там само.

³ Там само, арк. 53.

⁴ Там само, арк. 2 зв.

вишукавши коштів на оплату товару, були змушені повернати його назад підприємствам-виробникам. У цей час поліції аптек назагал пустували — замовлення Медпостачу ВАУ постачальниками задоволялися не в повному обсязі. Так, у 1934 р. було недоодержано 52,4 % замовлених медикаментів, 53 % — дезінфекційних засобів, 87 % — реактивів, 60 % — гумових виробів, 13 % — галеніки, 25 % — перев'язувальних матеріалів¹.

Нарком охорони здоров'я УСРР С.І.Канторович був змущений визнати, що “часто бувають випадки, коли у хворого не беруть в аптекі рецепт, бо немає належних медикаментів. Медикаментів надзвичайно мало. Ще гірше з інструментарієм. Якість продукції ганебно низька. Внаслідок поганої упаковки систематично гине $\frac{1}{3}$, медикаментів, між ними багато дуже цінних, а головне те, що ми не забезпечуємо потреби, не насичуємо аптечної сіті медикаментами та інструментарієм”².

Недовиконання плану товарообігу потягло за собою недовиконання плану нагромаджень та загальне погрішення фінансового стану системи. Прагнучи за будь-яку ціну досягти заповітного планового показника і відшуковуючи кошти для пожвавлення власного товарообігу, більшість аптекоуправлінь інтенсивно провадила так звані децентралізовані заготівлі. Й відтак, позбавлені надходжень з централізованих джерел постачання медикаментів, аптечні склади заповнювалися крамом широкого вжитку, далеким від лікарського асортименту. Аптеки стали продавати портфелі, кепки, намисто, дитячі іграшки, ножі, жіночі сумки й навіть... колісну мазь³.

Справа дійшла до того, що на початку 30-х років, під час однієї з численних нарад аптечних працівників, директор Всеукраїнського аптекоуправління С.І.Пельц, доведений до розpacу, дещо необачно вигукнув: “Торгуйте в аптеках хоча б і пациоками, аби виконали мені плани товарообігу!” Цей зойк душі спричинився до того, що Семен Ісаакович так і залишився у пам'яті декого із своїх підлеглих “людиною швидше комерції, аніж охорони здоров'я”, яка змушувала аптечних працівників “торгувати кремом для чобіт, взуттевими щітками, фарбою для мануфактури, гумовим клеєм” та іншим крамом, досить далеким від фармації⁴. Зрозуміло, що до подібних дій директора ВАУ спонукав не власний природний нахил до комерції (або принаймні не лише він), а об'єктивні реалії тогочасної “чудової радянської дійсності”.

Однак згадані екстраординарні заходи не тільки не поліпшили, але, навпаки, ще більше ускладнили фінансове становище галузі, оскільки в порядку децентралізованих заготівель на великі суми поспіхом закуповувалися партії недоброкісних виробів, які назагал не користувалися попитом у населення. Тому своїм розпорядженням від 18 липня 1934 р. ВАУ заборонило провадити децентралізовані заготівлі в такому повторному вигляді, надавши право на подібну діяльність лише в окремих випадках, при наявності вільних коштів і під персональну відповідальність керівників облаптеоуправлінь.

Беручи до уваги, що хіміко-фармацевтична промисловість майже стовідсотково концентрувалася на території Росії, керівництво НКОЗ УСРР вказувало апаратові ВАУ та облаптеоуправління: “В Москві та Ленінграді можна тепер поза коефіцієнтами роздобути чималу кількість медикаментів та інструментарію. Їзджайте до Москви, Ленінграда, складайте умови, збільшуйте свої ресурси”⁵.

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 51.

² Там само, арк. 50.

³ Там само, арк. 2 зв.

⁴ ЦДАГО України, ф. 263, оп. 1, спр. 41918, т. 2, арк. 119.

⁵ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 50.

Водночас республіканському керівництву системою охорони здоров'я та фармацевтичною галуззю було притаманне розуміння того, що вкрай необхідно розгорнути власне виробництво медикаментів та інших товарів медичного призначення: “Багато ліків ми можемо виготовляти самі. Якщо в аптеках немає малини, то хворий прекрасно розуміє, що це — наслідок недбайливості, і обурення його цілком законне. Треба більш думати про лікарсьлини, треба пам'ятати, що ВАУ не тільки торговельна і госпрозрахункова організація, але й організація, яка може взятися за виробництво фармацевтичного ширпотребу”¹.

Проте будівництво в Україні потужних спеціалізованих підприємств, озброєних передовою технологією хіміко-фармацевтичного виробництва, не передбачалося ні поточними, ні перспективними планами. Як нині загальнозвано в національній історіографії, створення в УСРР самодостатнього народногосподарського комплексу не входило до планів партійно-державного керівництва Радянського Союзу, яке натомість було вкрай зацікавлене у тісній прив'язці республіканської економіки до російської та економік інших “братніх республік”.

Щоб задовольнити потреби населення хоча б у найпростіших ліках та предметах санітарно-гігієнічного призначення, Укрмедторг з 1930 р. почав організовувати власні виробничі підприємства². Фармацевтичні фабрики та заводи по виготовленню медичної апаратури знаходилися у найбільших містах України — Харкові, Києві, Одесі. Відтепер в аптеках уже можна було придбати аспірин, пірамідон, м'ятні, шлункові, валеріанові краплі, іхтіолову мазь, вазелін, гумові грілки, нашатирний спирт, зубні щітки тощо. До лікарень ритмічніше надходили гіпс, хурургічні інструменти та шовк, зуболікарське приладдя тощо.

Щоправда, водночас нарком охорони здоров'я УСРР нарікав, що через низьку якість “голки, шприци, ножі, зуболікарські крісла не придатні для вживання”³. Внаслідок цього, зокрема, у наркоматі все більше утверджувалася думка, що ВАУ та Укрмедторг не спроможні самостійно вирішувати всі питання постачання своїх підприємств сировиною та устаткуванням, проблеми налагодження виробничих процесів, забезпечення належної якості продукції, тому в 1935 р. при НКОЗ УСРР було створено Управління допоміжними підприємствами (УДП). Новостворений управлінській структурі було передано найбільші заводи і фабрики. У віданні Всеукраїнського аптекоуправління залишилися тільки галено-фасувальні лабораторії та майстерні по ремонту аптечного устаткування й виготовленню пакувальних матеріалів.

Здійснивши зазначену реорганізацію, нарком охорони здоров'я С.І.Канторович повчав фармацевтів: “Не замикайтеся у самій системі ВАУ — вона не може дати Вам усього — працюйте спільно з УДП, домагайтесь, щоб УДП виробляв те, що Вам потрібно!”⁴.

Подальша співпраця ВАУ та УДП ґрунтувалася на тому, що підприємства передавали власну продукцію для Медпостачу (таку назву дістав Укрмедторг в середині 30-х років) згідно із заявками, котрі складалися з урахуванням потреб обласних аптекоуправлінь. Договірна кампанія Медпостачу з підприємствами УДП провадилася в терміни, що встановлювалися урядово. Фонди на виділені товари Медпостач розподіляв і передавав облатекоуправлінням для укладання локальних та прямих угод з постачальниками. Так, наприклад, на 1935 р. Медпостач звернувся

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 50.

² Губський І.М. Аптечна справа в УРСР. —К., 1964. — С. 53.

³ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 50.

⁴ Там само.

до Управління допоміжними підприємствами із заявками на загальну суму, що становила 74 млн. 929 тис. 821 крб. Проте згадані замовлення були задоволені далеко не в повному обсязі, а лише на суму у 60 млн. 671 тис. 688 крб. — 80,97 % від надісланих заявок¹.

У достатніх кількостях аптекам республіки постачалися тоді лише саліцилові препарати, уротропін, люголь, настоянка йоду, вата. Водночас лише частково задовільнялися заявки на низку медичних препаратів, вкрай необхідних для забезпечення лікувального процесу, а саме: наркозний ефір (56 % потреби), кофеїн (31 %), глюкоза в ампулах (12 %), новокаїн з адреналіном в ампулах (18 %), препарати вісмуту (10 %), алкалойд опію (33 %), кокайн (13 %), спирти (70 %). Дезінфекційними засобами (лізолом, рідким та зеленим милом, формаліном) система охорони здоров'я України забезпечувалася лише на третину. Аналогічне становище склалося з марлею.

Не дуже ладилася співпраця між ВАУ та УДП — галенові заводи УДП в 1935 р. припинили випуск ряду товарів, вкрай потрібних для лікувальних закладів та аптечних установ: бурської рідини, настоянки та екстракту яблучнокислого заліза, крапель Іноземцева, розчину оцтовокислого свинцю тощо.

З середини 30-х років слово “дефіцит” ще міцніше вкоренилося у лексиконі фармацевтів. Уже не можна було розраховувати на розв’язання проблеми шляхом закупівель за кордоном — уряд взяв курс на “звільнення” країни від імпорту медикаментів. Ще в 1927 р. Радянський Союз імпортував 30 % необхідних медпрепаратів, решта ж 70 % продукувалися вітчизняною промисловістю². Але з початком форсованої сталінської індустріалізації урядово було запроваджено режим жорсткої економії (діяв принцип, якщо й не “гармати замість масла”, то принаймні машини замість продовольства й медикаментів), кошти заощаджувалися, зокрема, і за рахунок охорони здоров’я населення — імпорт лікарських препаратів став стрімко скорочуватися. Деякі дефіцитні ліки, котрі раніше завозилися із-за кордону, стали продукуватися підприємствами ВОХІМФАРМу (Всесоюзного об’єднання хіміко-фармацевтичної промисловості), а саме: люмінал, риванол, атофан, веронал, новокаїн. Проте виробництво їх було недостатнім і лише частково покривало потреби лікувально-профілактичних закладів та населення. До того ж, медикаменти радянського виробництва досить суттєво поступалися за якістними показниками своїм зарубіжним аналогам.

Певний період (очевидно, за інерцією) аптеки все ще включали до своїх заявок значну групу медикаментів, лікарських рослин та галеніки, які раніше традиційно довозилися із-за кордону. Так, 10 квітня 1936 р. Аптекоуправління України було навіть змушене розіслати на місця обіжник, в якому повідомлялося, що перспектив на одержання більшості цих медикаментів немає, тому що “вони виключені відповідними організаціями з списків імпорту”. Завідуючим аптеками пропонувалося не виписувати згадані медикаменти з баз і не відносити їх до хронічної дефектури. До обіжника додавався “Список медикаментів, що не завозяться з-за кордону та не виробляються в СРСР” — він складався з 22 назв лікарських рослин та 138 назв медикаментів, від яких повинна була відмовитися радянська медицина³. Отже пропонувався дуже своєрідний спосіб вирішення проблеми дефіциту — вдавати, що не існує потреби у певній (до-

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк 52 зв.

² Белова О.И., Васильева С.Ф. // Фармация. — 1967. — № 5. — С. 34.

³ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 2, арк. 87.

волі значній) групі медикаментів, на які раніше був великий і сталий попит.

Упродовж 30-х років вітчизняне виробництво медикаментів нарощувалося надто повільними темпами й у постійній боротьбі з дефіцитом було вищукано безліч способів його “подолання”. Зокрема, декілька з них запропонував пленум Ради Аптекоуправління України (березень 1935 р.). У його рішеннях, наприклад, зауважувалося: “1. Враховуючи дефіцитність в 1935 р. цілої низки медикаментів, звернутися до Наркомздоров’я з проханням надати вказівки лікувально-профілактичним установам про економне витрачання дефіцитного медмайна. 2. Філям ВАУ взяти на облік наявність запасів дефіцитних медикаментів в аптеках з метою мобілізації внутрішніх ресурсів для більш раціонального їх використання”¹.

Керівництво ВАУ та обласних аптекоуправлінь дійшло висновку, що в ситуації, яка склалася на той час, необхідно настирливо домагатися збільшення постачання дефіцитного медмайна, відновлення виробництва на заводах УДП галеніки, випуск якої було припинено. Було також вирішено відновити практику децентралізованих заготівель, особливо предметів сангігієнії і товарів широкого вжитку.

Врешті-решт у вирішенні проблеми дефіциту перемогу здобули методи адміністративного регулювання розподілу та використання медикаментів. Так, 1 червня 1935 р. Наркомат охорони здоров’я УССР надіслав на місця вказівки щодо “правильного” використання гостродефіцитних та дефіцитних медикаментів (імпортних та вітчизняного виробництва), розподіл яких мав здійснюватися у лікарнях за певними коефіцієнтами, котрі встановлювали облздороввідділи за погодженням з обласними аптекоуправліннями².

Відтепер дефіцитні імпортні медикаменти надсилалися Медпостачем виключно облаптекоуправлінням, де і розподілялися поміж міжраймебаз. НКОЗ УССР та Аптекоуправління України постійно надсилали облаптекоуправлінням вказівки щодо цільового використання партій імпортних медикаментів та лікарської сировини. Так, наприклад, у 1936 р. за постановою уряду для потреб охорони здоров’я були виділені імпортні медикаменти — масло какао, хінін та лимонна кислота, які призначалися винятково для виготовлення в аптеках жіночих протизаплідних глобул і лише за рецептами лікарів. Щоб запобігти використанню цих препаратів не за цільовим призначенням, співробітники Медторгу зробили на нарядах спеціальний запис проти кожного з вищезгаданих медикаментів: “Для виготовлення протизаплідних глобул”. Усім завідуочим аптеками було категорично заборонено використовувати ці препарати для виготовлення інших ліків або для ручного продажу³.

Всупереч неодноразовим спробам адміністративного регулювання проблеми дефіциту вона й надалі залишалася невирішеною. Так, наприклад, 21 червня 1940 р. усім аптекоуправлінням було надіслано список медикаментів, які за вказівками Наркомздоров’я СРСР відносилися до розряду дефіцитних. Він включав 42 назви, в т. ч. діуретин, кофеїн, риванол, наркозний ефір, люмінал, наркозний хлороформ, пірамідон, стрептоцид, антипірин, нітрогліцерин, сахарин, соляну кислоту, спирт, ефедрин, желатин тощо⁴.

Аптекоуправління України на додаток до розпоряджень про економне витрачання дефіцитних фармацевтичних товарів запропонувало

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 53.

² Там само, арк. 69 зв.

³ Там само, спр. 2, арк. 235.

⁴ Там само, спр. 7, арк. 88.

запровадити ще такі заходи: 1) припинити відпуск дефіцитних ліків без рецептів лікарів; 2) обмежити кількість ліків, що відпускаються в одні руки. Так, мікстури, до складу яких входили дефіцитні ліки, відпускалися лише за призначенням лікаря в межах триденної потреби і не більше 200 г; очні і вушні краплі — у дозах 5-10 г; пілюлі — не більше 30 шт. ампули з розчинами для підшкірних ін'єкцій — не більше 6 шт., а в разі курсового лікування — не більше половини курсу за одним рецептом.

Згадані вище коефіцієнти розподілу дефіцитних медикаментів між обласними аптекоуправліннями розроблялися і впроваджувалися Наркоматом охорони здоров'я УСРР без достатнього обґрунтування. Більше того, в їх основу було покладено не стільки економічні розрахунки, скільки політичні калькуляції. Внаслідок цього деякі організації, як, наприклад, Санвідділ НКВС, перебували у привілейованому становищі та одержували більшу кількість медикаментів (до того ж вищої якості), ніж це належало б їм мати відповідно до обсягів та суспільної корисності їхньої роботи. Ліпше постачалися ліками так звані форпостні (тобто прикордонні) області — Київська, Одеська, Вінницька, очевидно, з огляду на недремне око неприхильних радянській владі сусідів — капіталістичних держав з-за Збруча та Дністра.

Розподіл дефіцитних медикаментів на місцях по лікувальних закладах облаптекоуправління провадили на підставі власних коефіцієнтів, практично не погоджуючи їх з облздравовідділами та фармінспектурами. Внаслідок цього необхідні лікарські препарати досить часто не доходили до багатьох лікарень.

У середині 30-х років розпочалося впровадження єдиної методики розробки коефіцієнтів, надісланої з Москви. В Україні експериментування з розподілом медикаментів відповідно до нових коефіцієнтів було покладено на Харківське обласне аптекоуправління. Після вивчення та узагальнення досвіду Харківщини було внесено відповідні зміни до інструкцій, котрі надсилалися на місця для керівництва та виконання.

Подібні методи адміністративного регулювання певною мірою упорядковували споживання лікарських засобів, але, звичайно ж, не вирішували болючої проблеми дефіциту. Швидше, це був один із різновидів "популярної" тоді "першій у світі країні соціалізму" карткової системи постачання і розподілу.

Відомо, що за сталінських часів у Радянському Союзі досить регулярно здійснювалося зниження цін на товари широкого вжитку. Подібні заходи в державному масштабі закладалися навіть у перспективних планах розвитку народного господарства. Так, другим п'ятирічним планом (1933-1937 рр.) передбачалося зниження роздрібних цін у торговлі на 35 % на основі зменшення собівартості виробництва та обігових затрат, а також за умови зростання продуктивності праці¹.

Не в меншій мірі така цінова політика уряду стосувалася й аптечної галузі. Наприклад, у 1934 р. вартість платного рецепта в Україні перевісично становила 1 крб. 58 коп. — на 4 % менше, аніж у 1933 р. Подешевішли також і пільгові рецепти — їхня вартість зменшилася за згаданий термін часу на 5 % — з 41 до 39 коп.²

Зазначене здешевлення провадилося за вказівкою "зори", без належного економічного підґрунтя і навіть всупереч народногосподарським

¹ Вторий пятилетний план развития народного хозяйства СССР (1933-1937 гг.). — М., 1934. — Т. 1. — С. 11.

² ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 50 зв.

Слід зауважити, що в той час вартість рецепта в УСРР відрізнялась від загальносоюзної, котра пересічно становила 3 крб.

реаліям, оскільки, наприклад, за цей час собівартість продукування медикаментів, навпаки, зросла на 4,3 %¹. Таке відверте ігнорування законів економіки спричинилося до погіршення фінансового становища ВАУ, чому не могло навіть зарадити суттєве перевиконання планів щодо реалізації пільгових та платних рецептів — відповідно на 11,8 та 17,5 %. Однак вирішення фінансових проблем фармації перекладалося на галузь, а урядові кола і надалі продовжували власну хибну цінову політику.

Згаданою раніше постановою РНК СРСР від 2 липня 1935 р. “Про торгівлю медикаментами” передбачалося зниження цін на ліки втрічі і встановлення середньої вартості рецепта на рівні 90 коп. Аптекарські товари, що продавалися без рецептів лікарів, теж мали подешевшати у 2-3 рази². Про те, що ця урядова ухвала приймалася без необхідних розрахунків, свідчить хоча б вміщення у ній вказівка Наркоматові охорони здоров’я СРСР підготувати й у двадцятиний термін подати до РНК на затвердження новий прейскурант на аптекарські товари. Аналогічна постанова РНК УСРР від 10 вересня 1935 р. не містила натомість настільки радикальних пропозицій, можливо, тому, що в Україні і до цього пересічна вартість рецепта була майже удвічі нижчою за загальносоюзний показник.

На початку 1937 р. згідно з рішенням РНК СРСР відбулося чергове директивне зниження роздрібних цін на медикаменти. Внаслідок цього, наприклад, аптечна система України втратила 12 млн. крб. валового прибутку.

Будучи зобов’язаними за будь-яких умов виконувати плани товарообігу і водночас не маючи джерел стабільного і повноцінного постачання лікарськими засобами, республіканські фармацевтичні установи шукали вихід у відновленні децентралізованих заготівель, що практикувалися на початку 30-х років. Як наслідок — у гонитві за кількісним виконанням торговельно-фінансових планів остроронь залишалися головні завдання охорони здоров’я населення. Аптеки займалися продажем товарів, які не мали нічого спільногого з медициною. На їх прилавках домінували не лікарські засоби, а товари широкого вжитку.

Аптеоуправління України, як і в 1934 р., 27 грудня 1939 р. знову було змушене надіслати на місця розпорядження з категоричними вказівками покласти край викривленим формам діяльності аптек. Список предметів, які заборонялося продавати в аптеках, складався з 22 найменувань, а саме: намисто, віяла, гумовий клей, машинне масло, портсигари, валізи, наjdak, крем для взуття тощо³.

У тогочасній скрутній ситуації Аптеоуправління України намагалося вирішити наболілу проблему власного виробництва лікарських засобів шляхом розгортання діяльності Українського інституту експериментальної фармації (УІЕФ).

Упродовж першого десятиріччя свого існування інститут перебував у несприятливих умовах, займаючи приміщення загальною площею 135 м², маючи в штаті лише 5 наукових співробітників (з них 2 професори, 2 старших наукових працівники та 1 асистент) і 3 лаборанти⁴.

Роком перелому в діяльності Українського інституту експериментальної фармації став 1930 р., коли цей науково-дослідний заклад перейшов у відання ВАУ. Поліпшення фінансування та оснащення, перехід у нове приміщення, розширення штату і налагодження тісного зв’язку з іншими установами фармацевтичної галузі дали новий імпульс для розгортання його подальшої роботи. У 1931 р. сформувалася нова структура закладу:

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 51.

² Там само, арк. 115 зв.

³ Там само, спр. 7, арк. 3, зв-4.

⁴ Там само, спр. 2, арк. 2-2 зв.(Дані за 1930 р.).

1. Фармацевтичний відділ з 7 лабораторіями — фітохімії, органічного синтезу, раціоналізації та стандартизації, фармакоаналізу, фізико-хімії, фармакогностики і спеціальних досліджень.

2. Фармакологічний відділ.

3. Дослідне поле культур та акліматизації нових лікарських рослин.

4. Наукова бібліотека.

Відтепер інститут являв собою комплексний науково-дослідний заклад, головне завдання якого полягало у глибокому і всебічному вивчені лікарських речовин. За основу цього вивчення було покладено експеримент, що, як тоді вважалося керівництвом інституту, відкривав необмежені можливості для вирішення основних наукових проблем.

У діяльність інституту ВАУ вкладало, як на той час, значні кошти: у 1935 р., наприклад, було виділено 422 929 крб., утримувався штат з 71 особи, в т. ч. 38 науковців з вищою фармацевтичною, хімічною або медичною освітою. В установі працювали 4 професори і вперше було набрано 3 аспіранти. Наукова бібліотека нараховувала 2431 видання, зокрема 848 книг — іноземними мовами (для порівняння — у 1923 р. у бібліотеці було загалом лише 161 книга). Нове приміщення інституту у Харкові мало площину 601 м². У Києві було створено філію, так званий опорний пункт, УІЕФ на чолі з професором (з 1945 р. — членом-кореспондентом АН УРСР) Я.А.Фіалковим (1895-1959 рр.). Київська філія працювала на базі місцевого фармацевтичного інституту.

З ініціативи і за участю науковців інституту в Україні було розгорнуто мережу контрольно-аналітичних лабораторій: за період 1931-1939 рр. їхня кількість збільшилася з 11 до 30. Постійно зростав обсяг їх роботи. У 1934 р., наприклад, ці лабораторії виконали 40 806 аналізів (на 72 % більше, ніж у 1933 р.). Це дало можливість вивільнити працівників УІЕФ від контрольно-аналітичної роботи і зосередити їх увагу винятково на науковій діяльності.

Інститут розробляв та впроваджував у фармацевтичну практику новітні методи дослідження лікарських речовин: колориметрію (при визначенні адреналіну, новокаїну, кодеїну, стрихніну), мікрометоди (при визначенні алкалоїдів і pH у тинктурах — для з'ясування чистоти алкалоїдів), потенціометрію (при визначенні алкалоїдів), кварцування. Велику роботу було виконано в напрямку раціоналізації лікарських форм, зокрема, розроблено способи таблетування рідинних форм опію, строфанту, валеріани, конвалії. Освоєно методику одержання сухих алкалоїдних екстрактів для виготовлення інших галенових препаратів з беладонни, іпекакуани, опію, змійовика.

Однак не ці, а два інших напрями діяльності УІЕФ вважалися тоді пріоритетними, а саме: пошук нових лікарських засобів з рослинної сировини та синтез фармацевтичних препаратів. Вони мали сприяти виконанню стратегічного завдання радянської хіміко-фармацевтичної промисловості — “звільнення” країни від імпорту медикаментів. Так, наприклад, “другий п’ятирічний план розвитку народного господарства СРСР” передбачав заміну щонайменше 50 імпортних препаратів відповідною продукцією внутрішнього виробництва¹.

У галузі синтезу нових лікарських засобів було одержано ряд препаратів з радянської сировини, які були випробувані і схвалені клініками НКОЗ УСРР: сальвекрезин (антитуберкульозний засіб, що замінював імпортний санокрезин); бійодамін (антилюетичний засіб, що замінював біо-

¹ Второй пятилетний план развития народного хозяйства СССР (1933-1937 рр.). — Т. 1. — С. 150.

хіол, виробництво якого потребувало імпортного хініну); салерган новазурол (діуретичний препарат); ізофен (проносний засіб); трибром-фенолалюміній (дерматологічний препарат, що застосовувався замість ксероформу, дерматолу); нілагін (консервант, похідний оксибензойної кислоти); йодипін (Йодопохідна олія); шарлах рот (епітелізуючий засіб, похідний амідоазотомолу).

Щодо вивчення лікарської рослинної сировини, то найбільш цікаві роботи було виконано по дослідженню українського споришу, могильника, мераніну, крушини та наперстянки. Зокрема, із споришу було одержано препарат ерготамін, з мераніну — алкалоїдний засіб гармін, з кори крихкої крушини — проносний засіб типу перистальтину. З сухого листя папороті науковці Українського інституту експериментальної фармації виготовили препарат кордегід (аналог імпортного веродигену, який завозився з-за кордону лише малими дозами і постачався лише клінікам). У 1936 р. інститут налагодив його масове виробництво і розіслав аптекоуправлінням рекламні проспекти, в яких висвітлював терапевтичну цінність препарату.

Проте більшість лікарських засобів, одержаних інститутом, запроваджувалася в медичну практику надто повільно, що пояснюється, насамперед, великою тривалістю фармакодинамічного дослідження і всебічного клінічного випробування препаратів. Найбільші труднощі були пов'язані з відсутністю в Україні розвиненої фармацевтичної промисловості. Ті ж нечисленні підприємства, які розташовувалися на території республіки, неохоче йшли на співпрацю з УІЕФ, відмовляючись від виробництва невеликих дослідних партій надзвичайно цінних нових препаратів, оскільки це було їм економічно невигідно. Окреслена ситуація змусила інститут організувати власну виробничу лабораторію, де і продукувалися нові лікарські засоби, що вже були апробовані в клінічних умовах.

15 листопада 1935 р. під час роботи конференції керівників контрольно-аналітичних лабораторій системи Аптекоуправління України відбулося святкування 15-річчя існування УІЕФ. У привітанні, надісланому наркомом охорони здоров'я УСРР С.І.Канторовичем, відзначалося, що науковими працівниками закладу “досягнуті великі і дуже цінні результати в галузі боротьби за підвищення якості аптечної продукції і визволення країни від імпорту медикаментів”¹.

На відзначення ювілею, а також на вшанування основоположника та незмінного наукового керівника інституту професора А.Д.Розенфельда НКОЗ УСРР ухвалив видати збірник наукових статей працівників УІЕФ, встановити у Харківському фармацевтичному інституті дві стипендії імені Розенфельда, занести його ім'я до Книги почесних осіб охорони здоров'я, нагородити почесною грамотою наркомату, а також вивісити його портрет у бібліотеці УІЕФ.

Виступаючи на конференції керівників контрольно-аналітичних лабораторій, “винуватець” урочистостей професор А.Д.Розенфельд особливо підкреслював велику вагу матеріально-фінансової підтримки, без якої перші десять років свого існування УІЕФ ледве животів і не мав можливості провадити повноцінну науково-дослідну діяльність. Запорукою подальшої успішної роботи інституту він вважав підтримку з боку НКОЗ та господарських організацій фармацевтичної системи.

Аптекоуправління України було налаштоване на всебічну співпрацю з УІЕФ, вбачаючи в ньому найавторитетніший науковий заклад в галузі фармації, діяльність якого була спрямована на розв'язання основних проблем аптечної справи.

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 2, арк. 12.

Керівництво АПТУ високо цінувало наукові досягнення інституту і цілком справедливо пов'язувало їх з іменем професора А.Д.Розенфельда, який не лише організував і налагодив діяльність цього наукового закладу, але й виховав кадри своїх учнів і послідовників.

Однак невдовзі, у другій половині 30-х років, УІЕФ було вилучено з системи АПТУ, його структуру реорганізовано, внаслідок чого, наприклад, дослідну станцію лікарських рослин взагалі було ліквідовано. АПТУ втратило власний науково-дослідний заклад в галузі фармації. Згідно з офіційною версією, такі перепідпорядкування й трансформація інституту відбулися, мовляв, "у зв'язку зі зрослим обсягом його роботи"¹, хоча в дійсності тісно пов'язувалися з періодом політичних репресій, жертвами яких стало як керівництво АПТУ, так і наукові співробітники УІЕФ.

Упродовж 30-х років спостерігалася виразна тенденція виведення за межі аптечної справи науково-дослідної та виробничої сфер і залишення у віданні АПТУ лише однієї функції — збуту ліків.

Як уже зазначалося, на той час торгівлею і розподілом медикаментів та премітів санітарно-гігієнічного призначення займалися також аптеки і крамниці відділів робітничої медицини і Товариства Червоного Хреста УСРР. Постачалися товаром вони із складів АПТУ. Ця обставина і стала каменем спотикання в умовах постійного дефіциту медикаментів. Навіть нарком охорони здоров'я республіки вніс свою лепту у це суперництво, у 1935 р. нарікаючи на пленумі Ради Всеукраїнського аптекоуправління: "Вкажу на те, що ми щиро постачаємо медикаменти аптекам Українського Червоного Хреста і НКВС, в яких утворюються великі запаси, а в аптеках ВАУ медикаментів не вистачає"². Характерно, що в цьому відношенні глава республіканського медичного відомства не вбачав істотної відмінності поміж установами з діаметрально протилежними суспільними функціями — гуманітарного й репресивно-карального характеру.

Згадане суперництво мало сумні наслідки для фармацевтичних закладів Червоного Хреста (очевидно, що всемогутній Наркомат внутрішніх справ був спроможний легко відстояти власні інтереси у цій сфері). Так, згідно з розпорядженням НКОЗ УСРР, розісланим 1 червня 1935 р., аптеки УЧХ повинні були постачатися імпортними та дефіцитними медикаментами взагалі (зокрема, й вітчизняного виробництва) лише після задоволення потреб аптек, підпорядкованих АПТУ³. На практиці цей залишковий принцип постачання спричинився до того, що медикаментозний дефіцит до аптек УЧХ не потрапляв взагалі.

Але на цьому боротьба НКОЗ УСРР й АПТУ з аптеками УЧХ не припинилася, а набрала ще більшої запекlosti, перемістившись навіть на вищий, урядовий рівень. Відтак постанова РНК УСРР № 1181 від 10 вересня 1935 р. "Про торгівлю медикаментами" відрізнялася від свого московського аналога тим, що в пункті про припинення торгівлі товарами медичного асортименту всіма відомствами, крім АПТУ, містила примітку: "Питання про торговельну діяльність аптечних підприємств Українського Червоного Хреста надалі залишили відкритим — до спеціальної постанови РНК УСРР"⁴.

І така постанова врешті була прийнята — з січня 1939 р. аптечна мережа УЧХ передавалася до системи АПТУ. Ще раніше — у 1938 р. — було забрано аптеки у відділів робітничої медицини. Більшість з них

¹ Губський І.М. Аптечна справа в УРСР. — К., 1964. — С. 57.

² ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 49.

³ Там само, арк. 69 зв.

⁴ Там само, арк. 133 зв.

було переведено на госпрозрахунок і передано у відання АПТУ, решту ж реорганізовано в аптеки при лікувально-профілактичних закладах.

Відверта монополізація торгівлі медикаментами в руках аптечного відомства прикривалася пристойними, але не досить переконливими поясненнями: “Організації Товариства Червоного Хреста та відділів робітничої медицини не спроможні були забезпечити кваліфіковане керівництво і контроль над підвідомчою їм аптечною мережею. Аптечна мережа цих організацій, порівнюючи з госпрозрахунковою мережею Аптекоуправління, була до того ж незначна”¹.

Однак офіційні “аргументи” не витримували ніякої критики: нагадаємо, що відділи робітничої медицини наприкінці 20-х років мали розгорнуту мережу власних аптек — 422 установи, а УЧХ на початку 1939 р. мав 142 аптеки, 158 аптечних пунктів, 187 магазинів санітарії та гігієни з розрібним річним товарообігом 42 млн. крб.².

У 1939 р. АПТУ не виконало план відкриття нових аптек. Замість запланованих 60 було відкрито лише 49 (81,7 %)³. Аналогічна картина спостерігалася і в попередньому, 1938 р., але водночас число аптек, які перебували у віданні АПТУ, стрімко зросло: у 1938 р. — на 236, 1939 р. — на 455 установ. Згадане збільшення відбулося за рахунок відібраних в УЧХ та робітничої медицини аптек. АПТУ повністю позбулося конкурентів, але від цього внутрішніх проблем у республіканській фармацевтичній системі аж ніяк не поменшало.

Крім повального дефіциту медикаментів і постійних фінансових труднощів, викликаних систематичним примусовим вилученням коштів державою і збитками, що їх завдавали урядово-пропагандистські зниження цін на медикаменти, аптечна справа потерпала від:

- нездовільного санітарного стану аптек;
- низької якості товарів;
- нестачі кваліфікованих фармацевтичних кадрів;
- незабезпеченості належним обладнанням і технічним приладдям;
- нездовільного зовнішнього оформлення ліків тощо.

Досить своєрідно і незворушно спокійно оцінював на початку 1935 р. проблеми санітарного стану і зовнішнього вигляду аптек нарком охорони здоров'я УССР С.І.Канторович: “Багато неприємних дрібниць і в аптеках. Часто в аптекі можна бачити порох, павутиння. Буває й так, що в приміщеннях, куди заходить клієнт, чисто, а там, де готують ліки, — бруд.

Зрозуміло, чиста, гарно обладнана аптека, де хворому дадуть у зазначеній час акуратно упаковані ліки, має велике значення для укріплення довіри до лікувальної справи в цілому. Я вважав би, що в аптеках треба відновити скляні балони з кольоворовими рідинами — вони оздоблюють аптеку, придають їй імпозантний і гарний вигляд”⁴.

Серед керівництва НКОЗ УССР та АПТУ панувала думка, що порядок в аптеках швидко і легко можна буде навести шляхом вказівок, директив та постанов. Як зауважувалося в одному з тогочасних документів: “Признавая исключительную роль, которую должна играть аптека в деле обеспечения населения лекарственной помощью, партия и правительство в различные периоды времени принимали исчерпывающие решения по вопросу об улучшении постановки аптечного дела”⁵.

¹ Губський І.М. Аптечна справа в УРСР. — К., 1964. — С. 52.

² Там само.

³ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 7, арк. 47.

⁴ Там само, арк. 50.

⁵ Там само, спр. 2, арк. 85.

До таких, що докорінно перебудують роботу аптек, урядові кола відносили, зокрема, постанову ЦК ВКП(б) і РНК СРСР від 4 березня 1935 р. “Про підвищення заробітної плати медичним працівникам і про збільшення асигнувань на охорону здоров’я у 1935 р.” та вищезгадану постанову від 2 липня того ж року “Про торгівлю медикаментами”.

Проте всупереч “вичерпності” кожної з цих та багатьох інших постанов, розпоряджень, наказів, інструкцій, обіжників тощо, як не дивно, вони знову і знову суцільним й нескінченим потоком спадали “згорі” на голови безпосередніх “винуватців” і виконавців з низових ланок фармацевтичної системи. Так, приміром, у 1934 р., коли за ініціативою другого секретаря ЦК КП(б)У П.П.Постишева було проведено обстеження аптек Києва (у рамках приведення міста “в зразковий соціалістичний” стан після повернення йому столичного статусу) і виявлено безліч хиб, слідом за ревізією наступила пора “оргвисновків”. Спочатку бюро Київського обкому партії видало постанову, в якій містилися “практические указания о приведении в месячный срок всех аптек г.Киева в надлежащее санитарное и культурное состояние”. У свою чергу, АПТУ, керуючись цим рішенням, розіслало на місця власні вказівки щодо перебудови роботи аптек, але не тільки Києва, а всіх областей УСРР.

І так траплялося завжди, як тільки погляд начальства падав на сферу охорони здоров’я і фармації. Подібні вказівки і повчання безперервно циркулювали по замкненому колу, оскільки керівні особи різних рівнів та рангів вважали добрим тоном таким чином демонструвати (про людське око, звичайно) свою увагу до потреб народу.

Той самий П.П.Постишев, спеціально присланий з Москви на Україну для проведення хлібозаготівель і колективізації (ці урядові заходи зменшили, як відомо, населення республіки на декілька мільйонів), як повідомлялося про нього в обіжнику НКОЗ УСРР, “очень часто бывает в аптеках и требует от нас сделать все необходимое для приведения аптек в порядок”¹. Цей партійний функціонер високого рангу, звітуючись перед делегатами XVII з’їзду ВКП(б) у 1934 р., відзначав “колосальне зростання колгоспного села”, де культурну соціалістичну революцію, на його думку, мали здійснювати поряд з іншими організаціями й аптеки. Вочевидь, виконувати цю ідеологічну місію, як і своє основне призначення, не маючи достатньої кількості медикаментів та обладнання, тулячись у ледь пристосованих приміщеннях, аптекам було не просто. Швидше навпаки — їх порожні полиці та убогий вигляд наочно демонстрували, що радянська влада, всупереч обіцяному благоденству, не спромоглася забезпечити населення елементарними і вкрай необхідними товарами та послугами навіть через 20 років свого безроздільного панування.

На 7-ї сесії ВЦВК (січень 1936 р.) голова РНК СРСР В.М.Молотов заявив: “Не можна справді миритися з таким становищем, що наші органи охорони здоров’я зовсім не цікавляться вкоріненням найпростіших ліків не тільки в місті, а й на селі. Тепер у цій галузі нема елементарного порядку, а тим часом треба забезпечити навіть глухі села найпростішими ліками”².

На виконання вказівок директивних органів стосовно аптек Наркомздоров’я УСРР асигнував у 1936 р. на їхні потреби 7 млн. 500 тис. крб. Ці кошти призначались насамперед для ремонту приміщень та обладнання аптечних установ. Змінилася тональність наказів і розпоряджень НКОЗ та АПТУ — з них зникли заспокоєність та розваженість, а їхнє

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 2, арк. 180 зв.

² Там само, арк. 23 зв.

місце зайняла безапеляційність і нетерплячість: “Мы не сделали соответствующих выводов из вышеуказанных исторических решений партии и правительства по вопросам аптечного дела и до сих пор еще значительное количество аптек на Украине пребывает в запущенных, некультурных, загрязненных, с устаревшей и подгнившей мебелью помещениях”.

Нарком охорони здоров’я УСРР С.І.Канторович і директор АПТУ С.І.Пельц спільним розпорядженням від 25 березня 1936 р. вимагали від аптек корінним чином і негайно перетворитися у “дійсно культурно-торговельні установи, в яких обслуговування населення було б поставлене на належну висоту”¹.

Однак сподіваних казкових змін не сталося, і аптечна система, як та Попелюшка, не набрала раптово вимріяного вигляду. Проте із владного Олімпу й надалі продовжували сипатися на неї громи і блискавки. У квітні-травні 1936 р. Комісія радянського контролю при РНК СРСР перевірила стан забезпечення населення “всесоюзної кочегарні” — Донбасу — аптеками, санітарними крамницями й аптечними пунктами. Було, зокрема, обстежено 4 аптеки Макіївського району, 2 — Артемівського, 1 — Горлівського, 1 — Єнакіївського, 2 — Сталінського, а також контору облаптеоуправління та 2 міжраймедбази (у м. Сталіно й Артемівську). Результати виявилися невтішними. Аптеки не мали стабільного асортименту медикаментів, предметів догляду за хворими й особистої гігієни, тому буденним явищем стали відмови покупцям у найнеобхідніших видах товарів. У жодній з перевіреніх 10 аптек не виявилось у продажу гематогену, зубних щіток, термометрів, соди, марлі тощо. В обмежених кількостях відпускалися пірамідон (1-2 порошки), вата (не більше 20 г в одні руки). Зовнішнє оформлення ліків було надзвичайно низьким, невибагливим. Навіть бракувало посуду для відпуску медикаментів населенню.

За результатами перевірки комісія склала акт й надіслала його до РНК та НКОЗ УСРР. Факти, наведені у цьому документі, нарком охорони здоров’я України С.І.Канторович коротко підсумував таким чином: “Уму непостижимо, что делается в аптеках Донбасса!”. Водночас він змушений був визнати, що “просто жахливий” стан не лише у фармацевтичній мережі Донбасу, але й загалом по республіці².

На початку липня 1936 р. ЦК КП(б)У, заслухавши доповідь керівництва АПТУ, вщент розкритикував його діяльність, зазначивши: “Если в черниговских аптеках нет черники, а витрины полны дохлых мух, аптечные работники стоят в грязных халатах, а на ремонт аптеки хотят потратить не более-не менее как 3 месяца времени, инструкция Наркомздрава по поводу выписывания лекарств не выполняется и даже самостийно на месте отменяется, а рецепты сплошь и рядом пишутся неграмотно, с совершенно неразборчивой подписью и т.д., то это свидетельствует о том, что в аптечном деле совершенно неблагополучно”³.

Ухвала була традиційно — навести повний порядок у республіканській фармації і в найстисліші терміни. У першу чергу, НКОЗ УСРР і АПТУ повинні були добитися того, щоб приміщення аптек були зразковими з погляду санітарії, а їхні працівники вдягнені у чисті халати. Найвища партійна інстанція республіки — ЦК КП(б)У — цілком серйозно вважала, що саме до її компетенції належать питання такого рівня.

Втім, нічого дивного, адже навіть глава союзного уряду В.М.Молотов не гребував особисто давати подібні поради. Так, на 7-й сесії ВЦВК

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 2, арк. 85.

² Там само, арк. 180.

³ Там само.

він, зокрема, рекомендував активно вкорінювати на селі найпростіші ліки — якщо хочете, шляхом доброї радянської реклами”¹.

Характерно, що водночас на найвищому союзному та республіканському рівні зовсім не торкалися кардинальної проблеми виробництва і забезпечення аптечної мережі повноцінним асортиментом лікарських препаратів. Найпростіші ліки, зовнішній блик, чисті і випрасовані халасти працівників — ледь не основне, чого вимагали урядовці від аптек.

З виступів представників правлячої верхівки і постанов партії та уряду складалося враження, що населення з медикаментів потребувало хіба що вмісту колгоспної аптечки (настоянка йоду, нашатирний спирт, вазелін, аспірин, пірамідон, валеріанові краплі, вата, бинти, сода тощо). Ніби й не було в Україні хворих, вражених туберкульозом, серцевими, онкологічними та іншими тяжкими недугами², для лікування яких необхідно було б застосовувати новітні і складні фармацевтичні препарати. Навіть не згадувалося про будівництво і налагодження виробництва на території республіки підприємств хіміко-фармацевтичної промисловості, які мали б забезпечувати аптеки та лікувально-профілактичні заклади всіма необхідними ліками.

Товарообіг аптек УСРР у 1939 р., що досяг 415 млн. крб.³, лише на 21 % (тобто п’яту частину) забезпечувався продукцією хіміко-фармацевтичної промисловості республіки, гуртовий обсяг якої становив всього 88 млн. крб.⁴.

Наркомат охорони здоров’я УСРР постійно наполягав на тому, щоб аптечні установи самотужки здобували для себе товари: “Украинское аптечное управление должно проявить максимум активности в смысле возможно более полного обеспечения аптек Украины необходимыми медикаментами. Но наряду с этим необходимо развязать руки и областным аптечным управлением и отдельным аптекам, которые, в свою очередь, должны делать все от них зависящее, максимум возможного для того, чтобы получить необходимые медикаменты из всех источников, где эти медикаменты получить можно”⁵. Водночас зазначалися й ці “джерела” — знову-таки Москва і Ленінград, децентралізовані заготівлі на місцях, культивування лікарських рослин тощо.

10 липня 1936 р. ЦК КП(б)У ухвалив чергову постанову, що стосувалася аптечної справи, — про відкриття нових аптек. До кінця року АПТУ мало відкрити понад план 50 аптек у містах та 8 — у районних центрах. Директивно-командне волевиявлення, як і завжди, не було обтяжене реальними підрахунками потрібних для цього коштів, нових приміщень, фармацевтичних кадрів, медикаментів тощо. Не дивно, що через три місяці після вищезгаданої постанови відкрилося лише 7 аптек (у Києві — 3, Харкові — 1 та по одній — у райцентрах Синявці, Містки, Володарськ).

Х.М.Шевелєва, яка в той час очолювала Київське міське аптечноуправлення, пригадувала: “За рішенням Уряду УСРР у 1936-38 рр. було створено в Україні велику кількість аптек, які не могли бути відразу ж забезпечені достатньою кількістю кадрів. У самому лише місті Києві за п’ять місяців 1936 р. було відкрило на додачу до 27-ми, котрі існували, додатково 33 аптеки”⁶.

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 2, арк. 23 зв.

² Наприклад, лише від туберкульозу в УСРР у 1937-1940 рр. щорічно помирало близько 100 тис. осіб (ЕУ. Словникова частина. — Т. 6. — С. 2290).

³ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 7, арк. 15.

⁴ ЕУ. Словникова частина. — Т. 1. — С. 55.

⁵ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 2, арк. 180 зв.

⁶ ЦДАГО України, ф. 263, оп. 1, спр. 41918, т. 2, арк. 75.

Всупереч тому, що життя підтверджувало низьку ефективність командних методів розв'язання народногосподарських проблем, владні структури продовжували й надалі прямувати шляхом жорсткої централізації та директивного управління. 16 листопада 1937 р. РНК СРСР видала постанову № 2039 “Про заходи щодо розширення й поліпшення торгівлі медикаментами та іншими аптекарськими товарами”, якою зобов'язувала Наркомат охорони здоров'я СРСР до кінця 1937 р. відкрити додатково до плану 372 аптеки в сільській місцевості, 13 магазинів санітарії та гігієни і 401 аптечний кіоск, у т. ч. в Україні — 50 аптек, 5 крамниць і 100 кіосків. Крім того, віднині урядово дозволялося торгувати ліками не лише аптечним закладам, але і торговельним підприємствам системи Наркомату внутрішньої торгівлі СРСР — у містах і Центроспілки — у сільській місцевості.

Отже, цим самим заперечувалася постанова дворічної давності — від 2 липня 1935 р., якою заборонялася торгівля медикаментами поза фармацевтичною мережею. Відтепер готовими і розфасованими ліками можна було торгувати у будь-якій крамниці, озброївшись посібником — довідником для працівників прилавка, якого ще тільки мав розробити НКОЗ СРСР.

У Києві 4 грудня 1937 р. була видана постанова РНК УСРР № 1664, котра дублювала назув і зміст своєї московської попередниці. Очевидно, в розпалі “великого терору” урядовці особливо не замислювалися, яким чином за такий короткий термін (півтора місяці) можна збудувати приміщення для 50 аптек, навіть маючи для цього відповідні кошти (постанова зобов'язувала АПТУ використати на будівництво 2 млн. 925 тис. крб. з прибутків аптекоуправлінь¹).

Упродовж 1936 р. в Україні було відкрито 122 аптеки, 1937 р. — 81². За період 1931–1939 рр. кількість аптек збільшилася з 1115 до 1891, аптечних складів — з 27 до 34. На 1 грудня 1939 р. в республіці працювало 4450 аптечних пунктів.

Водночас треба зауважити, що розгортання мережі аптек провадилося без достатнього врахування потреби в них у промислових містах деяких регіонів, особливо Донбасу.

Якщо у Києві в 1939 р. кожна аптека обслуговувала пересічно 14 тис. мешканців, у Харкові — 15, Дніпропетровську — 18 тис., то в таких містах, як Краматорськ, Серго, на аптеку припадало по 68 тис. чол.³. До того ж спостерігалася тенденція до постійного зростання обсягів роботи аптек. Так, якщо у 1926 р. республіканською фармацевтичною мережею було відпущеного товарів на 11,1 млн. крб., то в 1940 р. — на 484,2 млн. крб.⁴. Динаміка зростання рецептури була такою: 1925 р. — 12 млн., 1934 р. — 28,9 млн., 1935 р. — 29,6 млн., 1938 р. — 48,7 млн., 1939 р. — 66 млн., 1940 — 67,8 млн.⁵.

Таким чином, кількість медикаментів відпущених аптеками, за рецептами лікарів, в окреслений період збільшилася у понад 5,5 разу. Це пояснюється не стільки поліпшенням добробуту населення, скільки надзвичайно високим рівнем захворюваності. На стані здоров'я людей позначалися низькі життєві стандарти, що склалися в радянські часи (недостатнє харчування, погані житлові умови, надмірна низькооплачувана праця тощо). З великими труднощами було подолано епі-

¹ Губський І.М. Аптечна справа в УРСР. —К., 1964. — С. 54.

² ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 4, арк. 46.

³ Там само, спр. 7, арк. 47.

⁴ Там само, спр. 1371, арк. 25.

⁵ Підраховано автором за: ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1, арк. 50 зв.; спр. 4, арк. 46; спр. 1371, арк. 25.

демії, натомість виразно не зменшувалась кількість захворювань, спричинених соціально-побутовими обставинами.

Як уже згадувалось, у середині 30-х років було скасовано безкоштовну видачу ліків для домашнього лікування (у лікарнях повністю зберігалося безкоштовне медикаментозне обслуговування), і враховуючи, що реальна заробітна плата робітників у 1938 р. становила в середньому 11,72 крб.¹ на місяць, а селяни ж взагалі майже не одержували грошей за працю у колгоспах, навіть, здавалося б, копійчана вартість рецепта (блізько 1,5 крб.) непосильним тягарем лягала на плечі недужих.

Врешті, з кожним роком зростаючі обсяги виконуваної роботи аж ніяк не змогли забезпечити для АПТУ гідного місця серед передових відомств. Як і в середині 30-х років, у 1939 р. характеристики діяльності аптечної системи були невтішними: план товарообігу виконаний на 98 %, за кількістю рецептури — на 91,8 %, по виробничих підприємствах — на 69 %, по контрольно-аналітичних лабораторіях — на 92 %, у т. ч. у сільській місцевості — на 66 %².

Серйозні претензії висувалися й щодо якості роботи фармацевтів. Переїрки показали, що працівники аптек порушують встановлені Наркоматом охорони здоров'я правила відпуску ліків, недостатньо критично ставляться до рецептів (за оцінкою керівника НКОЗ, “сплощь и рядом выписанных неграмотно, с совершенно неразборчивой подписью”), а іноді виявляють цілковитий брак професіоналізму. Зовнішній вигляд аптек теж не відповідав поставленим вимогам по перетворенню їх у “культурні радянські установи”. Надзвичайно кволо велася робота щодо впровадження нових лікувальних засобів і раціональних лікарських форм, зокрема таблеток.

Керівники держави й системи охорони здоров'я постійно наголошували, що “наша радянська аптека різко відрізняється від дореволюційної”³: Урядово вимагалося не тільки якісно і швидко виготовляти і продавати ліки, але й надавати долікарську допомогу, провадити саносвітню роботу. Фармацевти повинні були “следить в оба за тем, как вписываются врачами лекарства”⁴, а “паралельно” рекламиувати нові надходження, використовуючи для цього аптекарські вітрини, шпалти місцевої періодичної преси, трибуни медичних нарад тощо.

Відтак коло обов'язків аптечних працівників розширявалося, вони, так би мовити, оволодівали “суміжними спеціальностями”. До цього слід додати, що рецептура не тільки збільшилась, але і значно ускладнилася внаслідок застосування нових препаратів та лікарських форм. Виконання зрослих завдань потребувало і відповідного кадрового забезпечення.

Після виходу постанови РНК УСРР від 12 липня 1930 р. “Про реорганізацію вузів і втузів і передачу їх у відання відповідних наркоматів” відбулася реорганізація вищої школи за галузевою ознакою, внаслідок чого вузи фармацевтичного профілю (інститути і технікуми) було підпорядковано Управлінню медичними навчальними закладами Наркомату охорони здоров'я УСРР⁵. Як і раніше, керівництво НКОЗ та Аптекоуправління України дотримувалося думки, що фармацевтична галузь потребує насамперед спеціалістів з вищою освітою.

Однак темпи підготовки фармацевтів у вузах республіки значно відставали від потреби, що стрімко зростала внаслідок директивного розгортання аптечної мережі. Щоб полегшити скрутну ситуацію з кад-

¹ ЕУ. Загальна частина. — Т. 2. — С. 554.

² ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 7, арк. 47.

³ Там само, спр. 1, арк. 50 зв.

⁴ Там само, спр. 2, арк. 180.

⁵ Вища школа Української РСР за 50 років; У 2-х ч. (1917-1967 pp.). — Ч. 1. — С. 146, 171.

рами як у фармацевтичній галузі, так і загалом у медицині, НКОЗ УСРР за вказівкою з Москви пішов на запровадження заочної форми підготовки лікарів та фармацевтів. У 1931 р. у Харкові відкрився Всеукраїнський інститут заочної медичної освіти (ВІЗМО), котрий складався з медичного, стоматологічного та фармацевтичного інститутів, до яких набрали відповідно 3100, 2300 і 2100 студентів. Завдяки цьому кадрова проблема у кількісному відношенні дещо полегшилася, проте невдовзі з'ясувалося, що підготовлені заочними вузами медики мають надзвичайно низький рівень знань і не відповідають професійним вимогам. Так, зокрема, фармацевти — представники старшої генерації — доволі відверто висловлювались стосовно того, що “будь-яке заочне навчання не рівноцінне навчанню у стаціонарних інститутах”¹.

З огляду на це НКОЗ УСРР 28 липня 1934 р. був змущений припинити діяльність ВІЗМО, а його студентів перевести на вечірні відділення медичних вузів.

Фармацевтичні вузи з денною і вечірньою формами навчання впродовж 30-х років також зазнавали постійних реорганізацій і трансформацій. Постановою ЦК ВКП(б) від 1 червня 1931 р. “Про медичні кадри” встановлювався трирічний термін навчання для одержання фармацевтичної освіти. Наприкінці десятиріччя фахівців для аптечної мережі України готували три вузи — Харківський, Дніпропетровський та Одеський фармацевтичні інститути. З приєднанням західноукраїнських теренів восени 1939 р. розпочав роботу і фармацевтичний факультет Львівського медичного інституту, котрий до червня 1941 р. встиг підготувати 100 провізорів. Із загальної чисельності студентів медичних вузів на той час фах фармацевта здобували 8,5 % — 1882 особи.

Намагаючись вирішити наболілу кадрову проблему, Аптекоуправління України було змушене поступитися власними принципами і розпочати підготовку провізорів та помічників провізорів шляхом аптекарського учнівства на базі створеного у 1933 р. у Харкові Інституту підготовки і перепідготовки фармацевтичних кадрів (ІППФ)². У 1935 р. при ІППФ створено сектор підготовки середніх фармацевтичних кадрів з чотирирічним терміном навчання³. Але в 1940 р. ІППФ було вилучено з системи АПТУ, реорганізовано в Інститут удосконалення провізорів і передано у відання Управління навчальними закладами НКОЗ УРСР.

З 1936 р. на підставі постанови РНК СРСР від 8 вересня того ж року було відновлено учнівство в аптеках для підготовки фахівців середньої ланки. Тоді ж до аптек в Україні набрали 1500 учнів, згодом ще 700... У 1937 р. аптечній системі республіки бракувало 2990 фахівців, вакансії 1000 з яких мали поповнити випускники вузів та ІППФ. Розрив у 1990 осіб планувалося компенсувати учнями, а також запровадженням сумісництва для працівників аптечних пунктів. У 1936-1937 рр. у республіці було організовано п'ять фармацевтичних шкіл.

9-11 квітня 1938 р. АПТУ провело нараду з кадрових питань, яка констатувала, що в аптечній мережі зберігається напружене становище із забезпеченням фахівцями, особливо середньої кваліфікації.

У наступному, 1939 р. в аптеках України працювало 7515 фармацевтів, серед яких українці становили 31,4 % (2443 чол.), росіяни — 9,8 % (763), євреї — 55,4 % (4309 чол.)⁴. Пересічно кожна аптека була за-

¹ ЦДАГО України, ф. 263, оп. 1, спр. 41913, т. 1, арк. 57.

² Губський І.М. Аптечна справа в УРСР. — К., 1964. — С. 56.

³ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 4, арк. 46.

⁴ Касьянов Г.В. Українська інтелігенція 1920-30-х рр.: соціальний портрет та історична доля. — К.: Едмонтон, 1992. — С. 168.

безпечена кваліфікованим персоналом з трьох осіб. На кінець 1940 р. в аптечній мережі республіки працювала 20751 особа, в т. ч. 8351 фармацевт (4172 провізори та 4179 помічників провізора). Кожний працівник аптеки в середньому мав обслуговувати 3458 мешканців (по СРСР аналогічний показник становив — один аптечний працівник на 4888 громадян)¹.

Проте суть кадрової проблеми полягала не стільки у її кількісних показниках, як у загальному настрої аптечних працівників та ставленні їх до своїх обов'язків. Нарком охорони здоров'я С.І.Канторович свого часу наголошував, що “кадри — найвужче місце у нашій роботі і, водночас, вирішальна ланка в ній”².

Було зрозуміло, що багато хиб у роботі фармацевтичної мережі спричинялося пасивністю її працівників. Зосередження охорони здоров'я і аптечної справи цілковито в руках держави, жорстка централізація керівництва і застосування авторитарних методів управління, низька оплата праці тощо витіснили з галузі приватну ініціативу, породивши натомість байдужість, апатію, безвідповідальність, розхлябаність. Не лише рядові фармацевти, але й керівники аптек призвичайлись чекати, доки ім АПТУ в централізованому порядку надішле чорниці, малину, лікарські трави, п'явки, жири, які легко можна було б заготовити на місці у будь-якій кількості. І, звичайно, не тільки внаслідок фінансових проблем аптеки мали назагал занедбаний вигляд, а їх працівники носили брудні халати...

Щоб спонукати своїх підлеглих до активної праці, керівництво застосовувало набір традиційних методів: командування, погрози, залякування, звільнення з посади, притягнення до кримінальної відповідальності тощо. На всіх нарадах аптечних працівників лунали заклики до боротьби з бюрократизмом, за розгортання самокритики, ініціативи, громадської самодіяльності, раціонального використання часу і коштів, матеріальних цінностей.

Як і в інших галузях народного господарства СРСР, після 1935 р. в аптечній справі розпочалося впровадження стахановських методів праці, а по суті — безоплатне підвищення виробничих норм, що доводило працю фармацевтів до крайніх меж інтенсивності. Всупереч твердженням офіційної радянської пропаганди про добровільний характер так званого стахановського руху, документи свідчать натомість, що в аптечній справі (як і в інших галузях) він нав'язувався “згорі” — шляхом організації нарад, зльотів, директивного підвищення планових завдань і нормативів.

Як і будь-яка інша галузь, фармація також мала власного Стаханова в особі робітниці 2-ї Московської фабрики ліків Голишевої, “передові методи” якої силоміць впроваджувалися і в Україні. Аптеки мусили в обов'язковому порядку звітуватися про це. Відтак у 1939 р. число аптек, де застосовувалися “методи товаришки Голишевої”, сягнуло цифри 145, проте зауважувалося, що до новаторських методів вдається ще занадто мало провізорів та асистентів. У 1940 р. кількість стахановців-фармацевтів у республіці зросла до 2000 осіб. Однаке керівництво АПТУ нарікало, що і цієї кількості працівників, охоплених соціалістичним змаганням, все ще недостатньо і передові методи впроваджуються занадто повільно³.

Було винайдено й інші способи вирішення кадрової проблеми, зокрема, шляхом прикріплення до місця праці випускників фармацевтичних вузів. Працівники аптек, які без дозволу керівництва залишали роботу, оголошувалися дезертирами. Про них обіжниками АПТУ по-

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 1371, арк. 26.

² Там само, спр. 1, арк. 49.

³ Там само, спр. 7, арк. 17, 65.

відомлялося кожній аптечній установі. Брати на роботу таких “дезертирів” категорично заборонялося¹.

Широко практикувалося кримінальне покарання за спізнення на роботу, дрібне недбалство або інші службові порушення. Так, наприклад, 20 січня 1935 р. за арт. 97 і 104-1 Кримінального кодексу УСРР було засуджено до двох років ув'язнення завідуючого аптекою м. Смотрича М. П. Клейнермана, який, “являючись фахівцем-фармацевтом, готовав недоброкісні ліки”, не додержувався правил обліку медикаментів, а також припустився перевитрати деяких ліків та інших порушень. Крім позбавлення волі, М. П. Клейнермана було оштрафовано на фантастичну, як на той час, суму — 3386 крб. і стягнено з нього судове мито — 202 крб.

Завідуючий крамницею санітарії та гігієни в с. Комсомольське Київської області А. Затуловський постраждав не менше на тій підставі, що, як свідчать матеріали судової справи, привласнив... 36 крб. 60 коп., реалізувавши невелику партію презервативів вартістю 18 коп. по завищенні ціні — 30 коп. Його засудили до трьох років позбавлення волі з одночасним стягненням 1857 крб. штрафу та 50 крб. судових витрат.

Завідуючого аптекою с. Рог Фронт Г. А. Коваленка 15 серпня 1936 р. засудили до півторарічного ув'язнення за “навмисне неправильне виготовлення розчинів для внутрівенных впорскувань без попередніх фільтрувань та стерилізації розчинів...”.

Подібні покарання стали типовим явищем і характерною прикметою того часу, набравши загрозливо великих розмірів. Влітку 1936 р. влада, що інспірювала і заохочувала карне переслідування за найменші службові провини, зробила чергову спробу відсторонитися й обілити себе, оприлюднивши постанову Комісії радянського контролю при РНК СРСР “Про розгляд скарг трудящих”. Від радянських та господарських організацій відтепер уже вимагалося “уважне та вдумливе” ставлення до кожного громадянина, а також заборонялося “припускати огульної репресії та стягнення за мотивами суто формальними”².

На виконання цієї постанови 4 липня 1936 р. з’явився обіжник АПТУ, який наказував керівникам фармацевтичної мережі: “Припинити звільнення і відмовлення в прийомі на роботу... з таких мотивів як соціальне походження, судимість у минулому, засудження батьків чи родичів тощо, оскільки це не передбачено спеціальними законами”. Директор республіканського Аптечоуправління С. І. Пельц пропонував підлеглим керівникам “особливо нестерпними вважати факти передачі судово-прокурорським органам справ про службові провини, які не мають ніяких ознак кримінального злочину”³.

Особливу пікантність цим нагадуванням про потребу додержуватися норм законів надає та обставина, що оприлюднені вони були у переддень розгортання масових сталінських репресій, які не обминули і фармацевтичної галузі України...

Надійшла до редакції 09.07.98.

М.Л. Сятина

ФАРМАЦИЯ В СОВЕТСКОЙ УКРАИНЕ 30-Х ГОДОВ

Проанализировано состояние аптечного дела в Украине в 30-х годах в период “развернутого наступления социализма”.

¹ ЦДАВО України, ф. 4716, оп. 1, спр. 2, арк. 52, 111.

² Там само, арк. 185.

³ Там само, арк. 185 зв.

PHARMACY BUSINESS IN UKRAINE OF INTENSIVE SOCIALIST SYSTEM EXPANSION PERIOD

SUMMARY

This article presents some information on pharmacy business state in Ukraine in 1930-s the period in Ukraine of which is known as "intensive expansion of socialist system".

УДК 615.412.5

Л.П. ЧУМАК, провізор, Р.С. КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф.

НАУКОВО-ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД ТЕХНОЛОГІЇ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

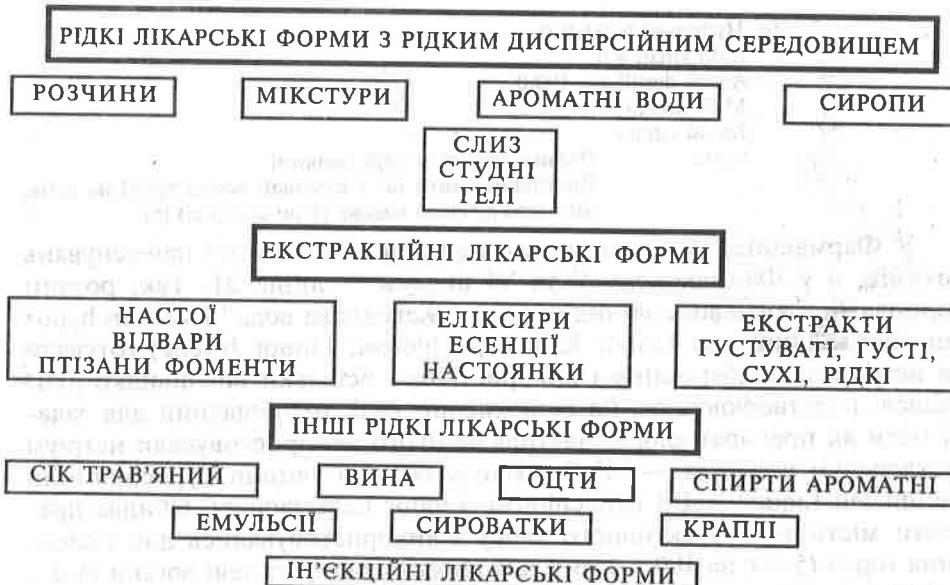
Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

ПОВІДОМЛЕННЯ І

Рідкі лікарські форми: водні настої з лікарських рослин, спиртові настоянки, вина, оцти, меди — здавна відомі в народній традиційно побутовій культурі українців завдяки багатству рослинного світу і великому доробку народних цілителів давнини [1].

Старовинна фармацевтична технологія залишила нам у спадок великий арсенал рідких лікарських форм [6]. Так, наприклад, на Волині та Рівненщині при шлункових захворюваннях "на завій" вживали як внутрішне водний розчин солі (натрію хлориду), на Східному Поділлі його застосовували як зовнішнє при кровотечах з носа та горла. Широко відомі в народі "роп'яні купелі" з солі та соди з домішкою рослинних відварів, які використовувались в Закарпатті та Полтавщині. З давніх давен популярні в народній медицині українців і природні мінеральні джерела як розчини мінеральних солей [2]. Номенклатуру рідких лікарських форм у XVIII-XIX ст. наведено на схемі.

Рідкі лікарські форми у XVIII-XIX ст.



У науковій медичні виготовлення рідких лікарських форм розглядалось як фізико-хімічна операція, в результаті якої кінцевий продукт мав інші властивості, ніж взяті речовини. Спочатку вважалося, що хімічна реакція може і не відбутися. Згодом звернули увагу на те, що ступінь розчинності лікарських речовин в різних розчинниках має практичне значення при виготовленні ліків, адже відповідно до медичних призначень доводилося виготовляти різноманітні рідкі лікарські форми на основі відповідного розчинника — води, спирту або іншої речовини [8, 14].

Згідно з літературними джерелами рідкі лікарські форми представлени різними розчинами, мікстурами, ароматними водами, сиропами. До групи рідких лікарських форм також належать слизи, студні, екстракційні лікарські форми тощо.

Технологія рідких лікарських форм в аптечній практиці мала свої особливості внаслідок їх індивідуальної дії на кожного пацієнта. Нижче зупинимося на історичних аспектах технології лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем.

РОЗЧИНІ (SOLUTIONES). Розчини готували методом розчинення твердих речовин у воді, спирті або іншому розчиннику залежно від призначення або змішуванням кількох рідких речовин. Вживали їх завжди свіжими, але за Фармакопею IV видання 1891 р. вже вимагалось, як правило, мати в аптекі розчини міцнішої концентрації для їх подальшого розчинення для відпуску пацієнту згідно з рецептот. До таких розчинів можна віднести популярні у XVIII-XIX ст. Acidum muriaticum dilutum, Tinctura iodi, Liquor Kalii acetici. Особливо широко це почало практикуватися з винайденням бюреткової системи (1912 р.).

Як приклад наводимо популярні у XVIII-XIX ст. прописи антисептичних водних розчинів:

Rp: Kali hypermanganici 0,3
Solve in (розчинити у)
Aqua destillatae 100,0
Da. Signa. Для втягування при вдиханні носом
і для полоскання горла. При нежиті [9].

Аптекарям Глауберу і Шеєлє калію гіперманганат був відомий ще у XVIII ст., але як лікувальний антисептичний препарат він здобув визнання лише у XIX ст. [3].

Rp: Hydrargiri bijodati 0,1
Kalii jodati 8,0
Aqua destillatae 190,0
M.F. Solutio.
Da ad vitram
Signa. Розчин дати в темній склянці
Внутрішнє, пiti по 1 столовій ложці тричі на день,
запивати лужною водою. (При сифілісі) [6].

У Фармакопеї IV видання вже наведено близько 60 найменувань розчинів, а у Фармакопеях V та VI видань — лише 21. Так, розчин хлорноватистокалієвої солі під назвою “Жевеллова вода” (Kalium hypochlorosum solutum, seu Liquor Kalii hypochlorosi, Liquor Jevelle) готували для нетривалого зберігання і використання, оскільки він швидко руйнувався, перетворюючись, на вуглевислий калі, непридатний для заданої мети як препарат хлору. Частіше за нього використовували натріум гіпохлорозум солютум — “Лаборракову воду” (Natrium hypochlorosum solutum seu Liquor Natrii hypochlorosi, Liquor Labarraquea). Обидва препарати містили 1 % активного хлору і використовувались для полоскання горла (5-8 г на 100 г води), для впорскувань у статеві органи (1-2 г на 100 г води), для перев'язування ран, іноді внутрішньо по 5-10

крапель з водою кілька разів на день при тифі, лихоманці [5]. І Жевеллову і Лабарракову воду у Фармакопеї VI видання було замінено на інші, більш ефективні препарати [11].

Міндерера розчин або Міндерера спирт (*Ammonium aceticum solutum Spiritus seu Liquor Mindereri*) — препарат вуглеамічної солі, введений до фармакопеї завдяки антисептичній дії. Цю назву йому дав дослідник лейб-медик німецького імператора у 1621 р. Суміш амонію карбонату з оцтом розчиняли при температурі кипіння і за кілька хвилин нейтралізували до слабокислої реакції. Після охолодження суміш розчиняли водою до pH 1,032—1,034. Застосовували зовнішньо як компреси і полоскання, а внутрішньо як потогінний засіб. Фармакопею VI видання вона вже не розглядалася [5, 11].

Розчин сірки в льняній і терпентиновій оліях готували при нагріванні та помішуванні в глиняному посуді. Розчин містив 14 % сірки і являв собою густувату прозору червоного кольору рідину, яка відпускалась під назвою “Гарлемський бальзам” (*Oleum Lini terebinthinatum, Oleum Harlemense, Balsam Sulfuris Rulandi seu Balsam Sulfuris terebinthinatum*) [5, 6, 11]. Ця олійна рідина вживалась як панацея ще в народній медицині українців (по 5—15 крапель з молоком або бульйоном). В аптеках “Гарлемський бальзам” виготовляли як фармакопейний препарат і відпускали у желатинових капсулах. Призначали при “кам’яній хворобі” і зовнішньо при різних виразках для змащування та при перев’язках. Пізніше він вийшов з номенклатури і був замінений іншими препаратами [5].

Розвиток хірургії, акушерства, дерматології, поширення інфекційних захворювань, наукові відкриття в мікробіології та інших галузях медицини вимагали відповідних ліків, що стимулювало розвиток хіміко-фармацевтичної технології [4].

Для задоволення потреб асептики, яка у зв’язку з успіхами у хірургії ставала дедалі необхіднішою, вже Фармакопея III видання пропонувала для перев’язок та компресів карболову кислоту рідку (*Acidum Carbolicum liquaefactum, Phenylum seu Phenolum liquaefactum seu liquidum*), яку виготовляли методом розчинення чистої кристалічної карболової кислоти (100 частин) у воді (10 частин) [5]. Подальшим розчиненням цього розчину у воді у співвідношенні (1:45) одержували розчин карболової кислоти — карболову або фенольну воду 2 % (*Agua carbolisata seu phenilata, Solutio phenoli 2 %*) для обробки рук хірурга та ран пацієнта [6]. Проте це були токсичні засоби.

Як нефармакопейні виготовлялися крезолові препарати з мильними водними розчинами, відомі під назвою *Agua cresolica 10 %* [6, 12].

Менш токсичними виявилися препарати розчинів креозоту (*Agua creosotii*), які готували в аптекі, починаючи з середини XIX ст., коли їх було винайдено і встановлено антисептичні, знеболюючі та протизапальні властивості. Однопроцентний розчин креозоту у воді знаходив своє застосування зовнішньо і навіть внутрішньо з розрахунку 0,125 як вища разова доза [6].

На початку XIX ст. у практику аптек увійшли такі патентовані препарати, як 30 % пергідроль та 35 % “Формол”. З пергідролю в аптеках виготовляли 3 % перекис водню для обробки ран та зупинення крові. Як приклад нижче наводимо пропис розчину перекису водню, який широко використовувався у XIX ст. і зберігся до наших днів.

Rp: Solutionis hydrogenii peroxydati dilutae
Spiritus Vini 95 % aa 10,0
M.D.S. По 10 крапель у вухо 2 рази на день.

Для приготування розчину змішували 3 % розчин перекису водню з зазначену кількістю 95 % спирту [6].

Розчин перекису водню замінив такий кровоспинний та дезінфікуючий препарат, як розчин півторахлорного заліза 1 %, за Фармакопеєю IV видання ще офіциальний. А “Формол”, відомий нам як формалін та формальдегід, у вигляді водних розчинів призначали для перев'язок карцином, уражень стопи, для обробки геніталій тощо. Його спиртові розчини використовували для дезінфекції та консервації живих тканин [5, 6].

Офіциальний препарат розчин субацетату свинцю (*Aqua Plumbi subacetici*) відомий ще у XVIII ст. Для медичного призначення його запропонував Гулярд у вигляді свинцевої води (*Aquaee Plumbi Goulardi 1:50 cum Spiritus Vini 70 % 4,0*), яку застосовували як 2 % розчин субацетату свинцю з додаванням 8,0 70 % спирту для лікування ран, опіків, ударів, впорскувань при бленореї та у багатьох інших випадках. У Фармакопеї VI видання “Гулярдівська вода” вже не розглядалася, а натомість було впроваджено *Aqua Plumbica seu Saturnini* — також 2 % розчин, але без спирту [5, 6, 11].

З оцтосвинцевої солі і галунів виготовляли суміш для бальзамування. Виявилося, що утворена оцтовоалюмінієва сіль мала антисептичні властивості і застосовувалась у вигляді розчину Бурова (*Liquoris Aluminii subaceticici seu Burovi*) з 1857 р. Як розчин 1:5 — 20 води ця сіль увійшла до арсеналу антисептичних і дезінфікуючих засобів, які використовувались для перев'язок ран та при трипері (1:30 води), потінні ніг, захворюванні горла тощо. В наш час цей препарат ще досить відомий як 8 % рідина Бурова [5, 6, 11, 13, 15].

Підсумовуючи відомості про розчини як про лікарську форму в історичному аспекті, можна зазначити, що за хімічним складом розчинника вони були водні та неводні (спиртові, глицеринові, олійні). Щодо розчинності, то аптекарі керувалися емпіричним методом: подібне розчиняли подібним. Розчинник з сильно полярним характером молекул (вода) розчиняв речовини з молекулами полярного, іонного типів і не розчиняв речовини з неполярними молекулами [7, 8].

Розчини вважали дуже близькими до хімічних сполук і поділяли на ненасичені, насилені, перенасичені. Найчастіше в аптечній практиці готували ненасичені розчини як більш стійкі. Крім розчинів твердих і рідких лікарських засобів, готували також розчини деяких газів, наприклад, аміаку, формальдегіду. Їх концентровані розчини в міру потреби розводили водою або іншим розчинником до зазначеної в рецепті концентрації [5, 6, 8, 13].

Розчини в аптечній практиці готували різними методами, залежно від чого застосовували:

- вагову концентрацію, коли лікарський засіб і розчинник брали у вагових кількостях;
- вагооб'ємну концентрацію, при якій лікарський засіб брали за вагою, а розчинник — за об'ємом до одержання потрібного об'єму розчину в мл;
- об'ємну концентрацію, коли лікарський засіб і розчинник брали за об'ємом.

У рецептах концентрацію розчинів позначали: одиницями дії речовини в прописаній кількості розчинника; кількістю лікарського засобу до загальної ваги розчину з прийменником “ad”; у процентних відношеннях, ступенях роздедення лікарського засобу (1:1000); відношенням кількості лікарського засобу до загальної кількості одержаного розчину (20:200; 20,0:200,0; 20,0—200,0) [9, 10].

У технології розчинів застосовували операції відважування, розчинення, фільтрування, оформлення для відпуску за всіма правилами аптекарського мистецтва. Розчини готували як для зовнішнього, так і для внутрішнього призначення, згідно з чим робилися всі позначення на сигнатурі [3, 6].

Нині розчини, які розглядаються як гомогенні суміші двох або більше речовин, де всі компоненти перебувають у молекулярно-дисперсному стані і розподілені в об'ємі розчину у вигляді іонів, молекул, атомів, є однією з найпоширеніших лікарських форм. Вони зберігають у своїй технології стародавні фармацевтичні традиції, удосконалені відповідно до вимог сучасної науки [8].

МІКСТУРИ (MIXSTURAE). Це рідка лікарська форма як для внутрішнього, так і для зовнішнього призначення, дозована ложками або краплями. Наприклад, у Фармакопії IV видання наводиться “Галлерів еліксир” (*Mixtura sulfurica acida, Elixirium acidi Halleri*) — суміш спирту з сірчаною кислотою, що призначали внутрішньо краплями як в'яжуче та кровоспинне і зовнішньо, як антисептичне для полоскання горла, змащування ран тощо. Як приклад можна навести і *Mixtura oleoso-balsamica, seu Balsami Vitae Hoffmanni* — спиртовий розчин кількох ефірних олій з перувіанським бальзамом, який був популярним предметом ручного продажу і призначався внутрішньо. З 25,0 на 100,0 води готували розчин для ванн, які призначали послабленім хворим для натирання тіла тощо. Внутрішньо його вживали як загальнозміцнююче по 10—20 крапель [5, 6, 11].

Третя фармакопейна мікстура — *Mixtura vulneraria acida, seu Aqua vulneraria acida, seu sclopetaria Thedenii* — кисла примочка для ран, яку виготовляли за рецептром:

Rp: Aceti 6,0
Spiritus Vini 70 % 3,0
Acidi sulfurici dilutae 1,0
Mellis depurati 2,0
Misce. Da. Signa. Для ран [6].

З Фармакопії V видання її було вилучено [11].

Мікстури для внутрішнього вживання широко прописувалися лікарями для виготовлення в аптеках. Такими мікстурами в кількості 100,0 або 200,0, розрахованими на 10 доз, як і тепер, лікували різноманітні захворювання. Фармацевтичні мануали, що додавалися до аптекарської такси, мали великий арсенал рецептів мікстур, який було накопичено досвідом лікарів різних держав [3, 6].

Мікстури готували методом розчинення у воді рідких, напіврідких або твердих лікарських речовин. Для поліпшення їх смаку додавали сиропи та слиз. До мікстур послаблюючого призначення використовували сиропи ревеню, олександрійського листа, крушини, манни, солодки, а також вишневий та малиновий. До в'яжучих мікстур використовували сиропи кори аурантії, коринки, м'яти. Для відхаркувальних мікстур перевагу віддавали сиропам іpekакуани, сенеги, солодки, алтею. В разі необхідності до мікстур додавали сиропи заліза окисного та йодиду. Як загальнозміцнююче застосовувались ще вина та мед. Запивали мікстури молоком, чаєм, фруктовим напоєм за вказівкою лікаря [6]. Наведені добавки виконували специфічну коригуючу та формуючу роль лікарської форми і сприяли її фізіологічній дії.

За фізико-хімічними властивостями це були опалесцентні та каламутні мікстури, а також мікстури-сусpenзії, емульсії. Такі лікарські форми готували на нетривалий час і при відпуску рекомендували збовтувати при використанні. Як приклад наводимо наступні прописи:

Rp: Ammonii chlorati
Succus Liquiritiae aa 5,0
Aquaee destillatae 190,0
M.Da ad vitram. Видати у склянці.
Signa. Вживати по 1 столовій ложці через 2 години
як відхаркувальне при сухому бронхіті [6].

Rp: Natrii phosphorici 20,0

Natrii sulfurici 10,0

Aquaee Floris Aurantii 120,0

Glycerini 50,0

M.F. Solutio.

Da ad vitrum. Видати у склянці.

Signa. Приймати по 2-3 ложки вранці при звичному запорі [6].

Такі мікстури, що мали приемний смак, вигляд, запах, називалися арабським словом “Юлепи” (Julep, Julapinum), що означало “розова вода”, “вода троянди”, і призначалися для внутрішнього вживання. Юлепи згідно з фармакопеєю елеганс являли собою розчин цукру в ароматній воді. Відомі фармакопейні Julapinum e camphora, Julapinum moschatum, Julapinum Salinum, які дійсно мали у своїй рецептурі воду троянди. З часом трояндову воду за згодою з пацієнтом почали замінювати на сироп з малини, вишні, тощо.

Rp: Moschi 0,15 cum Gummi Arabici 0,5

Sacchari albi 1,0

Conterendo misce cum Aquaee Rosae 30,0

Da. Signa. Юлеп мускатний, по чайній ложці тричі на день [6].

Прикладом мікстури для збовтування (Mixturae agitandae) може бути “Коммерфельдівська вода” з мануалу Російської аптекарської такси, яку призначали з косметичною метою.

Rp: Sulfuris praecipitatis 10,0

Spiritus saponatus 40,0

Misce. D.S. Після збовтування змащувати шкіру [6].

В аптечній рецептурі була поширенна і мікстура agitandae складу:

Rp: Sulfuris praecipitatis 1,0

Glycerini 5,0

Tere, deinde adde (розітри, після чого додай)

Spiritus camphorati 2,0

Spiritus Lavandulae

Aquaee Coloniensis aa 5,0

Aquaee destillatae q.s. ad 60,0

M.D.Signa. Після збовтування змащувати шкіру обличчя

перед віходом до сну [6].

Rp: Pulvis Corticis Quilajae 2,0

Sirupus Liqiritiae 100,0

Aquaee Foeniculi q.s. ad 200,0

M. Da ad vitram. Видати у склянці.

Signa. Збовтувати перед уживанням, пити

кожні 2 години по 1 столовій ложці.

При сухому бронхіальному катарі, енфіземі.

Cortex Quilajae, що входить до складу попереднього пропису — мильна кора з вічнозеленого дерева Quilaja Saponaria cim. Rosaceae, що росте в Чілі. З давніх давен рослина використовувалась для добування мильної кірки. До нашої місцевості потрапила лише наприкінці XIX ст., запропонована професором фармації Дерптського університету Р.Кобертом у відхаркувальні декокти 5:200,0 [6]. Нині не використовується.

Сатураційні мікстури (Mixturae Saturationes) являли собою водний розчин вуглевислої лужної солі з органічною кислотою. Ще у XVII ст. було помічено, що в такому сполученні йде обмінний хімічний процес, у результаті якого утворюється вуглевислота, здатна спіновати рідину, і що такі шипучі напої поліпшували смак багатьох ліків. Це і спричинило введення їх до фармацевтичної технології. Наприклад, для поліпшення смаку і кращого всмоктування у формі сатурацій почали виготовляти препарати наперстянки, морфію, йодистого та бромистого калію, солі літію [5, 6].

Розроблено було товстостінний посуд, так звані “лімонадні пляшки”, і рекомендувалось в рецепті: “Ad vitram siphoneum” з розрахунком, аби одноразова доза препарату вміщувалась в одній склянці шипучого напою. Як приклад наводимо рецепт “Ерленмейєрівського розчину” [5, 6].

Rp: Kalii bromati
Natrii bromati aa 2,0
Ammonii bromati 1,0
Aquaee destillatae q.s. ad 500,0
Satura cum acido carbonico pressione duorum atmosph.
Da ad vitram siphoneum. Наситити вуглекислим газом
під тиском, відпустити в сифонній
пляшці.
Signa. Пити винними склянками
(при епілепсії, хореї, клімактеричному
безсонні, психозі) [6].

Сатурації за Фармакопеєю IV видання вимагалося виготовляти нейтральної реакції, з чистої сировини, оскільки вони не фільтрувалися. Якщо лікар бажав отримати слабокислий або слаболужний розчин, то він мав дати про це вказівку: “ad saturationem paululum acidam”, “ad saturationem paululum alkalinam”. Кількісні показники лугів та кислот для їх взаємного насичення наводились у фармакопейній таблиці, якою фармацевти користувались у повсякденній технологічній практиці.

Для виготовлення сатурацій використовували соки свіжих плодів. У фармакопеї подавався навіть спосіб кількісного визначення кислоти, присутньої у свіжому соку плодів, який використовували для виготовлення сатурацій.

Для зручності виготовлення сатурацій було запропоновано спеціальні порошки [5, 6, 11, 13].

До винайдення сатураційних мікстур існували мікстури під назвою “потус”, “потіо” (Potio. Potus.). Ці мікстури були приемного смаку, фактично напої, морси вівсяні, ячмінні, перлові з додаванням лимонного соку, вина тощо. Російська фармакопея IV видання донесла до нас від ранніх часів лише два потіо: лимонад з магнезіальної солі як послаблююче (Potio Magnesii citrici aerophora) і “Ріверову мікстуру” (Potio Riverii), названу ім’ям доктора з м.Монпельє, який винайшов для своєї практики цю лікарську форму (1655 р.). Для екстемпорального приготування Potio Riverii cum Succo Citri parata 29,0 двовуглекислої солі насичували 240,0 свіжого соку лимона, додавали 240,0 води, щоб отримати 480,0 мікстури, — так пише коментар до Фармакопеї IV видання [5, 11].

Військова фармакопея (1866 р.) вміщує статтю про кисле потіо (Potio acidus vegetabilis) — фактично відвар ячмінної крупи (Decocci Hordei perlati), підсолоджений та підкислений бітартратом калію, який часто готували для підтримання здоров’я військових [12].

АРОМАТНІ ВОДИ (AQUAE AROMATICAЕ). З сивої давнини їх виготовляли як древні анти, так і східні народи. Стамбульські лікарі в XIII ст., прислужуючи царям, мали у своєму арсеналі лікувальні ароматні води. В українській народній медицині також широко використовували засоби з ароматичних рослин [2, 5].

Традиція виготовляти з ефіроолійних рослин ароматні води, ймовірно, запозичена з народно-побутових звичаїв. Наука розглядала ароматні води як розчин ефірних олій у воді. Відповідні лікарські рослини дистилювали парою з водою чи сумішшю води і спирту або ж ефірні олії безпосередньо розчиняли в гарячій воді (60-70 °C) при помішуванні. Охолоджений розчин фільтрували через зволожений фільтрувальний папір. Так готували м’ятну і розову води.

Мигдалеву, фенхелеву, коричну просту і спиртову та ін. води готували за допомогою перегонки. Фармакопеї IV, V, VI видань вимагали виготовлені зі свіжих рослин ароматні води зберігати більш тривалий час (дозволялося зберігати їх протягом року), тоді як ароматні води, виготовлені з сухої сировини, потрібно було готувати частіше [5, 11].

У XIX ст. до арсеналу ароматних вод входили і такі, як вода малини, бузини, липи (*Aqua Rubi Idaei*, *Aqua Sambuci*, *Aqua Tiliae*), що мали лише сліди летких складових компонентів. Такі води слід було готувати більш концентрованими, а при потребі розчиняти чистою водою [11].

Фармакопея IV видання нараховувала 13 медичних вод. До групи таких лікарських форм належали також води, які готували розчиненням певних речовин у воді. Пізніше їх стали розглядати як розчини *Aqua Plumbi*, *Aqua Plumbi Gouvardi* [11].

За Фармакопеєю VII видання аптечна технологія ароматних вод була такою: першу частину ефірної олії розтирали з 10 частинами тальку і належною кількістю води при температурі 60-70 °C. Суміш добре збовтували, залишали до охолодження і процідживали через фільтрувальний папір. Для виготовлення м'ятної води брали 1 частину м'ятної олії, 10 частин тальку, 2000 частин води, для виготовлення кропної води — 1 частину кропної олії, 10 частин тальку і 1500 частин води [11].

За сучасною фармакопеєю така методика замінена на первинну. Арсенал медичних вод обмежено п'ятьма найменуваннями, серед яких ароматні води фенхелю та коріандру, м'ята, мигдалева тощо (*Aqua Foeniculi*, *Coriandri*, *Menthae*, *Amygdalarum amararum*) [8].

Нижче наводимо як приклад пропис ароматної води:

Rp: Bismuthi subnitrici 4,0

Aquaee Foeniculi 200,0

Misce. Da in vitro. Дати у склянці.

Signa.

Перед вживанням збовтувати, вживати

по 1 столовій ложці 2 рази на день [6].

У даному випадку ароматна вода виконує роль рідкого середовища при приготуванні мікстури. Оскільки вісмуту субнітрат не розчиняється у воді, одержують мікстуру-суспензію.

З сучасної точки зору, ароматні води — це препарати, які мають у своєму складі ефірні олії, розчинені у воді або водно-спиртовому середовищі. Це прозорі або слабо опалесціючі рідини з запахом відповідних ефірних олій. Вони використовуються для підвищення всмоктування слизовою оболонкою шлунка лікарських речовин, тобто виконують певну функцію у процесі травлення [8], а також для виправлення запаху та смаку ліків.

З фізико-хімичної точки зору, ароматні води — це молекулярно-дисперсні системи в рідкому дисперсійному середовищі, емульсії типу олія у воді [8].

СЛИЗИ, СТУДНІ, ГЕЛІ (MUCILAGINES, GOELISII). Минулої доби і в наш час вони користуються визнанням (декокти алтею і льону). Але вже здавна прийнято було, як і нині, готувати слизи не відварюванням, а мацерацією холодною дистильованою водою. Для цього подрібнене коріння алтею (проскурняку) або цілі зерна льону заливали холодною дистильованою водою і залишали на півгодини без розмішування. Слизиста витяжка відокремлювалась від твердої частини без вижимання. У результаті витягався слиз.

Для одержання Decoctum Amyli його розчиняли у холодній воді, до розчину додавали киплячу воду і нагрівали до кипіння. Така технологія збереглася до наших днів. Але фармакопейними слизами були *Mucilago Salep*, *Mucilago Seminum Cydoniorum* (з плодів айви), *Mucilago*

Seminum Lini (з зерен льону), Mucilago Tragacanthae (слиз трагаканту), Mucilago Gummi arabici (слиз гуміарабіку).

Крім вищезазначених слизів їх готували також з рису (Amylum Ogyzae), ісландського моху (Carrageen), агар-агару, (Agar-Agar) і з багатих пектозою фруктів.

За Фармакопеєю VI видання слиз вилучали з плодів айви.

З тваринної сировини також готували студні, відомі під назвою желе (Goelisii). Сировиною для них були свинячі вуха (Auriculae suis), телячі ніжки (Pedes Tauri), оленячі роги (Cornu Cervi), клей з білуги (Colla Piscium, seu Ichthyocolla). Нині нам відома лише желатина (Gelatina alba). Як приклад наводимо рецепт желе з мануалу 1875 р.:

Rp: Decocti Althaea radicis 60,0
Camphorae 0,03
Gummi Arabici 0,6
Tincturae Opii crocatae Gtt. 2
Misce fiamt Goelisii Нехай буде зроблено гель.
Da. Signa. Пити по 1 чайній ложці 3 рази на день,
запиваючи водою [3].

Слизи призначали як охолоджуюче, освіжаюче, зміцнююче при тяжких захворюваннях. Іноді їх готували у великих кількостях, зберігаючи від псування у прохолодному місці. Це були однорідні прозорі, еластичної консистенції ліки, які при нагріванні перетворювалися на рідину. З тваринних та деяких рослинних речовин їх готували методом кип'ятіння сировини з водою.

На початку ХХ ст. офіцинальних студнів для внутрішнього вживання вже не було. За наших часів желатинові студні застосовуються для виготовлення мазей, свічок і внесені у Фармакопею X видання як допоміжна речовина для зазначених лікарських форм. Желатина, крім того, використовується для виготовлення 10 % колоїдного розчину інфузій як кровоспинний засіб.

Висновки

1. Проаналізовано в історичному аспекті розвиток такої лікарської форми, як розчини, що залежно від виду розчинника мали фармакопейну назву: води, мікстури (юлепи, потіо), еліксири, спирти, бальзами.

2. Наведено приклади рецептів, особливості технології, застосування, фізико-хімічну характеристику розчинів з історичної та сучасної точок зору.

- Богоявленський Н.А. Древнерусское врачевание в XI — XVII вв. — М.: Медгиз, 1960. — 325 с.
- Болтарович З.Е. Народная медицина украинцев. — К.: Наук. думка, 1990. — 231 с.; Народное лечение украинцев Карпат конца XIX — начала XX столетия. — К.: Наук. думка, 1990. — 118 с.
- Гагер Г.З. Руководство к медицинской и медико-химической практике / Под ред. А.В.Пеля. — СПб.: Изд. К.Л.Риккера, 1889. — Т. I. — 956 с.; 1892. — Т. II. — 800 с.; 1893. — Т. III. — 830 с.; 1893. — Т. IV. — 868 с.; 1895. — Т. V. — 628 с.
- Мейер-Штейнег Т., Зудгоф К. История медицины. — М.: Гос. изд-во, 1925. — 463 с.
- Калнинг И. Комментарий к четвертому изданию Российской фармакопеи. — М.: Типогр. Гаген Т.И., 1893. — Т. I. — 929 с.; Т. II. — 997 с.
- Коберт Р. Учение о прописывании лекарств. — СПб.: Из-во журн. "Современная Медицина и Гигиена", 1901. — 326 с.; Учение о назначении лекарств. — Одесса—Москва.; Изд-во журн. "Терапевт. обозрение", 1914. — 384 с.
- Ковалев С.Г. Технология лікових форм. — Х.: Держмедвидав, 1934. — 343 с.
- Муравьев А.И. Технология лекарственных форм. — М.: Медицина, 1988. — 480 с.
- Нейбург В.Э. Пособие для держащих экзамен по всем предметам на звание аптекарского помощника. — М., 1908. — 200 с.
- Півненко Г.П. Аптечна технологія ліків. — К.: Держмедвидав, 1962. — 446 с.
- Российская фармакопея IV. — СПб.: Изд-во Риккера, 1891. — 727 с.; РФ V. — СПб.: Изд-во Риккера, 1902. — 567 с.; РФ VI. — СПб.: Изд-во Риккера, 1910. — 590 с.
- Військова фармакопея. — СПб.: Тип. Якова Трея, 1866. — 683 с.
- Эвалд К.А. Руководство к общей и частной рецептуре. — СПб.: Изд-во Глав. воен. мед. упр., 1895. — 1171 с.

14. Фишер А.Г. Курс фармации. — Казань: Изд-во император. Казан. ун-та, 1914. — 786 с.
15. Фармакопея СССР VII. — М.: Изд-во Наркомздрава, 1925. — 706 с.; VIII. — М.: Медгиз, 1946. — 768 с.; IX. — 1961. — 911 с.; X. — 1968. — 1097 с.; XI. — 1987. Вып. I. — 334 с.; 1988. — Вып. II. — 358 с.
16. Київ. держ. міський арх.: — Ф. 1, оп. 2, спр. 1280.
17. Держ. арх. Київ. обл. — Ф. 13, оп. 1, спр. 1818, арк. 143.
18. Gvlielmi Seraphini Philosophi Ac Medici Tridienensis. — Apud Claram Iolitam de Ferrarijs. — 1594. — Р. 184.

Надійшла до редакції 05.08.98.

Л.П. Чумак, Р.С. Коритнюк

НАУЧНО-ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Сообщение I

Проанализировано в историческом аспекте развитие такой лекарственной формы, как растворы, которые в зависимости от растворителя имели фармакопейное название: воды, микстуры (юлепы, потио), эликсиры, спирты, бальзамы.

Приведены примеры рецептов, особенности технологии, применения, физико-химическая характеристика растворов с исторической и современной точек зрения.

L.P.Chumak, R.S.Coritnjuk

CINTIFICAL AND HISTORICAL STUDI OF TECHNOLOGICAL OF LIQUIDUS MEDICAL FORMS

Report I

SUMMARY

Having studied the solutions as a medicine form which had a pharma titles: waters (aqua), mixtures (mixturae), julepae & potio, elixirae, spiritus, balsamae on dependence of the solutor. The examples of the signatures are presented, the technology, using and physical-chemists plot from the historical view.

ОГЛЯДИ

УДК 615.244.01.

*О.В. ГАЙДАМАКА, канд. біол. наук, О.В. ЛІТВИНОВА, молод. наук.
співробітник*

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ПРЕПАРАТИ: СУЧASNІЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВА ЇХ СТВОРЕННЯ

Державний науковий центр лікарських засобів

Захворювання печінки і гепатобіліарної системи посідають значне місце у клініці внутрішніх хвороб. За даними ВООЗ, в усьому світі відмічається щорічне зростання захворювань печінки, що зумовлено порушенням екологічного балансу та підвищеннем в довкіллі кількості шкідливих альтеруючих факторів, а також широким розповсюдженням гепатогенних вірусів.

Дослідження патогенезу різних за етіологією та перебігом уражень печінки дали підставу встановити загальні механізми розвитку патологічного процесу. У патогенезі захворювань печінки поєднуються явища запалення та посилення процесів перекисного окислення ліпідів, порушення проникності мембрани гепатоцитів, цитоліз, пригнічення синтезу білків.

© О.В. Гайдамака, О.В.Литвинова, 1998

Це пов'язано з багатофункціональністю печінки, коли, незалежно від причин, що викликають захворювання, порушуються її основні функції: живоутворююча, білок-, глікоген-, ферментосинтетична та знешкоджуюча функції, а зрештою її гістоструктура, що визначає напрямок пошуку гепатопротекторів, які повинні мати різноманітні види фармакологічної активності: мембраностабілізуючу, антиоксидантну, холатстимулюючу.

Препарати гепатопротекторної дії можна поділити за походженням основних діючих речовин на лікарські засоби рослинного походження, в яких використовуються екстракти лікарських рослин (рутки лікарської, розторопші плямистої тощо); препарати тваринного походження, до складу яких входять екстракти печінки великої рогатої худоби або виділені з них пептиди, а також препарати на основі різноманітних амінокислот, вуглеводів (малату, лактулози), натрію, калію, хлору, вітамінів, що служать коферментами печінкових ензимів (пантотенат, рибофлавін, біотин тощо).

За механізмом дії усі існуючі гепатопротектори поділяють [4] на:

антиоксиданти, до яких належить група препаратів похідних дегідрохолінового ряду. Вони зберігають структуру печінки, гальмують вихід з лізосом у цитоплазму гідролітичних ферментів: кислої фосфатази і β -глюкоронідази. Антиоксиданти, інгібітори перекисного окислення ліпідів (силібін, карсил, легалон, лепротек, силібор, фламін), пригнічують перекисне окислення ненасичених жирних кислот у складі мембрани фосфоліпідів, що є фактором стабілізації мембрани гепатоцитів. Крім того, препарати типу легалон, гепабене, силібінін, силімарин, гепатофальк планта та ін. стимулюють біосинтез структурних і функціональних білків та фосфоліпідів за рахунок специфічної РНК-полімераз і завдяки цьому прискорюють регенерацію клітин печінки. Гепатозахисний ефект сполучок, що містять SH-групи (гепареген), визначається їх непрямими антиоксидантними властивостями та безпосереднім зв'язуванням токсичних агентів у неактивні сульфокон'югати;

інгібітори мікросомальних ферментів печінки, що зменшують утворення токсичних метаболітів гепатотропної отрути. До цієї групи відносяться дитіокарб, метіорапону тартрат, левоміцетин;

препарати, що відновлюють цілісність мембрани гепатоцитів (есенціале, фосфоліп) завдяки наявності "есенціальних" фосфоліпідів — основних елементів у структурі клітинної оболонки і клітинних органел печінки. Вони усувають дефекти і відновлюють бар'єрну функцію ліпідного шару, нормалізують активність цитохрому Р-450;

стимулятори метаболічних процесів, у т.ч. і рослинного походження (ніколет, гепалів, гепаркомпозитум), які посилюють синтез РНК, підвищують кількість мітохондрій, вільних рибосом та полісом у цитоплазмі, гальмують утворення малонового діальдегіду, затримують наростання концентрації токсичних речовин у плазмі і жировій тканині.

Для лікування захворювань печінки за кордоном існує великий арсенал гепатозахисних засобів, що випускаються найбільшими фірмами, такими, як "Гедеон Ріхтер" (Угорщина), "Людвіг Меркл" (Австрія) та ін.

Асортимент гепатопротекторів, які застосовуються у вітчизняній лікувальній практиці, представлено в основному препаратами імпортного виробництва, за винятком силібору, що випускається в Україні на основі сировини розторопші [13, 18].

Проте, незважаючи на наявність значної кількості препаратів, які мають різноманітні механізми дії на печінку, за літературними даними ефективність цих лікарських засобів невисока. Існуючі гепатопротектори не можуть повністю захистити або відновити порушення функції мембрани, мітохондрій та інших структур гепатоцитів при захворюваннях печінки.

Так, при синдромі цитолізу вітамін Є, легалон, ліпоєва кислота, есенціале мають відносний терапевтичний ефект, при мезенхімальному імунологічному запаленні виражений позитивний терапевтичний ефект виявляє левамізол, відносний терапевтичний ефект — легалон, а при вживанні ліпоєвої кислоти, сирепару, Лів-52 ефект відсутній. Білоксінезуючу функцію печінки нормалізують з позитивним ефектом есенціале, фолієва кислота, сирепар, тоді як вітамін Є, легалон, ліпоєва кислота, Лів-52 виявляють відносний терапевтичний ефект. При синдромі печінково-клітинної недостатності позитивний терапевтичний ефект має хофітол, відносний терапевтичний ефект — вітамін Є і есенціале; лікування легалоном, левамізолом, ліпоєвою кислотою, сирепаром, Лів-52 не ефективне [2].

Дослідження, проведені в останні роки, свідчать, що при захворюваннях печінки, крім впливу основного етіологічного фактора, істотне значення мають імунні реакції. Ураження печінки характеризуються різко виявленою модифікацією клітинної і гуморальної форм імунної відповіді [5, 11].

Слід зазначити, що знешкоджуюча система печінки з мікросомальними ферментами та імунна система тісно взаємопов'язані і взаємозумовлені. Імунна система шлунково-кишкового тракту відіграє важливу роль у захисті організму від дій інфекційних мікроорганізмів, отрути, харчових та лікарських речовин, здійснюючи їхню інактивацію і елімінацію. Тут можна провести аналогію з детоксикуючою функцією печінки. Як згадувалося вище, ураження печінки різноманітної етіології супроводжуються модифікацією функціонування імунної системи організму. Так, порушення властивостей В-лімфоцитів виявляється їх поліклональною активацією, збільшенням концентрації сироваткових і секреторних імуноглобулінів, протибактерійних, противірусних, протитканинних антитіл і аутоантитіл. Відбувається підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів [9]. Крім того, спостерігаються різноманітні модифікації структури і функцій системи компліменту. Показники фагоцитарної активності макрофагів при хронічних захворюваннях печінки, як правило, знижуються [3]. Імуносупресія зумовлюється пригніченням активності Т-лімфоцитів, дефіцитом антигенспеціфічних Т-супресорів.

Таким чином, нормалізація імунологічних функцій є необхідною умовою ефективного лікування захворювань печінки. Визнання істотної ролі імунних механізмів у патогенезі більшості печінкових захворювань стало основою для застосування в гепатологічній клініці імунокорегуючої терапії. Це і зумовило необхідність пошуку фармакологічних засобів, які б ефективно нормалізували біохімічні та імунологічні показники організму, порушені гепатотропною отрутою. Основними засобами лікування захворювань печінки є препарати, що знижують активність запальних та імунних процесів. Провідне місце серед них посідають імунодепресанти. Разом з тим літературні дані вказують на зниження імунних реакцій організму при цих захворюваннях, що посилюється імунодепресивною терапією [10]. Тільки внаслідок недостатності застосування імунодепресантів розвиваються інфекційні ускладнення, а в деяких випадках — злоякісні новоутворення.

Більш детальне вивчення імунологічних зрушень при захворюваннях печінки, встановлення порушень у регулюючій ланці імунної відповіді дозволили уявити картину імунних порушень здебільшого як своєрідний імунодефіцит, викликаний розвитком захворювання. Таке подання стало основою для застосування імуностимуляторів у лікуванні захворювань печінки.

До сьогодні не існує єдиної класифікації імуномодуляторів імуностимулюючої дії. Надто умовно їх можна розділити на декілька груп [8].

Біологічні імуностимулятори

- бактерії або продукти бактеріального походження (продигіозан, вакцина БЦЖ, мурамілдипептид)
- препарати з грибів (зимозан, нуклеїнат натрію)
- препарати рослинного походження (екстракт ехінацеї пурпурової, настойка лимонника)
- препарати тваринного походження (препарати тимуса, кісткового мозку, крові, плаценти, селезінки тощо).

Синтетичні аналоги ендогенних стимуляторів імунітету

- аналоги тимічних пептидів (тимозин, фрагменти тимопоетину)
- аналоги білків, полісахаридів, нуклеїнових кислот (декстронсультат, полінуклеотиди).

Синтетичні низькомолекулярні імуностимулятори

- похідні імідазолтіазоліну й імідазолу (левамізол, дібазол), піримідинів і пурину (пентоксил, метилурацил, діуцифон).

Вітаміни та інші засоби загальнозмінюючої терапії

- аскорбінова кислота, токоферол, ретинол, препарати заліза тощо.

Результати застосування препаратів вилочкової залози (тимостимуліну, тимоактивіну та ін.) при аутоімунному гепатиті не визначені як у плані клініки, так і імунного статусу. Залишається невирішеним питання про оптимальні добові і курсові дози, тривалість застосування [10].

При хронічному активному гепатиті застосовують мікробні препарати. Тривале лікування ними повністю або частково нормалізує біохімічні показники печінки, знижує рівень циркулюючих імунних комплексів, відновлює активність Т-супресорів.

Найефективнішим з цих засобів кліністи вважають левамізол (декарис). Накопичено певний досвід щодо застосування цього препарату при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, особливо печінки. Він активує фагоцитоз, відновлює пригнічену активність Т-лімфоцитів. Левамізол регулює порушені енергетичні процеси у мембронах лейкоцитів, обмін циклічних монофосфатів. Відомо, що препарати, які збільшують внутрішньоклітинну концентрацію цІМФ у лейкоцитах, виявляють стимулюючу дію на імунні та запальні функції цих клітин. Щодо гуморального імунітету, то при лікуванні левамізолом спостерігається помірне зниження гамма-глобулінів, основних класів імуноглобулінів. Його вплив на синтез антитіл відбувається опосередовано, через Т-супресори. Побічна дія левамізолу проявляється лейкопенією, пропасніцею, шкірною еритемою, головним болем.

Імунотерапія включає в себе застосування інтерферону, гамма-глобуліну, імуноглобулінів. Інтерферон виявляє лікувальну дію при гепатиті В у гострому періоді і в ряді випадків при хронічному гепатиті. Імуноглобуліни найчастіше використовуються для профілактики вірусних гепатитів.

Є літературні дані про імуномодулюючу дію філохоліну (похідне вітаміну К, "Serva", Німеччина), есенціале, рибоксину. Введення цих препаратів посилювало імунологічну реакцію (кількість антитіло- та розеткоутворюючих клітин) тварин, отруєних гепатотропною отрутою (D-галактозаміном) [14-16].

Отже, основними завданнями гепатологів є детальне вивчення впливу ураженої печінки на основні імунологічні показники, які найбільш схильні до модифікацій, а також пошук імуномодуляторів, що виявляють системну регулюючу дію, яка відновлює імунний гомеостаз організму.

Таким чином, сучасний гепатопротектор повинен:

- захищати цілісність клітинної мембрани;
- збільшувати захисний бар'єр, що сформований синусоїдними клітинами печінки;

- модифікувати механізми гепатоклітинного транспорту, зменшувати проникність гепатотоксинів у паренхімні клітини;
- збільшувати резерви глютатіону та інших клітинних антиоксидантів, необхідних для катаболізму токсичних метаболітів;
- підвищувати імунологічну реактивність організму.

У зв'язку з вищезазначеним доцільно вести пошук і розробку препаратів гепатозахисної дії з імуномодулюючою активністю.

Висновки

1. Показано важливу роль печінки в регуляції імунних процесів.
2. Зважаючи на зростання кількості випадків захворювань печінки, а також на відсутність достатнього асортименту високоефективних вітчизняних гепатопротекторів, доцільно вести пошук і розробку препаратів гепатозахисної дії з імуномодулюючою активністю.

1. Арцимович Н.Г., Настоящая Н.Н. // Успехи современ. биологии. — 1992. — Т. 112, Вып. 1. — С. 88 — 99.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум паблишинг, 1997. — 532 с.
3. Брюхин В.Г. // Иммунология. — 1993. — № 4. — С. 63—64.
4. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. // Фармакология и токсикология. — 1988. — Т.51, № 1. — С. 89—93.
5. Руководство по гастроэнтерологии: В 3-х т. / Под ред. Ф.И.Комарова и А.А.Гребнева. — М.: Медицина, 1995. — Т.2: Болезни печени и билиарной системы. — 528 с.
6. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — М., 1996. — 515 с.
7. Коваленко В.М. // Фармакол. вісн. — 1998. — № 2. — С. 19—23.
8. Кресюн В.И., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С. Клинические аспекты иммунофармакологии. — Одесса: Черноморье, 1993. — 208 с.
9. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. — М.: Медицина, 1987. — 272 с.
10. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
11. Плахотник С.В., Харченко Н.В., Осипова Л.С. // Фармакол. вісн. — 1997. — № 4. — С. 41—43.
12. Скакун М.П. // Там же. — С. 60—62.
13. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: — М.: АстраФармСервис, 1998. — 1600 с.
14. Утешев Б.С., Конопля Е.Н., Ласкова И.Л. // Эксперимент. и клин. фармакология. — 1997. — Т. 60, № 4. — С. 53—56.
15. Утешев Б.С., Конопля К.Н., Прокопенко Л.Г. // Там же. — № 3. — С. 75—77.
16. Утешев Б.С., Ласкова И.Л. // Там же. — 1996. — Т. 59, № 1. — С. 47—50.
17. Фарминдекс'97 — лекарственные препараты // Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: НПП "Морион Лтд", 1997. — 1030 с.
18. Hadden J.W. // Immunol. Today. — 1993. — Vol. 14. — P. 275—280.
19. Geoorge J., Murray M., Byth K. // Hepatology. — 1995. — Vol. 21. — P. 120—128.
20. Travlovs G.S., Morris R.V., Elwell M.R. // Toxicology. — 1996. — Vol. 107. — P. 17—29.
21. Wu J., Danielsson A. // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 29. — P. 385—391.
22. Holstege A., Deckler K. // Hepatology. — 1994. — Vol. 20. — P. 570—579.
23. Sielaff J., Hu M., Rollins M. // Ibid. — 1995. — Vol.21. — P. 706—804.

Надійшла до редакції 10.07.98.

A.В.Гайдамака, Е.В.Литвинова

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ СОЗДАНИЯ

Обсуждаются основные нарушения возникающие при заболеваниях печени. Отмечено, что нормализация иммунологических показателей является необходимым условием эффективного лечения данных патологий. Охарактеризованы препараты гепатопротекторного действия. Приведены основные требования к современному гепатопротекторному препарату.

O.V.Gaydamaka, O.V.Litvinova

GERAPTOPROTECTOR PREPARATIONS: MODERN CONDITION
AND PROSPECT UPON THEIR DEVELOPMENT

SUMMARY

The object of this paper is to describe main breaking appear at diseases livers. Gepatoprotector preparations are characterized. The authors indicated main requirements to modern hepatoprotector preparation.

УДК 615. 454.032.671

В.В.ГОЛОВКІН, канд. фармац. наук

ВАГІНАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Запорізький державний медичний університет

ПОВІДОМЛЕННЯ I

Перспективи розробки та застосування

Вагінальні лікарські форми — супозиторії, креми, мазі, таблетки, гранули, тампони, аерозолі — набувають особливого значення у фармакотерапії інфекційних уражень урогеніталій, зокрема у зв'язку з сучасною тенденцією зростання захворювань, які передаються статевим шляхом [11, 13]. Збудниками уражень урогенітальних органів є патогенні бактерії, гриби, трихомонади, хламідії, мікоплазми тощо, а часто їх асоціації [21, 24]. Захворювання посилюються при тривалому застосуванні алкоголю, імуно-депресантів, антиандрогенів, похідних прогестерону, пероральних контрацептивів, а також при хронічних хворобах нирок та печінки, гормональному статусі організму, кесаревому розтині тощо [29].

Суттєвими перевагами вагінальних лікарських форм перед іншими препаратами і шляхами введення є безпосередня дія на збудник урогенітального захворювання, відносно висока інтенсивність проникнення лікарської речовини до оточуючих тканин, а також можливість регулювання фармакокінетики засобу та зниження ступеня й частоти побічних реакцій [30, 31].

Основними напрямками у розробці і дослідженні вагінальних препаратів є добір специфічно ефективної лікарської субстанції та відповідних фармацевтичних факторів — виду допоміжних речовин, ступеня дисперсності компонентів, методики виготовлення тощо [4]. Проведення зазначених досліджень потребує грунтовної обізнаності з патогенезом інфекційних захворювань урогеніталій, специфікою їх мікробіоценозу, особливостей анатомо-фізіологічного статусу жіночого організму в різні вікові періоди [14, 21, 22]. Так, триває застосування у вагінальних лікарських формах антибіотиків та сульфаніlamідів призводить до порушення динамічної екосистеми піхви, особливо функціонування її лактофлори, колонізуюча здатність якої посилює antimікробну й антитропозойну активність [22]. До розвитку патогенних асоціацій мікрофлори в урогеніталіях призводить неконтрольоване застосування кортикостероїдів, цитостатиків, наркотичних сполук [2, 8, 15].

Найбільш вживані у вагінальних формах лікарські речовини та сучасний асортимент інтра vagінальних препаратів [9, 20], які надходять на

фармацевтичний ринок України, наведено в табл. Подані дані свідчать про перспективність застосування у вагінальних препаратах нових поколінь протимікробних речовин — похідних імідазолу та інших сполук.

Вагінальні лікарські препарати промислового виробництва

Назва вагінального препарату (активна речовина)	Показання до застосування	Форма випуску
Batrafen vaginal cream (циклопрексоламін)	Запальні захворювання урогеніталій	Крем 1 % по 40 г в тубах з наконечником
Dalacin vaginal cream (кліндаміцин фосфат)	Бактеріальні вагінози	Крем 2 % по 40 г в тубах з мірним аплікатором
Contraceptinum T (хінозол, танін, борна кислота)	Протизаплідний засіб, антисептична дія	Вагінальні супозиторії
Clotrimazole (клотримазол), а також клотримазолвмісні препарати Candibene, Canesten, Jenamazol, Antifungol	Кандидозний вульвовагініт, трихомоніаз	Крем вагінальний 2 % в тубах; таблетки вагінальні по 0,1 г і 0,2 г, 1 % розчин для зовнішнього застосування у флаконах
Gyno-Pevaryl 150 (еконазолу нітрат)	Вагінальні мікози, грибкові баланіти	Вагінальні супозиторії по 0,15 г
Gyno-Pevaryl 50 (еконазолу нітрат)	Вульвовагінальні мікози, грибкові баланіти	Крем вагінальний 1 % по 78 г в тубах у комплекті з аплікатором; гранули вагінальні по 0,05 г по 15 шт. в упаковці
Gyno-Pevaryl combipack (еконазолу нітрат)	Вульвовагінальні мікози, грибкові баланіти	Крем 1 % по 15 г в тубах з аплікатором у комплекті з вагінальними супозиторіями по 0,15 г
Gyno-Travogen (ізоконазолу нітрат)	Грибкові інфекції вагіни, змішані форми бактеріальних уражень	Вагінальні кульки по 0,6 г в упаковці по 6 шт.
Gyno-Myfungarum (оксиконазолу нітрат)	Вагінальні мікози, змішані форми інфекцій	Вагінальні таблетки по 0,6 г
Metronidazol (метронідазол), а також метронідазолвмісні препарати: Klion-D-100 (метронідазол, міконазолу нітрат); Trichopol (метронідазол); Flagyl; Orvagil	Трихомонадний вагініт, уретрит Трихомоніаз і кандидоз урогеніталій Трихомонадні ураження урогеніталій	Вагінальні супозиторії по 0,5 г; вагінальні таблетки по 0,5 г Вагінальні таблетки по 0,1 г кожної речовини Вагінальні таблетки по 0,5 г, вагінальні супозиторії по 0,5 г
Nizoral (кетоконазол)	Вагінальний кандидоз, грибкові ураження статевих органів	Крем 1 %, та 2 % по 30 г і 15 г в тубах
Nitazolum (нітазол-N-5-нітро-2-тіазоліл-ацетамід)	Трихомонадні ураження сечостатевих органів, гнійно-запальні процеси	Пінний аерозоль в балонах; вагінальні супозиторії по 0,12 г 2,5 % суспензія у флаконах
Pimafucin (натаміцин)	Грибкові ураження урогеніталій, бактеріальний вагіноз	Вагінальні супозиторії по 0,1 г; крем 0,2 % в тубах по 30 г
Pimidel (піпемідинова кислота)	Вагініти, уретрити, цистити	Вагінальні супозиторії по 0,2 г речовини
Polygynax (неоміцин сульфат, Інфекційні ураження поліміксину сульфат, ністатин)	Інфекційні ураження урогеніталій змішаного генезу	Вагінальні гранули по 6-12 шт. в упаковці

Одним з найпоширеніших похідних імідазолу, який застосовують для лікування трихомоніазу, бактеріального вагінозу, є метронідазол. Вагінальні таблетки і тампони з метронідазолом рекомендуються для комплексної місцевої терапії жінок з трихомонадним кольпітом і вагінітом [26]. Інтравагінальні аплікації розчину метронідазолу в димексиді сприяють прискоренню одужання хворих з запальними явищами у цервікальному каналі та піхві [14]. Вагінальні таблетки метронідазолу успішно використані при лікуванні жінок з післяпологовим ендометріозом змішаного бактеріального походження [31]. Однак триває та нераціональне застосування препаратів з метронідазолом може спровокувати розвиток урогенітального кандидозу. Щоб запобігти такому стану, доцільно поєднувати метронідазол з протигрибковими засобами — міконазолом [25] та мебетизолом [19]. Для лікування кандидозних уражень урогенітальних органів рекомендують також вагінальні лікарські форми з натаміцином — супозиторії пімафуцин [15]. Такі супозиторії призначають навіть вагітним для лікування вагінального кандидозу [23].

Альтернативним метронідазолу препаратом вважається кліндаміцину фосфат, який при інтравагінальному введенні проявляє широкий спектр дії відносно анаеробів [33]. Вагінальний крем “Далацин” з 2 % вмістом кліндаміцину фосфату застосовували для комплексної терапії вульвітів, кольпітів, уретритів кандидозної та змішаної етіології, бактеріального вагінозу [1]. Є дані, що порівняно з вагінальними таблетками метронідазолу крем “Далацин” сприяє одужанню 95,2 % пацієнток з запальними захворюваннями урогеніталій, при вагінальному застосуванні метронідазолу — 70,3 % [3].

Інші синтетичні засоби з групи імідазолів — еконазолу, ізоконазолу та оксиконазолу нітрати у вагінальних лікарських формах добре зарекомендували себе в комплексному лікуванні вагінітів, кольпітів, уретритів грибкового та змішаного грибково-бактеріального походження [18].

З урахуванням поліетіологічності та різноманітності клінічних проявів інфекційних захворювань урогеніталій у вагінальних лікарських формах назначаються препарати групи фторхінолонів [17], нестероїдних протизапальних засобів [5], лактобактерії [29], мікробіологічний каротин та олійний екстракт томатів [10, 16].

Комбіноване поєдання у вагінальних лікарських формах препаратів з протибактеріальною, антифунгальною, антипротозойною, імуностимулюючою, протизапальною активністю ефективне в комплексному лікуванні пацієнтів з урогенітальними захворюваннями. Так, вагінальні супозиторії і мазі в поєданні з ністатином і ніфутелом виявилися ефективними при лікуванні вульвовагінітів змішаної трихомонадно-кандидозної етіології [8]. Поєдання у вагінальних препаратах кетоконазолу з фторцитозином, клотримазолу і бетаметазону [32], мебетизолу і натрію мезенамінату [7], трихополу, метилурацилу та інших речовин [6] спрямоване на інтенсифікацію індивідуального етіотропного, патогенетичного обґрунтованого лікування уражень урогенітальних органів.

Вагінальні лікарські форми набувають значення і як засоби швидкого постачання до організму лікарських речовин при порушеннях обміну, імунологічної реактивності, розладах функцій нейроендокринної системи та інших патологічних станах, які супроводжують запальні інфекційні захворювання урогеніталій [2, 12].

Шляхом підбору фармацевтичних факторів при розробці вагінальних лікарських форм — природи основи-носія, ступеня дисперсності, методики виготовлення тощо — вдається цілеспрямовано регулювати властивості вагінальних препаратів.

Висновки

1. Вагінальні лікарські форми — супозиторії, креми, таблетки тощо — широко застосовуються в комплексній терапії інфекційних захворювань урогеніталій.

2. Серед лікарських речовин у вагінальних препаратах переважають похідні азолу — метронідазол, клотримазол, кетоконазол та ін. Альтернативні їм препарати — натаміцин, кліндаміцин, мебетизол у формі вагінальних супозиторіїв, кремів, таблеток.

3. Перспективним є створення вагінальних препаратів, які містять комбінацію протимікробних, протизапальних, імуностимулюючих та інших речовин для інтенсифікації індивідуального етіотропного, патогенетичного обґрунтованого лікування.

1. Акопян Т.Э., Фурсова С.А. III Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. — М., 1996. — С. 62.
2. Венцковський Б.М., Гойда Н.Г., Іркіна Т.К. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1996. — № 1. — С. 39—42.
3. Венцковський Б.М., Гордеєва Г.Д., Сенчук А.Я. // Там же. — 1996. — № 2. — С. 44—47.
4. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Пятигорск, 1997. — 34 с.
5. Головкін В.В., Мохорт Н.А., Гладышев В.В. Актуальные вопросы медицины: Сб. работ. — Владивосток, 1994. — Вып. 2. — С. 69—70.
6. Головкін В.В., Головкін А.В., Гладышев В.В. Інформ. лист. № 93—97. — Укрмедпатент-інформ, 1997.
7. Головкін В.В., Федотов В.П., Гладышев В.В. Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии: Сб. работ. — Владивосток, 1997. — С. 25—26.
8. Грищенко В.І., Танько О.П., Сокогонь Л.М. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1995. — № 3. — С. 60—61.
9. Державний реєстр лікарських засобів України. — К.: PC World Ukraine, 1996.
10. Ершова Н.Н., Павлова А.А., Капітанов А.Б. и др. III Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. — М., 1996. — С. 117.
11. Іванюта Л.І. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1986. — № 1. — С. 41—44.
12. Кира Е.Ф. // Заболевания, передающиеся половым путем. — 1996. — № 2. — С. 33—38.
13. Мавров И.И. Программа борьбы с болезнями, передающимися половым путем, на период 1993—1998 гг. — Х., 1993. — 24 с.
14. Медведев Б.И., Астахова Т.В., Козакова Э.Л. и др. // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 2. — С. 64—66.
15. Михайленко О.Т., Лещинський П.Т., Ципкун А.Г. та ін. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1995. — № 3. — С. 45—47.
16. Муравьев И.А., Ковалевская Г.Н. // Фармация. — 1989. — № 6. — С. 24—26.
17. Навлоцкая Т.И., Беднова В.Н., Кисина В.И. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1995. — № 3. — С. 11—13.
18. Никиulin Н.К., Борщевская Р.П., Курников Г.Ю. // Заболевания, передающиеся половым путем. — 1997. — № 3. — С. 67—68.
19. Салій О.О., Головкін А.В. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: 36. наук. ст. — Запоріжжя, 1997. — Вип. 1. — С. 123—126.
20. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 1995. — 1166 с.
21. Степанківська Г.К. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1996. — № 1. — С. 36—39.
22. Татарчук Т.Т., Саркісян А.А., Коссей Н.В. // Там же. — 1996. — № 3. — С. 50—52.
23. Туманова Л.Є., Сай С.Ю. // Там же. — 1994. — № 6. — С. 56—57.
24. Цвєлев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И. и др. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике. — С.-Петербург: Питер, 1995.
25. Ямбор Е., Багдань Ш. Препараты завода Гедеон Рихтер в ежедневной гинекологической практике. — Будапешт, 1996. — С. 21—32.
26. Bistolfi P., Fredricsson B., Hagstrom B. et al. // Gynecol. Obstet Invest. — 1986. — Vol. 21. — P. 144—149.
27. Elmer G.W., Surawicz C.M., Mc Farland L.V. // JAMA. — 1996. — № 11. — P. 870—876.
28. Hilton E., Rindos P., Isenberg H.D. // J. Clin. Microbiol. — 1995. — № 5. — P. 1433.
29. Hull G.B. // Am. J. Obstet Gynecol. — 1993. — 169:2. — P. 450—454.
30. Ledger W.J. // Am. J. Obstet Gynecol. — 1993. — 169:2. — P. 474—478.
31. Newton E.R., Prihoda T.J., Gibbs R.S. // Obstet Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 402—406.
32. Schafer-Korting M., Korting H.Ch. // Arzneimittltherapie. — 1989. — Bd. 7, № 1. — S. 10—18.
33. Sweet R.L. // Am. J. Obstet Gynecol. — 1993. — 169:2:2. — P. 479—482.

Надійшла до редакції 03.02.98.

B.V. Головкін

ВАГИНАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Сообщение I

Перспективы разработки и применения

Обобщены современные данные о вагинальных лекарственных формах, являющихся неотъемлемой частью комплексной терапии инфекционных заболеваний урогениталиев. Среди лекарственных веществ в вагинальных средствах преимущество имеют производные азола — метронидазол, клотримазол, кетоконазол и др. Альтернативные им — цлиндамицина фосфат, натамин, мебетизол в форме вагинальных суппозиториев, кремов, таблеток. Для обеспечения этиотропного, патогенетически обоснованного лечения перспективны разработки вагинальных препаратов с комбинациями противомикробных, противовоспалительных, иммуностимулирующих и других веществ.

V.V. Golovkin

VAGINAL MEDICAL FORMS

Report I

Prospects of elaboration and usage

SUMMARY

Modern findings about vaginal medical forms, which are the integral part of complex therapy of infectious diseases of urogenital were summarized here. Azol products metronidazol, klotrimazol, ketokonazol have on advantage among medical substances in vaginal remedies. The alternative products are — clyndamicine phosphate, natamicine, mebetizol as vaginal suppositories, creams and tablets.

To provide actiotropic, pathogenetically based treatment elaboration of vaginal medicines with combinations of antimicrobe, antiinflammatory, immunostimulating and other substances are perspective.



ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

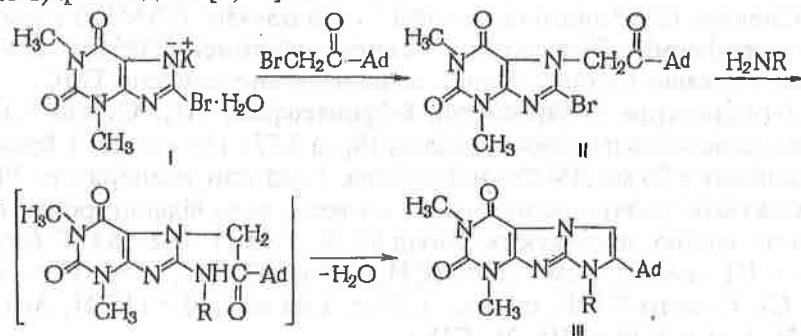
УДК 547.857.4'781.2

I. Й. КУЗЬМЕНКО, д-р фармац. наук, Т. В. ЗВОЛИНСЬКА, канд. хім. наук, Л. С. КУЛИК, молод. наук. співроб., Р. І. ЮРЧЕНКО, д-р хім. наук

СИНТЕЗ 1,3-ДИМЕТИЛ-7-(АДАМАНТИЛ)-8-R-ІМІДАЗО-[1,2-F]КСАНТИНІВ

Інститут фармакології та токсикології АМН України

Шляхом алкітування калієвої солі 8-бромтеофіліну 1-бромацетиладамантаном одержано 7-(адамантил-1-карбометил)-8-бромтеофілін, який після обробки первинними ароматичними амінами перетворився у відповідні (адамантил-1)арилімідазо-[1,2-f]ксантини.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (a), $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3-\text{o}$ (σ), $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ (в), $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-\text{n}$ (г), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (д)

Дослідження останніх років, які показали перспективність пошуку серед похідних ксантину речовин з вираженою фізіологічною активністю, стимулювали проведення робіт, щодо синтезу нових похідних ксантину [1,2,10]. Оскільки введення адамантильного радикала у структуру органічних речовин часто приводить до збільшення їх біологічної активності, було цікаво розробити методи синтезу адамантановмісних ксантинів (ІІІ).

Реакцією калієвої солі 8-бромтеофілу (І) [8] з 1-бромацетиладамантаном у ДМФА одержано 1,3-диметил-7-(адамантил-1-карбометил)-8-бромтеофілін (ІІ). Взаємодія сполук II з первинними ароматичними амінами приводить не тільки до заміщення атома брому на залишок аміну, але й до циклізації утворених проміжних 1,3-диметил-7-(адамантил-1-карбометил)-8-ариламінотеофілінів у відповідні імідазо [1,2-f]ксантини (ІІІ) [8,9].

Одержані сполуки (ІІІ) є безбарвними високоглавкими кристалічними речовинами, стійкими в кислих та лужних умовах. Їх будову доведено елементним аналізом, а також даними ІЧ- та ПМР-спектрів (табл. 1, 2) [5].

Таблиця 1

ІЧ- та ПМР-спектри похідних імідазоксантинів

Спо- лука	R	ІЧ-спектри, см ⁻¹			Хімічний зсув, S, м.д.					
					Ad			N ₍₁₎ -CH ₃	N ₍₃₎ -CH ₃	CH бром
		C = O	C = N	C = C	6 SCH ₃	6 BCH	6 γCH			
ІІІ а	C ₆ H ₅	1700	1650	1585	1,75 c	1,85 c	2,09 c	3,33 c	3,35 c	7,15 c (5H)
ІІІ б	C ₆ H ₄ CH ₃ - ⁰	1695	1650	1585	1,75 c	2,12 c	2,12 c	3,32 c	3,40 c	6,89 д (5H)
ІІІ в	C ₆ H ₄ OCH ₃ - ⁰	1650	1650	1585	1,78 c	1,88 c	1,88 c	3,28 c	3,32 c	7,18 c (4H)
ІІІ г	C ₆ H ₄ OCH ₃ - ⁿ	1695	1650	1585	1,83 c	1,85 c	1,90 c	3,30 c	3,35 c	7,18 м (4H)
ІІІ д	CH ₂ C ₆ H ₅	1700	1655	1600	1,82 c	1,93 c	2,12 c	3,32 c	3,30 c	7,12 д (5H)

Таблиця 2

Характеристика синтезованих сполук ІІІ

Спо- лука	R	Т. топл., °C	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %			Вихід, %
			C	H	N		C	H	N	
ІІІ а	C ₆ H ₅	370-371	69,97	6,53	16,39	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂	69,91	6,34	16,30	45
ІІІ б	C ₆ H ₄ CH ₃ - ⁰	281-283	70,21	6,78	15,71	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂	70,41	6,59	15,79	44
ІІІ в	C ₆ H ₄ OCH ₃ - ⁰	360-362	67,81	6,66	15,70	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃	67,95	6,36	15,24	47
ІІІ г	C ₆ H ₄ OCH ₃ - ⁿ	261-263	67,76	6,50	15,17	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃	67,95	6,36	15,24	44
ІІІ д	CH ₂ C ₆ H ₅	225-227	70,26	6,70	15,68	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂	70,41	6,59	15,79	42

Експериментальна частина

Спектри ПМР знято на приладі "Tesla BS-486" (80 МГц) у дейтерованому хлороформі, а ІЧ-спектри — на спектрофотометрі "Perkin—Elmer-325" у таблетках калію броміду, хімічні зсуви наведено відносно ТМС.

7-(Адамантил-1)-карбометил-8-бромтеофілін (ІІ). Суміш 3,16 г (10 ммоль) калієвої солі 8-бромтеофілу [8] та 2,57 г (10 ммоль) 1-бромацетиладамантану у 20 мл ДМФА нагрівають 3 год при температурі 70-75 °C, охолоджують, розчин розводять 80 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, висушують. Вихід 85 %. Т.топл. 182-183 °C (етиловий спирт). ІЧ-спектр, ν см⁻¹: 2900 (CH₂), 1700 (C = O), 1650 (C = N), 1610 (C = C). Спектр ПМР, σ, м.д.: 1,70 c; 1,85 c; 2,00 c (15 H, Ad); 3,18 c (3H, N₁-CH₃); 3,38 c (3H, N₃-CH₃).

Знайдено, %: C 52,41, H 5,48, N 12,69. C₁₉H₂₃BrN₄O₅.

Вираховано, %: C 52,42, H 5,32, N 12,87.

1,3-Диметил-7-(адамантил-1)-9-фенілімідазо [1,2-*f*]ксантин (ІІІ а-г). Суміш 4,35 г (10 ммоль) сполуки (ІІ) та 15 мл свіжоперегнаного відповідного аніліну нагрівають протягом 3 год при температурі 184–185 °С. Тверду суміш охолоджують, додають 15 мл ацетону, відфільтровують, осад промивають водою і після висушування перекристалізовують з ізопропілового спирту.

1,3-Диметил-7-(адамантил-1)-9-бензилімідазо [1,2-*f*]ксантин (ІІІ д). Суміш 4,35 г (10 ммоль) сполуки (ІІ) та 8 мл бензиламіну нагрівають протягом 2 год у запаяній ампулі при температурі 159–200 °С, охолоджують, розводять 20 мл ацетону, закристалізований продукт відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізовують з ізопропілового спирту.

Висновок

Синтезовано не описані в літературі похідні арилімідазоксантинів з адамантанвмісним замісником і розроблено оптимальні умови для їх одержання.

1. Гармаш С.Н., Прийменко Б.А., Скульська Е.А. и др. // Укр. хим. журн. — 1988. — Т. 54. — С. 1312.
2. Гармаш С.Н., Коваль Н.В., Прийменко Б.А. и др. // ХГС. — 1987. — № 11. — С. 1534.
3. Глушков Р.Г., Овчарова И.М., Никитин В.Б. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1989. — № 10. — С. 1235.
4. Глушков Р.Г., Овчарова И.М., Колтенкова В.А. и др. // Там же. — 1987. — № 1. — С. 55.
5. Исаев С.Д., Юрченко А.Г. // Вестн. Киев. политехн. ин-та (Сер. хим. машиностроение и технология). — 1978. — В. 15. — С. 3.
6. Ковалев М.Е. // Хим.-фармац. журн. — 1977. — № 3. — С. 19.
7. Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. // Там же. — 1987. — № 8. — С. 931.
8. Кочергин П.М., Линенко В.И., Ткаченко А.А. и др. // Там же. — 1971. — № 2. — С. 22.
9. Прийменко Б.А., Самура Б.А., Скульська Е.А. и др. // Там же. — 1984. — № 12. — С. 1456.
10. Романенко Н.И., Федулова И.В., Клюев Н.А. и др. // Укр. хим. журн. — 1988. — Т. 5. — С. 1084.

Надійшла до редакції 02.06.97.

И.И. Кузьменко, Т.В. Зволинская, Л.С. Кулик, Р.И. Юрченко

СИНТЕЗ 1,3-ДИМЕТИЛ-7(АДАМАНТИЛ-1)-8-Р-ИМИДАЗО [1,2-*F*]КСАНТИНОВ

Алкилированием калиевой соли 8-бромтеофиллина 1-бромцетиладамантаном получен 7-(адамантил-1-карбометил)-8-бромтеофиллин, в котором при обработке первичными ароматическими аминами не только замещается атом брома на аминогруппу, но и в результате внутримолекулярной циклизации образуются соответствующие (адамантил-1)-арилимидазо[1,2-*f*]ксантини. Структура полученных соединений подтверждена на ИК- и ПМР-спектрами.

I.I. Kuzmenko, T.V. Zvolinska, L.S. Kulik, R.I. Urchenko

SYNTHESIS 1,2-DIMETHYL-7(ADAMANTHYL-1)-8-R-IMIDAZO[1,2-*F*]CSANTINES

SUMMARY

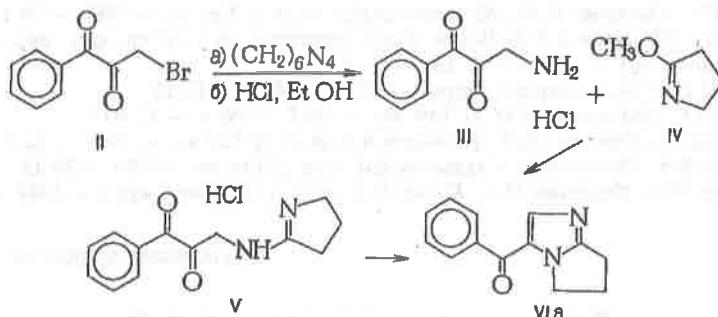
7-(Adamantyl-1-carbomethyl)-8-bromtheophiline, which was obtained through alkylation of potassium salt 8-bromtheophiline of 1-bromacetyladamantyl, under the treatment by primary aromatics amines the bromin atom not has been substituted by amino group, but the corresponding (adamantyl-1)-arylimidazo [1,2-*f*]csantines has been formed owing to the intermolecular cyclization. The structure obtained compounds was proved IR- and NMR-spectrums.

СИНТЕЗ СТРУКТУРНИХ АНАЛОГІВ АНАЛЬГЕТИКА “КЕТОРОЛАК”

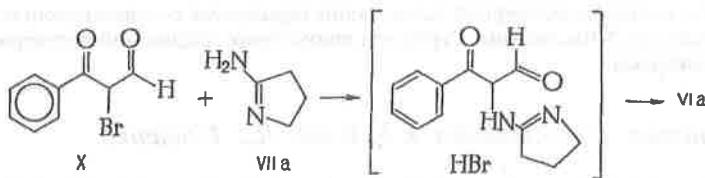
Чернігівський педагогічний інститут ім. Т.Г.Шевченка

Останнім часом у медичну практику введено новий високоефективний ненаркотичний анальгетик “Кеторолак” [4], діючою речовиною якого є 2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіолова сіль 5-бензоїл-3Н-1,2-дигідропіроло[1,2-*a*]пірол-карбонової кислоти [1].

Метою роботи є синтез структурних аналогів даного препарату. Для цього було опробовано кілька способів одержання похідних піроло(1,2-*a*)імідазолу, які містили б у третьому положенні системи бензоїльний замінник. Раніше [1] нами було одержано похідні 3-арил-6,7-дигідро-5Н-піроло(1,2-*a*)імідазолу на основі конденсації 2-метокси-4,5-дигідро-3Н-піролу з солями α -аміноацетофенонів. Тому спочатку для досягнення поставленої мети було вирішено використати конденсацію 2-метокси-4,5-дигідро-3Н-піролу (**IV**) з гідрохлоридом 3-аміно-1-фенілпропандіоном-1,2 (**III**). Але здійснити синтез невідомої раніше солі (**III**) взаємодією 3-бром-1-фенілпропан-1,2-діону (**II**) (одержаного за [2]) з уротропінового комплексу в спирті не вдалося.



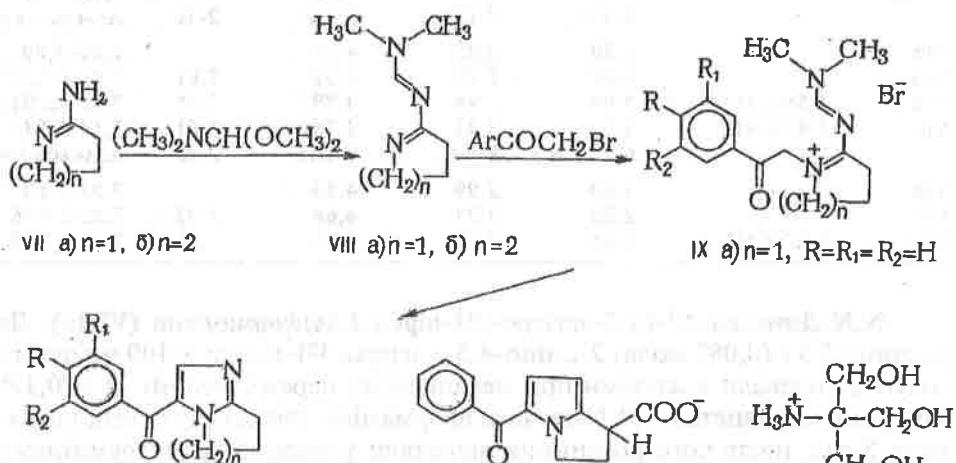
Подальша робота полягала у спробах здійснити конденсацію 2-бром-1-фенілпропан-1,3-діону (**X**) з 2-аміно-4,5-дигідро-3Н-піролом (**VII a**), але й вона не увінчалася успіхом.



Лише використавши відомий метод синтезу конденсованих іміда-зольвмісних сполук [3,5], який полягає у конденсації гетероциклічних амідинів з диметилацеталем N,N-диметилформаміду, вдалося розв'язати поставлене завдання.

Слід зазначити, що використані в роботі насичені гетероциклічні амідини у подібних синтезах не використовувались. Так, при конденсації

2-аміно-4,5-дигідро-3Н-піролу (VIIa) або 2-аміно-3,4,5,6-тетрагідропіридину (VIIb) з диметилацеталем N,N-диметилформаміду при кип'ятінні в абсолютному толуолі синтезовано відповідні N,N-диметил-N¹-гетерилформамідини (VIIIa,b). Взаємодія останніх з відповідними заміщеними фенацилбромідами призводить до утворення проміжних солей (IX), які вводились у наступну циклізацію без виділення (за винятком броміду 1-фенацил-2-(N,N-диметилазометиніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу (IXa). У спектрі ПМР солі (IXa) спостерігаються сигнали метиленових груп піролінового фрагменту молекули відповідно при 2,53 м.д. (квінтет), 3,34 м.д. (триплет) і 4,08 м.д. (триплет), два трипротонних синглети диметиламіногрупи при 3,26 і 3,44 м.д., двопротонний синглет метиленової групи фенацильного залишку при 5,47 м.д., мультиплет ароматичних протонів бензольної групи при 7,65 — 8,10 м.д., а також однопротонний синглет метинової групи при 8,38 м.д. Довготривале кип'ятіння еквімолярної кількості N,N-диметил-N¹-гетерилформамідинів (VIIIa,b) з відповідними заміщеними фенацилбромідами супроводжується відщепленням гідроброміду диметиламіну з утворенням конденсованих 3-ароїл-4,5-поліметиленіазолів (VI). Будова останніх також доведена на підставі даних ПМР-спектроскопії. Так, у спектрах ПМР сполук (VI a-з) поряд з сигналами протонів метиленових груп піролінового або тетрагідропіридинового фрагментів молекули і сигналів ароматичних протонів 3-ароїлзаміщених (табл. 2) спостерігається поява однопротонного синглету імідазольного фрагмента молекули при 7,46 — 7,95 м.д.



- VI a) $n=1$, $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$; b) $n=2$, $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$;
 b) $n=1$, $\text{R}=\text{Cl}$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$; c) $n=1$, $\text{R}=\text{Cl}$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$;
 d) $n=1$, $\text{R}=\text{OH}$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{C}(\text{CH}_3)_3$; e) $n=1$, $\text{R}_1=\text{H}$;
 RR₂=OCH₂CH₂O; f) $n=1$, $\text{R}=\text{OCF}_3$, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$.

Експериментальна частина

Характеристики синтезованих речовин наведено в таблицях. Кількісний склад елементів у синтезованих сполуках підтверджено даними елементного аналізу (табл. 1), а структура — ПМР-спектрами (табл. 2). Спектри ПМР знято на приладі “Bruker WR-100” у DMSO (робоча частота 100,13 МГц, внутрішній стандарт ТМС).

Таблиця 1

Похідні 3-аройлзаміщених 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолу та 5,6,7,8-тетрагідроімідазол[1,2-а]піridину

Сполучка	Вихід, %	Т. top., °C	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %		
			C	H	N		C	H	N
VIIIa	65	*	61,1	9,7	29,9	C ₇ H ₁₃ N ₃	60,4	9,4	30,2
VIIIb	59	*	63,2	9,9	27,2	C ₈ H ₁₅ N ₃	62,7	9,8	27,5
IVa	87	175-176	23,4**	12,5	C ₁₅ H ₂₀ BrN ₃ O	23,7**	12,4		
Vla	75	74-75	74,1	5,5	13,3	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	73,6	5,7	13,2
VIb	69	92-93	74,8	6,4	12,6	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	74,3	6,2	12,4
VIb	71	146-147	14,8**	11,2	C ₁₃ H ₁₁ CIN ₂ O	14,4**	11,4		
VIg	67	135-136	14,0**	11,0	C ₁₄ H ₁₃ CIN ₂ O	13,6**	10,8		
VID	62	62-63	74,6	8,3	8,1	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	74,1	8,2	8,2
VIe	73	168-169	67,2	5,3	10,2	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	66,7	5,2	10,4
VIж	65	127-128	13,1**	9,7		C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ F ₂	13,0**		9,6

* В'язке масло

** Галоген

Таблиця 2

ПМР-спектральні характеристики 3-аройлзаміщених 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолу та 5,6,7,8-тетрагідроімідазол[1,2-а]піridину

Сполучка	Замінники	4-CH ₃ , м	3-CH ₃ , т	5-CH ₃ , т	C-H, с	N(CH ₃) ₂ , м
VIIIa		1,99	2,52	2,93		3,67
VIIIb		1,66	2,29	3,49		2,85 і 2,96
	6-CH ₂		7-CH ₂	5-CH ₂	2-H	Аг,м або д-д
VIa		2,70	2,92	4,38		7,54-7,89
VIb		2,68	2,97	4,37		7,61 7,47 і 7,82
VID	1,55(c,18H)	3,04	3,44	4,79		7,95 7,92 (с,2H)
VIe	4,45(c,4H)	3,03	3,43	4,78		7,61 7,14-8,04
	6,7-(CH ₂) ₂		8-CH ₂	5-CH ₂	2-H	Аг,м або д-д
VIb		2,00	2,99	4,43		7,53-7,83
VIg		2,23	3,28	4,69		7,93 7,62 і 7,86
VIж	6,57(t,1H)	1,94	2,92	4,35		7,46 7,15 і 7,80

N,N-Диметил-N¹-(4,5-дигідро-3Н-пірол-2-іл)формамідин (VIIIa). До розчину 7,3 г (0,087 моля) 2-аміно-4,5-дигідро-3Н-піролу у 100 мл сухого толуолу додавали краплями при механічному перемішуванні 14 г (0,118 моля) диметилацеталю N,N-диметилформаміду. Реакційну суміш кип'ятили 5 год, після чого розчинник відганяли у вакуумі водоструминного насоса, залишок кристалізували з пропанолу-2. Вихід 7,8 г (64,6 %).

Аналогічно одержували сполучку VIIIb.

Бромід 1-фенацил-2-(N,N-диметилазометиніл)-4,5-дигідро-3Н-піролію (IXa). Суміш 2,78 г (0,02 моля) формамідину (VIIIa) і 3,98 г (0,02 моля) фенацилброміду у 80 мл ацетону перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год і залишали на ніч, після чого реакційну суміш випаровували на роторному випарнику до об'єму 20 мл, охолоджували у воді з льодом, осад відфільтровували. Очищали кристалізацією із пропанолу-2. Вихід 5,88 г (87 %). Спектр ПМР (CF₃COOD, TMC): 2,53 (квінт, 2H, CH₂), 3,26 (с, 3H, CH₃), 3,34 (т, 2H, CH₂), 3,44 (с, 3H, CH₃), 4,08 (т, 2H, CH₂), 5,47 (с, 2H, CH₂), 7,65-8,10 (м, 5H, C₆H₅), 8,38 (с, 1H, C-H)

3-Бензоїл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазол (VIa). Суміш 2,78 г (0,02 моля) формамідину (VIIIa) і 3,98 г (0,02 моля) фенацилброміду у 100 мл етанолу кип'ятили 5 год, розчинник випаровували насухо. Очищали кристалізацією з гексану. Вихід 3,18 г (75 %).

Аналогічно одержували сполучки VIb-VIж.

Висновок

Синтезовано не описані в літературі похідні 3-ароїлзаміщених 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолу та 5, 6, 7, 8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридину — структурні аналоги ненаркотичного анальгетика “Кеторолак”. Розроблено оптимальні умови для їх одержання.

1. Демченко А.М., Синченко В.Г., Проданчук Н.Г. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1987. — Т. 21, № 11. — С. 1335–1338.
2. Шевчук М.И., Халтурник М.В., Домбровский А.В. // ЖОрХ. — 1970. — Т. 6, № 9. — С. 1840–1843.
3. Copar A., Stanovnik B., Tisler M. // J. Heterocyclic Chem. — 1993. — Vol. 30, № 7. — P. 1577–1579.
4. Forbes J.A., Stanski D.R. // Pharmacotherapy. — 1990. — Vol.10, № 6 (Pt2). — P. 77–93.
5. Sanfilippo P.J., Urbanski M., Press J.B. et al. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol.31, № 8. — P.2221–2227.

Надійшла до редакції 20.11.97.

A.M.Демченко

СИНТЕЗ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АНАЛЬГЕТИКА “КЕТОРОЛАК”

Осуществлен синтез производных 3-ароилзамещенных 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазола и 5, 6, 7, 8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиродина, структурных аналогов ненаркотического анальгетика “Кеторолак”.

A.M.Demchenko

SYNTHESIS OF THE STRUCTURAL ANALOG OF THE ANALGESIC “KETOROLAC”

SUMMARY

In the given article there has been made the synthesis of the derivatives of 3-aryl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole and 5, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine which are the structural analog of the non-narcotic analgesic “Ketorolac”.

УДК 615.012.1:547.792

О.І.ПАНАСЕНКО, доц., І.М.ШЕВЧЕНКО, асп., Б.А.САМУРА, д-р фармац. наук, проф., М.І.БАКУМЕНКО, асп., О.Л.ТОРЯНИК, асист., Є.Г.КНИШ, д-р фармац. наук, проф.

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СОЛЕЙ 1,2,4-ТРИАЗОЛІН-5-ТІОНІВ

Запорізький державний медичний університет

Раніше нами було встановлено [1], що похідні 1,2,4-триазолін-5-тіонів мають широкий спектр біологічної активності. Розширюючи пошук біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу, ми вивчили взаємодію 1,2,4-триазолу (І а) та його 3-метил-(І б), 3-н-пропіл (І в), 3-феніл-(І г), і 3-(4-піridил) (І д) похідних з амінами (ІІ).

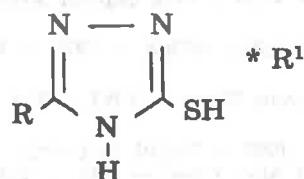
Як вихідні продукти було використано діетиламін (ІІ а), трибутиламін (ІІ б), бензиламін (ІІ в), морфолін (ІІ г) і піперидин (ІІ д).

Взаємодія 1,2,4-триазолін-5-тіонів (І а-д) з амінами (ІІ а-д) проходить при нетривалому нагріванні вихідних речовин в етанолі. Після охоп-

лодження реакційної суміші солі (ІІІ а-н) фільтрують, промивають діетиловим ефіром та висушують. Одержану білі (ІІІ б-д, ж, з, к), жовті (ІІІ і, л-н), або світло-коричневі (ІІІ а) кристалічні речовини, розчинні у воді, мало розчинні в органічних розчинниках (табл. 1).

Таблиця 1

Солі 1,2,4-триазолін-5-тіонів (ІІІ а-н)



№	R	R ¹	Т. топл., °C	Емпірична формула	Вихід, %	Вираховано, %	Знайдено, %
a	H	N(C ₄ N ₉) ₃	260-262	C ₁₄ H ₃ N ₄ OS	38	C 58,7 H 10,6 N 19,5 S 11,2	C 58,6 H 10,5 N 19,4 S 11,1
б	H	Морфолін	110-112	C ₆ H ₁₂ N ₄ OS	88	C 38,3 H 6,4 N 29,7 S 17,0	C 38,2 H 6,3 N 29,7 S 17,1
в	CH ₃	NH(C ₂ N ₅) ₂	230-232	C ₇ H ₁₆ N ₄ S	79	C 44,7 H 8,6 N 29,7 S 17,0	C 44,6 H 8,5 N 29,6 S 17,1
г	CH ₃	NH(C ₄ N ₉) ₃	115-117	C ₁₅ H ₃₂ N ₄ S	40	C 59,8 H 10,7 N 18,6 S 10,6	C 59,7 H 10,6 N 18,5 S 10,5
д	CH ₃	Морфолін	129-131	C ₇ H ₁₄ N ₄ S	64	C 41,6 H 7,0 N 27,7 S 15,9	C 41,5 H 6,9 N 27,6 S 15,8
е	CH ₃	Бензиламін	216-218	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ S	54	C 54,1 H 6,4 N 25,2 S 14,4	C 54,0 H 6,3 N 25,1 S 14,3
ж	C ₃ H ₇	Піперазин	71-73	C ₉ H ₁₅ N ₅ S	80	C 47,2 H 5,6 N 26,0 S 11,9	C 47,1 H 5,5 N 25,9 S 11,8
ж	C ₃ H ₇	Морфолін	134-136	C ₉ H ₁₈ N ₄ S	69	C 47,0 H 7,9 N 24,3 S 13,9	C 46,9 H 7,8 N 24,2 S 13,8
з	C ₃ H ₇	Бензиламін	270-272	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ S	64	C 57,5 H 7,3 N 22,2 S 12,8	C 57,5 H 7,2 N 22,1 S 12,7
і	Феніл	Морфолін	121-123	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS	45	C 54,5 H 6,1 N 21,2 S 12,1	C 54,4 H 6,0 N 21,1 S 12,0
к	4-піridил	NH(C ₄ N ₉) ₃	254-256	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ S	60	C 52,6 H 6,8 N 27,9 S 12,8	C 52,5 H 6,7 N 27,8 S 12,7

№	R	R ¹	Т. топл., °C	Емпірічна формула	Вихід, %	Вирахувано, %	Знайдено, %
л	4-піridил	Піперазин	247-249	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ S	56	C 50,0 H 4,6 N 31,8 S 12,1	C 49,9 H 4,5 N 31,7 S 12,0
м	4-піridил	Морфолін	260-262	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ OS	79	C 49,8 H 5,7 N 26,4 S 17,1	C 49,7 H 5,6 N 26,3 S 17,0
н	4-піridил	Бензиламін	276-278	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S	89	C 59,0 H 5,3 N 24,5 S 11,2	C 58,9 H 5,2 N 24,4 S 11,1

Для аналізу сполуки очищали з етанолу (III а-з) або бутанолу (III і-н).

В ІЧ-спектрах сполук III а-н знайдено смуги вбираання NH-груп в області 3460-3400 см⁻¹.

Отримані сполуки було вивчено на гостру токсичність, анальгетичну, діуретичну, протизапальну активність, а також на взаємодію з барбітуратами.

Сполуки III а-н мало токсичні, їх ЛД₅₀ знаходиться в межах 321-135 мг/кг. Виняток становить сполука III л, яка має ЛД₅₀ 87,2 ± 7,2 мг/кг.

На гостру токсичність сполук впливають як замісники по ядру 1,2,4-триазолу, так і характер аміну. Як правило, введення в молекулу 5-тіо-1,2,4-триазолу (І а) алкільніх замісників не впливає на токсичність сполук, а наявність 4-піридильного залишку підвищує їх. Підвищує токсичність сполук також наявність в молекулі залишку бензиламіну (сполуки III е, з, н). Дещо збільшує токсичність сполук залишок діетиламіну, а наявність в молекулі трибутиламіну морфоліну знижує їх токсичність.

При вивченні депримуючої дії сполук встановлено, що вони мають помірну активність. Найбільш активними є речовини, що містять у своєму складі морфолін (сполуки III д, ж, л).

Таблиця 2

Діуретична активність синтезованих сполук

№	R	R ¹	Доза, мг/кг	Діурез за 2 год (M ± m), мл	В % до контролю	Діурез за 4 год (M ± m), мл	В % до контролю
а	H	N(C ₄ N ₉) ₃	13,54	0,60±0,23	5,7	1,44±0,12	61,9
Контроль				1,36±0,09	100,0	2,34±0,11	100,0
б	H	Морфолін	16,10	0,76±0,09	65,5	1,56±0,09	64,5
в	CH ₃	NH(C ₂ H ₅) ₂	7,13	1,28±0,14	110,3	2,96±0,19	122,3
г	CH ₃	NH(C ₄ H ₉) ₃	10,08	2,02±0,16	174,1	4,13±0,18	170,7
д	CH ₃	Морфолін	12,13	1,88±0,11	162,1	3,86±0,14	159,5
е	CH ₃	Бензиламін	8,40	0,94±0,2	81,0	1,74±0,14	71,9
Контроль				1,16±0,07	100,0	2,42±0,19	100,0
є	C ₃ H ₇	Піперазин	11,34	1,74±1,9	127,9	3,29±0,17	140,6
Контроль				1,36±0,09	100,0	2,34±0,11	100,0
ж	C ₃ H ₇	Морфолін	10,65	2,11±0,17	182,0	4,36±0,27	180,2
з	C ₃ H ₇	Бензиламін	16,06	0,82±0,11	70,7	1,61±0,13	66,5
Контроль				1,16±0,07	100,0	2,42±0,19	100,0
к	4-піridил	NH(C ₄ H ₉) ₃	5,94	1,54±0,22	119,4	2,78±0,18	116,3
л	4-піridил	Піперазин	4,14	1,44±0,23	111,6	2,84±0,17	118,8
м	4-піridил	Морфолін	8,34	1,78±0,16	138	3,42±1,9	143,1
н	4-піridил	Бензиламін	6,78	1,66±0,31	128,7	3,24±0,19	135,6
Контроль				1,29±0,08	100,0	2,36±0,17	100,0
Гіпотіазид			50,0	2,42±0,19	187,6	4,46±0,13	177,0
Фуросемід			20,0	3,42±0,34	265,1	7,42±0,39	294,4
Адіурекрин			10,0	0,69±0,08	53,5	1,34±0,19	53,2

Вивчення протизапальної та анальгетичної активності показало, що синтезовані сполуки мають низьку активність або зовсім неактивні.

Аналіз даних за діуретичною активністю (табл. 2) показав, що більшість сполук (за винятком III д, ж) виявляло цей вид активності. На активність сполук впливають як наявність замісника по ядру 1,2,4-триазолу, так і характер аміну. Зокрема, сполуки, що містять незаміщений 1,2,4-триазолін-5-тіон (І а), проявляють антидіуретичний ефект. Введення замісника в положення 3 ядра 1,2,4-триазолу приводить до появи діуретичного ефекту. Слід також зазначити, що сполуки, які містять залишок дієтиlamіну, мають слабку діуретичну дію. До деякої міри знижує активність сполук наявність у молекулі фрагментів піперазину і бензиламіну.

Експериментальна частина

Солі 1,2,4-триазолін-5-тіону (ІІІ а–н, табл. 1). Суміш 0,01 моля 1,2,4-триазолін-5-тіону і 0,01 моля відповідного аміну нагрівають в 20 мл етанолу протягом 5 хв, охолоджують, розчин випарюють.

Висновки

1. Синтезовано солі 1,2,4-триазолін-5-тіонів з амінами, для яких вивчено гостру токсичність, анальгетичну, діуретичну, протизапальну та депримуючу активність.

2. Діуретична активність нових сполук порівнянна з активністю відповідних препаратів-еталонів.

1. Панасенко А.И., Кныш Е.Г., Самура Б.А. и др. // Сб. науч. стат. "Лекарства-человеку". — Х., 1996, — Т. 1. — С. 214—223.

Надійшла до редакції 24.03.98.

*А.И.Панасенко, И.Н.Шевченко, Б.А.Самура, М.И.Бакуменко,
Е.Л.Торянник, Е.Г.Кныш*

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЛЕЙ 1,2,4-ТРИАЗОЛИН-5-ТИОНОВ

Для исследования взаимосвязи между структурой и биологической активностью синтезированы соли 1,2,4-триазолин-5-тионов с аминами. Изучена их анальгетическая, диуретическая, противовоспалительная и депримирующая активность.

*O.I. Panasenko, I.M. Shevchenko, B.A. Samura, M.I. Bakumenko,
O.L. Toryanik, Ye.G. Knysh*

SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLINE-5-THIONES SALTS

SUMMARY

1,2,4,-Triazoline-5-thiones salts with amines were synthesized with the purpose to study the interaction between their composition and biological activity.

The analgetic, diuretic, anti-inflammatory and deimical activity of these salts was studied.

ВИВЧЕННЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ НАТРІЮ НІТРОПРУСИДУ З БІЛКАМИ КРОВІ

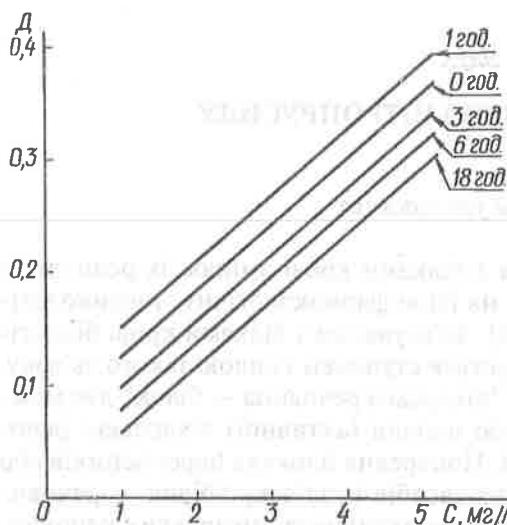
Запорізький державний медичний університет

Взаємодія лікарських засобів з білками крові змінює їх розподіл в організмі, а також може впливати на їхню фармакологічну, токсикологічну дію і швидкість елімінації [1,4]. Зв'язування з білками крові біологічно активних речовин характеризується ступенем і силою такого зв'язку. Здатність до дисоціації комплексу "лікарська речовина — білок" дає можливість підтримувати концентрацію вільної (активної) лікарської речовини в крові на визначеному рівні. Попередня блокада переносників або конкурентне витіснення лікарських засобів із зв'язку "білок — речовина" дозволяє регулювати терапевтичну активність лікарських речовин, отримувати швидкий або значно сильніший терапевтичний ефект при менших дозах лікарських засобів [2,3]. Тому питання взаємодії лікарської речовини — натрію нітропрусиду з білками крові становить інтерес з фізіологічної та клінічної точок зору.

Експериментальна частина

На першому етапі досліджень вивчали поведінку натрію нітропрусиду в дослідах *in vitro* при різних способах інкубації і обробки розчинів. Для досліджень використовували донорську кров, отриману на Запорізькій обласній станції переливання крові. З урахуванням можливих інтервалів утримання речовини в біологічних рідинах готували п'ять серій розчину з різноманітною концентрацією натрію нітропрусиду (від 1 до 5 мг/мл) з використанням плазми, сироватки та донорської крові. Натрію нітропрусил спочатку розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду. Потім до 1 мл біологічного субстрату додавали різноманітні об'єми розчину натрію нітропрусиду (0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 10 мл). Відразу і після інкубації при 37 °C через 1, 3, 6 і 18 год до проб додавали по 5 мл 96 % етилового спирту для осадження білків, суміші центрифугували протягом 15 хв при 6000 об/хв. Супернатант зливали в мірну колбу місткістю 25 мл і доводили до позначки ізотонічним розчином натрію хлориду. Оптичну густину супернатantu визначали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 у кюветах з шаром завтовшки 2 см при довжині хвилі 750 ± 5 Нм. Як контроль використовували суміш 1 мл біологічного субстрату, оброблену, як зазначено вище. З одержаних результатів (рис.) видно, що стійкість показників і стабільність результатів визначення натрію нітропрусиду дотримується лише при визначенні речовини в сироватці крові. При визначенні натрію нітропрусиду в плазмі або цільній крові відмічається нестійкість показників із значним збільшенням помилки аналізу.

Визначення зв'язування натрію нітропрусиду з білками сироватки донорської людської крові проводили методом рівноважного діалізу за методикою і у пристрой, описаному С.І.Чегером [5]. У верхні камери пристроя для діалізу вводили по 0,2 мл сироватки крові в 1,8 мл розчину натрію нітропрусиду з відомою концентрацією, виготовленого на ізотонічному розчині натрію хлориду. Контроль вмісту натрію нітропрусиду в розчині здійснювали фотоколометричним методом (А.С. № 1551085 від 02.06.87 р.). У нижні камери пристроя для діалізу вводили по 3,5 мл



Залежність оптичної густини розчинів натрію нітропрусиду в сироватці крові від його концентрації (мг/мл) і часу інкубації (год)

розчину натрію нітропрусиду та-кої ж концентрації і по 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Камери для діалізу у пристрії розділяли целофановою мембрanoю (целофан марки С-100, що застосовується в апараті "штучна нирка"). Останній попередньо насичували протягом доби розчином натрію нітропрусиду, що досліджувався, після чого просушували між аркушами фільтрувального паперу.

Системи з верхніх і нижніх камерах з вміщеною між ними целофановою мембрanoю витримували в термостаті при 37 °C протягом 48 год для встановлення діалізної рівноваги. Потім в діалізних камерах визначали кількісний вміст натрію нітропрусиду. Кількість не пов'язаної з білками речовини (ДЧ — "дифундуюча частина") розраховували у відсотках за формулою

$$ДЧ = \frac{(V_o + V_i) \cdot C_o \cdot 100}{V_o \cdot C_o + V_i \cdot C_i}, \text{де}$$

V_o і V_i — об'єм верхньої і нижньої камер (2 мл і 4 мл відповідно);
 C_o і C_i — концентрація натрію нітропрусиду (мг/мл) у верхній і нижній камерах.

Вміст білковопов'язаної частини (ВЧ) натрію нітропрусиду вираховували за формuloю $ВЧ = 100 - ДЧ$.

Результати визначення зв'язування натрію нітропрусиду з білками сироватки донорської крові людини

Концентрація натрію нітропрусиду в розчині для заповнення камер, мг/мл	ДЧ, % $\bar{x} \pm \Delta x$	ВЧ, % $\bar{x} \pm \Delta x$
1,0	90,48 \pm 0,09	9,52
2,0	88,90 \pm 0,05	11,10
3,0	91,41 \pm 0,05	8,59
4,0	94,63 \pm 0,09	5,37
5,0	88,24 \pm 0,05	11,76
$\bar{x} \pm \Delta x = 90,73 \pm 3,13$		$\bar{x} \pm \Delta x = 9,27 \pm 3,13$

Висновок

Показано, що взаємодія натрію нітропрусиду з білками сироватки крові не залежить від концентрації і часу інкубації системи. Збільшення концентрації натрію нітропрусиду в сироватці донорської крові від 1 до 5 мг/мл також суттєво не впливає на ступінь зв'язування речовини, яка дорівнює $9,27 \pm 3,13\%$.

1. Зайцева Т.М., Овчинникова М.В., Мазур И.А. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1985. — Т. 18, № 9. — С. 1034–1039.
2. Кравченко Т.М., Гладишев В.В. // Фармац. журн. — 1990. — № 6. — С. 63–64.
3. Нагорный В.В. // Современные проблемы фармации: Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. — Х., 1993. — С. 142–143.
4. Лукьянчук В.Д., Луйк О.І., Данова І.В. та ін. // Фармац. журн. — 1986. — № 3. — С. 31.
5. Чегер С.И. Транспортная функция сывороточного альбумина. — Бухарест: Изд-во АН СРР, 1975. — 184 с.

Надійшла до редакції 16.06.97.

B.B. Nagorniy

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ НАТРИЯ НИТРОПРУССИДА С БЕЛКАМИ КРОВИ

Взаимодействие лекарственных веществ с белками крови изменяет их распределение в организме, может влиять на их фармакологическое, токсикологическое действие и скорость элиминации.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что устойчивость показаний и стабильность результатов определений натрия нитропруссида соблюдается лишь при определении вещества в сыворотке крови.

Установлено, что взаимодействие натрия нитропруссида с белками сыворотки крови не зависит от концентрации и времени инкубации системы. Увеличение концентрации натрия нитропруссида в сыворотке донорской крови от 1 до 5 мг/мл также существенно не влияет на степень связывания вещества, которая равна $9,2 \pm 3,13\%$.

V.V. Nagorniy

STUDY OF TYING OF SODIUM NITROPRUSIDE WITH BLOOD ALBUMEN

SUMMARY

Interaction of medicinal substance with blood albumen changes their distribution in organism, it can influence on their pharmacological, toxicological effect and speed of elimination.

The results have been obtained by us, testify to steadiness of readings and stability of the results of determination of sodium nitroprusside keptly by determination of substance in the blood serum.

It has been established, that interaction of sodium nitroprusside with blood serum albumen does not depend on concentration and time of incubation of the system. Increase of concentration of sodium nitroprusside in donor blood serum from still 5 milligramme also does not influence greatly on the degree of tying of substance, which equals $9,2 \pm 3,13\%$.



УДК 615.31:547.56:543.42.062:615.45

**Б.О. ВАРИНСЬКИЙ, асп., С.О. ВАСЮК, канд. фармац. наук,
В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук**

СПОСІБ КІЛЬКІСНОГО ВІЗНАЧЕННЯ ПІРИДОКСИну ГІДРОХЛОРИДУ

Запорізький державний медичний університет

Піридоксину гідрохлорид (вітамін B_6) широко застосовується в медичній практиці [4]. Згідно з нормативно-технічною документацією піридоксину гідрохлорид у препараті визначають титруванням хлорною кислотою в неводному середовищі у присутності ацетату окисної ртуті, в таблетках — фотоколориметрично на основі реакції піридоксину гідрохлориду з 2,6-дихлорхіонхлорімідом або полянографічно [3]. Основне місце серед методів аналізу вітаміну B_6 займають фотоколориметричні [1, 2, 5].

Огляд наведених методів свідчить про те, що деякі з них характеризуються малою специфічністю, токсичністю застосованих титрантів та розчинників, малою доступністю реагентів [3], багатостадійністю реакцій — реакції діазотування з наступним азосполученням [1, 2, 5].

Метою роботи було вивчення умов проведення реакції піридоксину гідрохлориду з діазолем яскраво-червоним 2Ж та розробка способу його кількісного визначення.

Експериментально встановлено, що піридоксину гідрохлорид реагує з діазолем яскраво-червоним 2Ж у водному середовищі при кімнатній

температуру у присутності розчину карбонату натрію. При цьому утворюється забарвлений в жовто-оранжевий колір продукт з максимумом вбирання при 436 нм. Величина оптичної густини практично не змінюється протягом 40 хв.

Відкривальний мінімум для препарату становить 0,43 мкг/мл. Підпорядкування закону світловбирання знаходиться в межах концентрації піридоксину гідрохлориду 0,36-0,96 мг/100 мл.

Розрахунок процентного та грамового вмісту проводили за оптичною густиною стандартного розчину піридоксину гідрохлориду, субстанція якого відповідає вимогам ДФ Х [3].

Методика кількісного визначення піридоксину гідрохлориду у препараті. Точну наважку піридоксину гідрохлориду (0,0180-0,0480 г) розчиняють у 5 % водному розчині карбонату натрію в мірній колбі місткістю 100 мл і доводять цим же розчинником до мітки. 1 мл одержаного розчину вміщують у мірну колбу на 50 мл, додають 4 мл 0,2 % свіжовиготовленого розчину діазолю яскраво-червоного 2Ж, через 10 хв доводять водою до мітки. Паралельно проводять пробу з 1 мл стандартного розчину піридоксину гідрохлориду (0,0250 г в 100 мл) і розчином-фоном, який не вміщує речовини, що визначається.

Оптичну густину досліджуваного і стандартного розчинів вимірюють на фоні контролю при 436 нм за допомогою спектрофотометра, використовуючи кювети з шаром завтовшки 1,0 см.

Розрахунок процентного вмісту піридоксину гідрохлориду проводять за формулою

$$C \% = \frac{D \cdot C_0 \cdot 100 \cdot 50}{D_0 \cdot p \cdot I}, \text{ де}$$

D — оптична густина досліджуваного розчину,

D_0 — оптична густина стандартного розчину,

C_0 — концентрація стандартного розчину (0,0005 г в 100 мл),

p — наважка, г,

I — товщина шару, см.

Результати кількісного визначення піридоксину гідрохлориду у препараті наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в субстанції ($n = 6, P = 0,95$)

Наважка, г	D	D_0	Знайдено, %	Метрологічні характеристики
0,0211	0,501	0,590	100,6	$\bar{X} = 100,2$
0,0310	0,738		100,9	$S^2 = 5,442 \cdot 10^{-1}$
0,0333	0,780		99,29	$S = 7,377 \cdot 10^{-1}$
0,0354	0,829		99,23	$S_x = 3,012 \cdot 10^{-1}$
0,0404	0,957		100,4	$\Delta x = 1,896$
0,0450	1,069		100,7	$\epsilon = 1,892$

Методика кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в 5 % розчині для ін'єкцій. 1 мл 5 % ін'єкційного розчину вміщують в мірну колбу на 200 мл, доводять до мітки 5 % розчином карбонату натрію, перемішують. 1 мл одержаного розчину переносять в мірну колбу місткістю 50 мл і аналізують за наведеною вище методикою.

Методика кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в таблетках по 0,01 г. Точну наважку таблеткової маси (0,0690-0,1800 г) розчиняють у 5 % розчині карбонату натрію в мірній колбі місткістю 50 мл.

Фільтрують, перші порції фільтрату відкидають, а з наступних беруть 2 мл розчину, вміщують в мірну колбу на 25 мл і визначають, як зазначено вище.

Методика кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в мазі. Точну наважку мазі (0,3650-1,000 г) вміщують у склянку, додають 10 мл води і нагрівають на водяному огрівнику протягом 10 хв, охолоджують і зливають у мірну колбу на 50 мл, аналогічне екстрагування повторюють ще двічі. Одержану витяжку доводять 10 % розчином карбонату натрію до мітки. 2 мл одержаного розчину аналізують за вищенаведеною методикою.

Результати кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських формах наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення піридоксину гідрохлориду в лікарських формах

Склад лікарської форми	Взято для аналізу	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
5 % розчин піридоксину гідрохлориду для ін'екцій серія 160795	1,00 мл 1,00 1,00 1,00 1,00 1,00	0,0502 0,0498 0,0503 0,0495 0,0500 0,0492	$\bar{X} = 0,0498$ $S^2 = 1,79 \cdot 10^{-7}$ $S = 4,23 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{X}} = 1,73 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x = 1,09 \cdot 10^{-3}$ $\epsilon = 2,18$
Таблетки піридоксину гідрохлориду 0,01/0,303 серія 431296	0,0719 г 0,0810 0,0898 0,1026 0,0853 0,0958	0,00961 0,00939 0,0100 0,00979 0,00995 0,00997	$\bar{X} = 0,00982$ $S^2 = 5,13 \cdot 10^{-8}$ $S = 2,26 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{X}} = 9,25 \cdot 10^{-5}$ $\Delta x = 5,82 \cdot 10^{-4}$ $\epsilon = 5,93$
Піридоксину гідрохлориду 0,005 Цукру 0,2	0,0936 г 0,0974 0,0991 0,1012 0,1103 0,1147	0,00503 0,00498 0,00510 0,00507 0,00503 0,00496	$\bar{X} = 0,00503$ $S^2 = 2,98 \cdot 10^{-9}$ $S = 5,46 \cdot 10^{-5}$ $S_{\bar{X}} = 2,23 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x = 1,40 \cdot 10^{-4}$ $\epsilon = 2,79$
Тіаміну броміду 0,2 Піридоксину гідрохлориду 0,3 Ланоліну Вазеліну по 25,0	0,3990 г 0,4509 0,5014 0,5508 0,6005 0,6511	0,2972 0,2920 0,2919 0,2919 0,2922 0,2917	$\bar{X} = 0,293$ $S^2 = 4,64 \cdot 10^{-6}$ $S = 2,15 \cdot 10^{-3}$ $S_{\bar{X}} = 8,80 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x = 5,54 \cdot 10^{-3}$ $\epsilon = 1,89$

Висновки

1. Запропоновано спектрофотометричний спосіб визначення піридоксину гідрохлориду, що ґрунтується на реакції препарату з діазолем яскраво-червоним 2 Ж.

2. Показана можливість застосування опрацьованої методики визначення піридоксину гідрохлориду у препараті та деяких лікарських формах.

3. Запропоновані методики характеризуються високою чутливістю, простотою виконання і можуть бути застосовані в лабораторіях по контролю якості ліків та ВТК хіміко-фармацевтичних заводів.

- Алнєв А.М., Онов А.О. // Хим.-фармац. журн. — 1968. — Т.2, № 4. — С. 44—48.
- Алнєв А.М., Мустафаєва Л.И., Ахмедова Ф.М. и др. // Фармация. — 1990. — Т. 39, № 6. — С. 56—59.
- Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 572—576.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — М.: Медицина, 1987. — Т. 2. — С. 17—19.
- Перепелиця Н.П., Кириченко Л.О. // Фармац. журн. — 1976. — № 1. — С. 39—42.

Надійшла до редакції 03.02.98.

Б.А. Варинский, С.А. Васюк, В.В. Петренко

**СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА**

Разработан способ количественного спектрофотометрического определения пиридоксина гидрохлорида в субстанции и четырех лекарственных формах, в основе которого лежит реакция препарата с дигазолем алым 2Ж. Стандартное отклонение среднего результата при определении субстанции не превышает 0,30, лекарственных форм — 8,8·10⁻⁴.

B.O.Varinskij, S.O.Vasuk, V.V.Petrenko

THE METHOD OF PIRIDOXINE HYDROCHLORIDE QUANTITATIVE ANALYSIS

SUMMARY

Reaction conditions of piridoxine hydrochloride with diazol scarlet 2 G were studied and the method of quantitative spectrophotometric determination in substance and drug was suggested.

УДК 616.03:577.152.1+612.014.481

Ю.В. ВОЛОЩЕНКО, канд. мед. наук, Н.К. БЕРДИНСЬКИХ, д-р мед. наук, Н.В. КОКШАРЕВА, д-р. біол. наук, Н.О. ШУШУРІНА, канд. мед. наук, С.М. КОРЖ, Н.М. ЛЯЛЮШКО, канд. біол. наук, Л.С. РЯДСЬКА

**ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА РАДІОЗАХИСНИЙ ЕФЕКТ
НОВОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ**

Київське підприємство по виробництву бактерійних препаратів "БІОФАРМА", Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Інститут екології та токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України

Багатофункціональний білок церулоплазмін вперше було отримано з плазми крові людини Холмбергом і Лауреллом у 1944 р. [12]. Церулоплазмін (ЦП, КФ 1.16.3.1.-Fe (II): кисеньоксидоредуктаза) відноситься до класу металоферментів — так званих "голубих оксидаз". Людський церулоплазмін — це мід'явміщуючий глікопротеїн α_2 -глобулінової фракції плазми крові людини з молекулярною масою близько 132 кДа.

Мідь, що входить до складу молекули ЦП, становить майже 98 % усієї міді, яка знаходитьться у плазмі крові (115 мкг Cu/100 мл плазми) [16]. Крім іонів міді, до складу молекули ЦП входить вуглеводневий компонент, що складається з N-ацетилглюкозаміну, галактози, манози, залишків сіалових кислот.

Нині є дані про участь ЦП у перебігу різних важливих фізіологічних процесів: у транспорти та утилізації міді в організмі [10,16]; в окисленні двовалентного заліза до тривалентного [13], що забезпечує насычення залізом молекули трансферину, який переносить залізо у кістковий мозок, де синтезуються молекули гема. Крім того, ЦП відіграє певну роль у каталітичному окисленні біогенних ароматичних амінів [3] — норадреналіну, серотоніну та інших катехоламінів, таким чином регулюючи їх рівень, виконує певну роль у функціонуванні ЦНС, здійснюючи антиоксидантний захист, попереджуючи формування вільних радикалів у плазмі крові [14], та знешкоджує вільні радикали, що утворюються, перехоплюючи їх [11].

Вміст ЦП у крові людини достатньо великий — близько 30 мг/100 мл [16], але не постійний і залежить від загального стану організму. На думку багатьох дослідників, рівень ЦП у сироватці крові як “реактанту гострої фази” значно збільшується при різних інфекційних та запальних захворюваннях, гострому і хронічному запальному процесах, інфаркті міокарда [8], опіковій хворобі [2].

При лікуванні та видужуванні кількість ЦП повертається до норми. Мабуть, ЦП є одним з факторів неспецифічного захисту.

Рівень ЦП у сироватці крові збільшується і при зложісних новоутвореннях, причому ступінь його підвищення відповідає стадії захворювання, що дозволило вважати ЦП “маркером неопластичної активності” [9].

Зниження рівня ЦП у крові спостерігається при хворобі Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація), при некрозі печінки — у зв'язку з недостатнім синтезом його у печінці або при збільшенні екскреції з сечею разом з іншими білками крові при нефрозі та інших захворюваннях нирок [5].

Внутрішньовенне введення ЦП хворим на хворобу Вільсона в дозі 10 мг/кг сприяло деякому поліпшенню їх клінічного стану [15]. ЦП, виділений з крові людини, був успішно застосований при лікуванні апластичної анемії [17]. Низка авторів вказує на протизапальний ефект ЦП, його імуномодулюючі і мембраностабілізуючі властивості, позитивну дію в комплексній терапії онкологічних хворих [1,7].

Вітчизняний лікарський препарат ЦП було створено у результаті сумісної праці вчених Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є.Кавецького та фахівців Київського підприємства по виробництву бактерійних препаратів “БІОФАРМА” і зареєстровано у СРСР (Р/№ 90/411/1). У 1993 р. ними було отримано патент України на Способ одержання церулоплазміну” [6]. У 1996 р. “Церулоплазмін ліофілізований для ін’єкцій” було зареєстровано в Україні (реєстраційне свідоцтво №П/96/322/6 від 11.10.96) як біогенний препарат, що має антиоксидантну, імуно- і гемостимулюючу дію. Його застосовують у комплексній терапії онкологічних хворих, для стимуляції гемопоезу, у ранньому післяоператійному періоді при значній втраті крові, при гнійно-септичних ускладненнях, а також у комплексній терапії хворих з гострим і хронічним остеоміелітом.

Сировиною для отримання ЦП є ретроплацентарна фракція сироватки людської крові, що залишається невикористаною при виробництві гамма-глобулінів.

Нешодавно розроблена і готується до реєстрації нова лікарська форма — 2 % розчин ЦП для ін’єкцій, при виготовленні якої виключено процес ліофілізації, що дозволяє зменшити витрати енергоресурсів і знизити її вартість. У той же час препарат у новій формі за своїми специфічними характеристиками та нешкідливістю для людини не поступається “ЦП ліофілізованому”.

Порівняльне вивчення фізико-хімічних властивостей препарату “Церулоплазмін” у рідкій та ліофілізованій лікарських формах при одержанні і в процесі зберігання проведено за такими параметрами: молекулярна маса, ферментативна активність, електрофоретичні, спектрофотометричні та ЕПР-спектрометричні характеристики.

Молекулярна маса церулоплазміну, одержаного в рідкій та ліофілізованій лікарських формах, становить близько 132 кДа, що відповідає літературним даним [18]. При електрофорезі у трис-боратній системі (рН 8,6) обидві форми препарату “Церулоплазмін” дають однакові смуги з електрофоретичною, рухомістю α_2 -глобулінів, які мають ферментативну (амінооксидазну) активність.

Положення та рівень сигналу на спектрі ЕПР, що характеризує стан дновалентної міді та її оточення, дають підстави твердити про збереження структури активного центру.

При спектрофотометричному аналізі препарати церулоплазміну у рідкій та ліофілізованій формах мають характерний максимум вбирання при 610 і 280 нм: відношення показників E_{610}/E_{280} становить 0,03–0,040 для свіжих препаратів у рідкій лікарській формі і 0,025–0,035 — для свіжих препаратів у ліофілізованій формі. Ферментативну активність препарату визначали за методом Равіна, модифікованим Геном [4]. Рідку і ліофілізовану форму церулоплазміну було вивчено при зберіганні протягом 1, 3, 6, 12 місяців. На підставі одержаних даних встановлено, що як рідка, так і ліофілізованая форма церулоплазміну зберігають фізико-хімічні властивості та ферментативну активність протягом одного року.

Біологічні дослідження виявили, що рідка лікарська форма ЦП є стерильною й апірогенною. У препараті відсутні поверхневі антигени вірусів гепатиту (HBsAg) і ВІЛ.

Вивчення нешкідливості (токсичності) нової лікарської форми ЦП було проведено на статевозрілих щурах лінії Вістар, які утримувались у віварії на стандартному раціоні. Показано, що за параметрами гострої токсичності при внутрішньовенному і внутрішньоочеревинному введенні щурам рідкий ЦП є малотоксичним препаратом ($LD_{50} > 600$ мг/кг) так само, як і препарат порівняння — ЦП ліофілізований.

Багаторазове введення ЦП обох форм у дозах 10 і 100 мг/кг внутрішньоочеревинно у субхронічному експерименті протягом місяця не спричинило загибелі дослідних тварин. ЦП рідкий, як і препарат порівняння, не викликав негативних змін функціонального стану ЦНС, позитивно впливав на стан тварин, за показниками хвилинного об'єму крові та хвилинного об'єму дихання поліпшував роботу серця і легенів. Це підтверджували і візуальні спостереження: тварини дослідних груп були активнішими, швидше збільшували масу тіла, їхній волосяний покрив був кращої якості.

При застосуванні обох форм препарату не спостерігались статистично значущі зміни величини показників, що характеризують функціональний стан печінки, нирок, вуглеводневий і жировий обмін. У дослідних тварин препарат не викликав негативних кількісних змін показників червоної і білої крові. У щурів, які отримували ЦП у дозі 100 мг/кг, спостерігалась тенденція до підвищення вмісту гемоглобіну.

Морфологічні дослідження, проведені на кролях, показали, що ЦП рідкий не викликав місцевоподразнюючої дії на вени тварин, яким вводили препарат.

Одним із завдань було встановити, як впливає ЦП на стан гемопоезу за екстремальних ситуацій, зокрема при опроміненні рентгенівськими променями. Досліди проводились на білих нелінійних щурах-самцях, які утримувались на стандартному раціоні на експериментальній базі Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є.Кавецького.

Щурів (150-200 г, віком 2-2,5 міс.) опромінювали на рентгенівській установці РУМ-II (5,28 Гр) за умов: напруга 180 в; фокус 40 см; сила струму 10 мА; 0,5 мм Cu+1 мм Al фільтри, потужність 0,55 Гр/хв.

Вивчали вплив 2 % розчину ЦП при внутрішньоочеревинному введенні щурам через 1 год після опромінення, зокрема динаміку зміни показників периферичної крові протягом 7 діб променевої хвороби.

При формуванні дослідної і контрольної груп тварин було отримано вихідні дані за основними показниками: рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів. За цими показниками щурів було поділено на три

групи: норма — інтактні тварини (20); контроль — опромінені тварини (12); дослід — опромінення+ЦП (14 тварин).

Дослідження морфологічного складу периферичної крові проводили у одних і тих же тварин на 1,5 і 7-му добу після опромінення. Периферичну кров у щурів брали з хвостової вени в один і той же час. Результати, обраховані статистично із застосуванням критерію Стьюдента, показали, що одноразове введення ЦП (10 мг/кг) щуром через 1 год після опромінення в дозі 5,28 Гр захищало всіх тварин від загибелі протягом 30 діб (при 60 % виживанні у контрольній групі). При цьому ЦП ефективно впливав на морфологічний склад периферичної крові (табл.). Якщо в контрольній групі (опромінені тварини), починаючи з першої доби, різко зменшувалась кількість лейкоцитів (на 7-му добу вона становила 15 % початкового рівня), ретикулоцитів, еритроцитів і тромбоцитів, а також знижувався вміст гемоглобіну і рівень колірного показника, то в дослідній групі тварин (опромінення + ЦП) спостерігалося менш значне зниження кількості лейкоцитів, підвищення рівня гемоглобіну, мало місце прискорення нормалізації колірного показника крові та кількості ретикулоцитів, що свідчить про відновлення червоного ростка кровотворення.

Вплив 2 % розчину церулоплазміну для ін'єкцій на показники периферичної крові щурів, опромінених рентгенівськими променями (5,28 Гр)

Групи тварин та їх кількість	Показники периферичної крові					
	гемоглобін, Г/л	еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	колірний показник	ретикулоцити, %	тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$
Інтактні (норма), 20	154,4±2,5	7,1±0,2	0,70±0,20	2,7±0,2	547,4±41,9	15,6±0,2
<i>Доба 1</i>						
Опромінені (контроль), 12	144,3±5,2*	6,7±0,3*	0,65±0,04	1,8±0,2*	520,3±68,2	5,9±0,2*
Опромінення + ЦП, 16	157,5±4,0**	6,3±0,2*	0,80±0,04	1,7±0,3*	815,4±19,7***	7,2±0,3**
<i>Доба 5</i>						
Опромінені (контроль), 12	124,6±6,9*	7,9±0,1	0,40±0,06*	1,0±0,3*	278,0±10,4*	3,4±0,1*
Опромінення + ЦП, 16	141,2±6,6*/**	8,1±0,9	0,60±0,04**	1,0±0,3*	245,0±95,8*	6,2±0,4*/**
<i>Доба 7</i>						
Опромінені (контроль), 12	131,3±7,0*	5,5±0,2*	0,70±0,07	1,5±0,3*	142,9±31,8*	2,0±0,3*
Опромінення + ЦП, 16	134,7±3,5*	5,7±0,2*	0,70±0,04	2,5±0,6**	137,8±25,3*	1,9±0,3*

* Статистично достовірно ($p < 0,05$) з нормою (інтактні тварини)

** Статистично достовірно ($p < 0,05$) між контролем (опромінені тварини) і дослідом (опромінення ± ЦП)

Висновки

1. На підставі проведених дослідів показано, що нова лікарська форма — 2 % розчин церулоплазміну для ін'єкцій за фізико-хімічними характеристиками та нешкідливістю не поступається раніше зареєстрованій — церулоплазміну ліофілізованому для ін'єкцій і технологія її отримання економічно вигідніша.

2. Встановлено, що 2 % розчин церулоплазміну для ін'єкцій має радіозахисний ефект, зокрема на систему кровотворення, у ранні строки після опромінення.

1. Бердинских Н.К., Волощенко Ю.В., Лившиц В.И. и др. // Фармация Украины. — 1994. — № 5. — С. 36—40.
2. Лялюшко Н.М., Король Д.Р., Волощенко Ю.В. и др. // Гематология и переливание крови. — К.: Здоров'я, 1991. — Вып. 26. — С. 118—121.
3. Саенко Е.Л., Сиверина О.Б., Басевич В.В. и др. // Биохимия. — 1986. — Т. 51, Вып. 6. — С. 1017—1022.
4. Тен Э.В. // Лаб. дело. — 1981. — № 6. — С. 334—335.
5. Чеснокова С.И. Активность церулоплазмина при диффузном гломерулонефрите у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1968. — 24 с.
6. Пат. 1319 Україна, МКІ⁵.А 61К37/47, А 61К35/16. Спосіб одержання церулоплазміну / Бердинских Н.К., Басова Р.В., Волощенко Ю.В., Гавріш І.М., Дробаха С.М., Лівшиц В.І., Лялюшко Н.М. (Україна). Опубл. 15.07.93; Бюл. № 4.
7. Berdinskikh N.K., Savtsova Z.D., Sanina O.L. et al. // Pharmacology Reviews and Communications. — 1997. — Vol. 9, № 4. — P. 217—222.
8. Denko C.W., Gabriel P. // J. Rheumatol. — 1979. — Vol. 6, № 6. — P. 664—672.
9. Fisher G.Z. and Shifrine M. // Oncol. — 1978. — Vol. 35, № 1. — P. 22—25.
10. Prieden E. // Metal Ions in Biological Systems. — New York—Basel: Marcel Dekker, 1981. — Vol. 13 — P.117—142.
11. Goldstein I.M., Kaplan H.B., Edelson H.S. et al. // Ann. NY Acad Sci. — 1982. — P. 368—379.
12. Holmberg C.G. // Acta Physiol. Scand. — 1944. — Vol. 8. — P. 227—229.
13. Kaplan J. and O'Halloran T.V. // Sci. — 1996. — № 2. — P. 271.
14. Lykens M.G., Davis W.B., Pacht E.R. // American J. Physiol. — 1992. — Vol. 3, № 2. — P. 169—175.
15. Rickel H., Schultze H.E., Gruter W. et al. // Klin. Wschr. — 1956. — Vol. 34. — P. 351—360.
16. Ryden L. Ceruloplasmin. / Ed. Lontie R. Copper proteins and copper enzymes. — RC Press, Florida, 1984. — Vol. 3. — P. 38.
17. Shimizu M // Transfusion. — 1979. — Vol. 19, № 6. — P. 742, 748.
18. Takahashi N., Ortel T.L., Putnam F.W. // Prot. Natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — VoI. 81, № 2. — P. 390—394.

Надійшла до редакції 04.08.98.

*Ю.В. Волощенко, Н.К. Бердинских, Н.В. Кокшарёва, Н.А.Шушурина,
С.Н. Корж, Н.М. Лялюшко, Л.С. Рядская*

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И РАДИОЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА

По физико-химическим характеристикам и безвредности новая лекарственная форма — 2 % раствор церулоплазмина для инъекций — не уступает ранее зарегистрированной — церулоплазмину лиофилизированному для инъекций и промышленная технология ее получения более выгодна экономически. Показан радиозащитный эффект 2 % раствора церулоплазмина для инъекций, в частности на систему кроветворения в ранние сроки после облучения.

*Y.V. Volostchenko, N.K. Berdinskikh, N.V. Kokshareva, N.O. Shushurina,
S.M. Korzh, N.M. Lyalyushko, L.S. Ryadskaya*

PHYSIKO-CHEMICAL PROPERTIES AND RADIO-PROTECTIVE EFFECT OF THE NEW MEDICINAL FORM OF CERULOPLASMIN

SUMMARY

In terms of physico-chemical features and toxicity ceruloplasmin 2 % solution for injections is same as compared to the earlier registered lyophilized one for injections and the industrial technology of obtaining this form is more suitable economically.

The radioprotective effect of ceruloplasmin 2 % solution was shown in the rats haemopoiesis early after exposure to radiation 5,28 Gy.

О.І.ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, проф., Т.Г.ЯРНИХ, д-р фармац. наук, проф., І.О.ТКАЧУК, канд. фармац. наук, Л.Д.ГРИЦАН, канд. хім. наук, доц.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФІЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ

Українська фармацевтична академія

Природні речовини та їх похідні порівняно з синтетичними, мають ряд переваг: їх відрізняє низька токсичність, багатофакторна біологічна дія, ефективна утилізація продуктів метаболізму з макроорганізму.

Значний інтерес являють продукти бджільництва, зокрема мед та прополіс, які застосовуються як профілактичні та лікувальні засоби завдяки їх високій терапевтичній активності та нешкідливості для організму [3, 6, 7].

На кафедрі аптечної технології ліків Української фармацевтичної академії було одержано біологічно активну субстанцію прополісу – фенольний гідрофільний препарат прополісу (ФГПП) (ФС 42У-34/42-112-96), яку використовують як основний діючий комплекс речовин при приготуванні різних лікарських форм. Відомо, що до складу ФГПП входять фенолкарбонові кислоти (кофейна, п-кумарова, ферулова) та оксикумарини (скополетин, ескулетин, умбеліферон), які мають протизапальну, антимікробну, противірусну та репаративну дію [1, 2].

Як нову високоефективну та малотоксичну рідку кориговану дитячу лікарську форму нами було запропоновано сироп з ФГПП. Сироп являє собою складну багатокомпонентну фізико-хімічну систему. У зв'язку з цим на першому етапі розробки складу і технології його виробництва нам необхідно було зібрати оптимальну концентрацію ФГПП.

У роботі наведено результати вивчення фізико-хімічних властивостей водних розчинів фенольного гідрофільного препарату прополісу (ФГПП) з метою обґрутування складу запропонованої лікарської форми.

Було вимірюено показник заломлення — за допомогою рефрактометра RL-2; в'язкість — за допомогою віскозиметра Оствальда ВПЖС-1; pH водних розчинів — потенціометрично при температурі 20 ± 2 °C (згідно з методиками, викладеними в ДФ XI). Поверхневий натяг визначали за методом Ребіндра.

На рис. 1 представлено залежності поверхневого натягу σ , pH, показника заломлення (n_D^{20}) та відносної в'язкості ($\eta_{\text{відн.}}$) від концентрації водних розчинів ФГПП (масова частка ФГПП $\omega_{\text{ФГПП}}$ змінювалась у межах від 0,1 до 2,0 %).

Хід кривої з концентраційної залежності поверхневого натягу досліджених розчинів (рис. 1) дозволяє зробити висновок, що речовини, які входять до складу ФГПП, мають досить високу поверхневу активність, тобто будуть добре адсорбуватись на поверхні розділу фаз різної полярності. Відомо, що це є одним з критеріїв, за яким оцінюють ступінь всмоктування лікарського препарату в тканини організму при будь-якому шляху його введення. Як видно з рис. 1, pH розчинів знаходиться в межах 6,40—4,10 і знижується зі збільшенням концентрації ФГПП, що підтверджує наявність фенолкарбонових кислот у досліджуваних розчинах.

Нами також було вивчено залежність показника заломлення від концентрації водних розчинів ФГПП, причому n_D^{20} лінійно збільшується з ростом вмісту похідних фенолів та фенолкарбонових кислот, що може

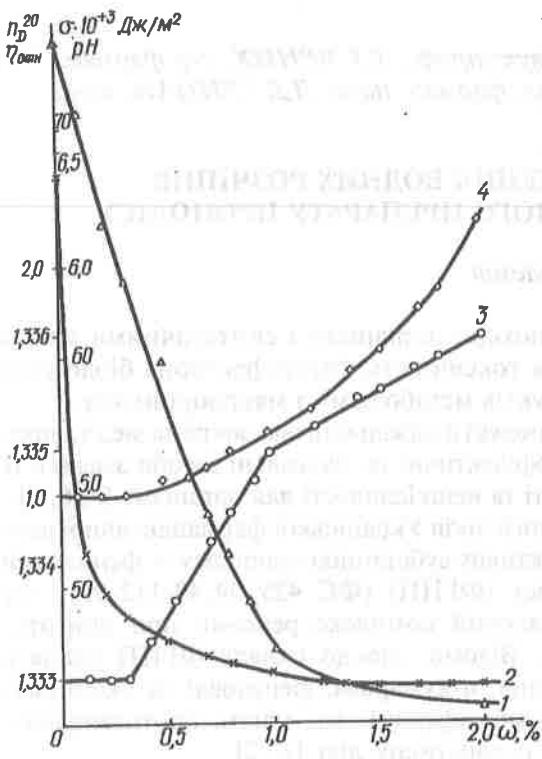


Рис. 1. Залежність поверхневого натягу (1), рН (2), показника заломлення (3) і в'язкості (4) від концентрації водних розчинів ФГПП

бути використано для кількісного аналізу лікарської форми.

В'язкість водних розчинів ФГПП монотонно збільшується з ростом концентрації ФГПП. Цей фізико-хімічний показник є дуже важливим, тому що при створенні лікарських сиропів певна в'язкість дозволяє забезпечити точне дозування.

Зважаючи на те, що до складу ФГПП входить комплекс поверхневоактивних речовин, які мають високу поверхневу активність та оптимальний баланс гідрофільних і гідрофобних властивостей, було доцільним за одержаними фізико-хімічними характеристиками визначити їх критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ). Для цього ми використали дані вимірювання поверхневого натягу, а також рефрактометричний і турбідиметричний методи [4, 5]. Для

визначення ККМ турбідиметричним методом вимірювали оптичну густину (D) водних розчинів ФГПП (при довжині хвилі $\lambda = 490$ нм) за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 і потім розраховували мутність $\tau = 2,3 D/l$, де l — товщина шару системи.

Наявність різких зламів на кривих $n_D = f(\lg \omega_{\text{ФГПП}})$, $\tau = f(\lg \omega_{\text{ФГПП}})$ в інтервалі концентрацій 0,40–0,55 % можна зв'язати із зміною стану компонентів системи (рис. 2). При концентраціях ФГПП, менших 0,40 %, ми маємо істинний розчин; область ККМ відповідає істинній розчинності поверхнево-активних речовин, які входять до ФГПП. При концентраціях більших, ніж 0,55 %, утворюється міцелярна колоїдна система. Одержані

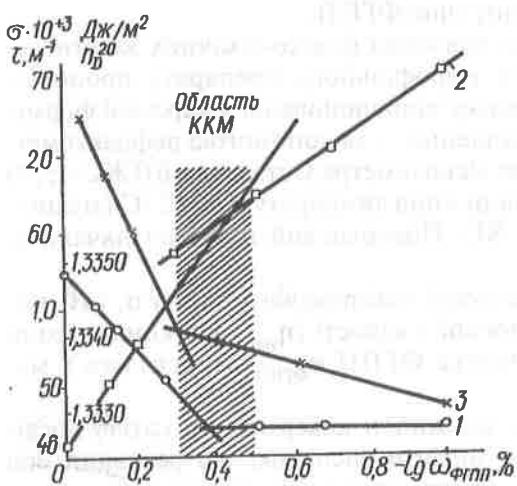


Рис. 2. Залежність показника заломлення (1), поверхневого натягу (2) і мутності (при $\lambda = 490$ нм) (3) від логарифму концентрації водних розчинів ФГПП

нами експериментальні дані добре узгоджуються з фазовою теорією міцелоутворення, згідно з якою утворення міцел в розчині розглядається як виникнення нової фази з певним ступенем дисперсності. Дійсно, ми спостерігали утворення осадів у розчинах з масовою часткою ФГПП понад 0,50 % при їх зберіганні, що свідчить про термодинамічну нестійкість цих систем.

Таким чином, на підставі одержаних даних було встановлено, що у водних розчинах ФГПП відбувається процес міцелоутворення в області концентрацій від 0,40 до 0,55 %.

Правильність графічного визначення області ККМ за результатами фізико-хімічних досліджень підтверджена за допомогою методу комп'ютерної оцінки параметрів кусково-лінійної регресійної моделі з розривом, який дав значення ККМ, що дорівнює 0,50 % (при відносній похибці фізико-хімічних вимірювань $\pm 10\%$).

Результати проведеного дослідження було взято до уваги при подальших розробках складу сиропу для вибору оптимальної концентрації ФГПП.

Висновки

1. Досліджено фізико-хімічні властивості водних розчинів в інтервалі концентрацій фенольного гідрофільного препарату прополісу від 0,1 до 2 %.

2. Встановлено, що у водних розчинах відбувається процес міцелоутворення в області концентрацій ФГПП від 0,40 до 0,55 %.

1. Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1983. — 50 с.
2. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. // Экол. аспекты в фармации: Тез. докл. Междунар. симп. (Москва, 11–16 июня, 1990). — М., 1990. — С. 78.
3. Стегний С.І., Городинська З.А. Продукти бджільництва і їх застосування. — К.: Вищ. шк., 1993. — 128 с.
4. Рusanov A. I. Мицеллообразование в растворах поверхностноактивных веществ. — С.-Петербург: Химия, 1992. — 280 с.
5. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1989. — Вып. 1, 2.
6. Nady M., Suchy V., Uhin D. // Chem Pap. — 1988. — Vol. 42, № 5. — P. 691–696.
7. Lisa M., Ulieertova I., Balloun J. // Folia pharm. Univ. Carolinae. — 1989. — № 13, — P. 29–44.

Надійшла до редакції 03.08.98.

A.I.Tихонов, T.G.Ярных, I.A.Ткачук, L.D.Грицан

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФИЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА

Изучены физико-химические свойства водных растворов ФГПП. Установлена критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) комплекса коллоидных поверхностно-активных веществ фенольного гидрофильного препарата прополиса с целью подбора его оптимальной концентрации при дальнейших разработках состава новой лекарственной формы — сиропа.

O.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, T.O.Tkachuk, L.D.Gritsan

PHISICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF AQUEOUS SOLUTIONS OF PHENOLIC HYDROPHILIC PROPOLIS PREPARATION

SUMMARY

Physical and chemical properties of aqueous solutions of FHPP were studied. Critical micellation concentration (CMC) of colloidal surface-active substances complex of phenolic hydrophilic propolis preparation with the aim of optimum concentration selection in subsequent elaborations of composition of new dosage form — syrup has been established.

Ю.Й. КУДРЯВЕЦЬ, канд. біол. наук

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ МЕХАНІЗМІВ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ІНТЕРФЕРОНУ ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН В КЛІТИННИХ КУЛЬТУРАХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЛЮДИНИ

*Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України*

Інтерферони, як відомо, відносяться до родини цитокінів, які індукують в клітинах неспецифічну резистентність до різних вірусів. Разом з тим, ці білки пригнічують проліферацію нормальних та пухлинних клітин, регулюють рівень їх диференціювання, а також модулюють *in vivo* активність різних компонентів імунної системи. Саме ці властивості інтерферонів привернули увагу онкологів.

Найбільш поширеним у клінічній практиці є один з інтерферонів, а саме рекомбінантний інтерферон-альфа2b (надалі ІФН), який виробляється в Україні під назвою "Лаферон". Експериментальні дослідження та клінічний досвід свідчать, що найбільший протипухлинний ефект спостерігається при використанні ІФН у комбінації з хіміопрепаратами або з іншими цитокінами, в т. ч. з фактором некрозу пухлин (ФНП) [1, 11], але механізми підвищення активності такої комбінації досі не відомі.

Останнім часом показано, що ефективність протипухлинної терапії значною мірою визначається рівнем виникнення в злоякісній пухлині так званої "програмованої клітинної смерті" або апоптозу [10]. Взагалі апоптоз є фізіологічним процесом, спрямованим на знищенння непотрібних або шкідливих для організму клітин, у т. ч. пухлинних. На відміну від некрозу, який є випадковою патологічною загибеллю клітини, апоптоз є активним біохімічним процесом, який регулюється генетичною програмою самої клітини. Ця програма включає гени, що активують механізми клітинної смерті та гени, які їх пригнічують. Інакше кажучи, життя клітини — це постійна підтримка рівноваги в активності генів, що регулюють апоптоз. Процес апоптозу характеризується виразними морфологічними та біохімічними змінами в клітинах: відбувається ущільнення цитоплазми та ядерного хроматину, різко падає синтез нуклеїнових кислот, в хромосомній ДНК виникають одно- та двониткові розриви, і надалі вона розпадається на специфічні фрагменти.

На останньому етапі процесу відбувається фрагментація ядра і самої клітини з утворенням апоптичних тілець, які поглинаються макрофагами та навколошніми клітинами [2, 10]. Очевидно, що саме апоптоз лежить в основі стримування росту мікрометастазів при розвитку онкологічного процесу [8], і саме ця форма загибелі характерна для пухлинних клітин при хіміотерапії [10]. Тому пошук препаратів, здатних посилювати апоптичну дію протипухлинних засобів або природних цитотоксичних факторів, є актуальною проблемою онкології.

Роль ІФН в розвитку апоптозу ще дуже мало вивчена. Деякі дані свідчать, що ІФН може виконувати функцію регулятора активності імунної системи, стимулюючи чи пригнічуючи апоптоз імунокомпетентних клітин [3, 7, 9, 13]. Лише в окремих випадках він діє як прямий індуктор апоптозу пухлинних клітин [12, 13].

З метою вивчення характеру впливу ІФН на індукуцію апоптозу досліджували комбіновану дію на пухлинні клітини ІФН та ФНП, відносно нового рекомбінантного препарату, який є природним індуктором апоптозу.

Експериментальна частина

Досліди проводили на клітинних лініях пухлин людини: U-937 (гістіоцитарна лімфома), K-562 (хронічний міелолейкоз), НЕр-2 (карцинома горла) та Namalva (лімфома Беркіта). Клітини культивували в середовищі RPMI 1640 (Gibco, США) з 2 мМ L-глютаміну, 10 % ембріональної сироватки теляти (Біомарк, Україна), 40 мкг/мл гентаміцину (Фармаксім, Болгарія) у зволоженій атмосфері з 5 % CO₂ при 37 °C. В експериментах використовували рекомбінантний ІФН людини — лаферон виробництва Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (специфічна активність 2x10⁸ од/мг білка). Препарат рекомбінантного ФНП-альфа людини (специфічна активність 5x10⁷ од/мг білка) був люб'язно наданий В.Г.Коробко (ІБОХ РАН, Росія). Дослідження антироліферативної, цитотоксичної та апоптичної дії ІФ та ФНП проводили як описано раніше [2].

Рівень апоптозу оцінювали за кількістю клітин з апоптичною морфологією та за кількістю характерних фрагментів при розпаді ядерної ДНК [2].

Статистичну обробку матеріалів проводили, використовуючи t-критерій Стьюента.

Дослідження показали, що ІФН пригнічує проліферацію клітин усіх використаних ліній, але їх чутливість до антироліферативної дії ІФН відносно низька: при використанні його в дозі 10³ од/мл протягом 72 год пригнічення проліферації клітин не перевищує 15–28 %. При збільшенні дози ІФН до 10⁴ од/мл зростає і його антироліферативна дія: більш чутливими за цих умов є клітини лінії U-937 — їх проліферація пригнічується на 35 %, у той час як цей показник для клітин K-562, НЕр-2 та Namalva становить відповідно 19,8 %, 27,0 % та 12,7 %. Слід відзначити, що в усіх клітинних лініях сам ІФН не викликає апоптозу, кількість загиблих клітин в культурах не перевищує 5–10 %. За чутливістю до цитотоксичної дії ФНП досліджувані клітини значно відрізняються: клітини лінії U-937 майже в 1000 разів чутливіші, ніж клітини ліній K-562 та НЕр-2.

Крім того, в клітинах U-937 ФНП швидко (за 3–4 год) індукує апоптоз, у той час як у клітинах K-562 та НЕр-2 апоптичні зміни та достовірна інгібіція проліферації не відзначаються навіть після 48 год інкубації з ФНП в дозі 10⁴ од/мл. У культурі клітин Namalva ФНП в дозі 1,5x10³ од/мл стимулює проліферацію: кількість клітин в культурі за 96 год інкубації з фактором збільшується на 19 %.

Маючи у своєму розпорядженні ці різні за чутливістю до ФНП клітинні моделі, ми досліджували вплив ІФН на цитотоксичну та апоптичну дію ФНП. Титрування ФНП за цитотоксичною дією на клітинах лінії U-937 у присутності ІФН протягом 24 год показало, що ІФН знижує ЦТД₅₀ ФНП за 24 год з 60 до 8 од/мл. Морфологічний та молекулярно-біологічний аналіз клітин засвідчив, що підвищена токсичність ФНП у цьому випадку супроводжується саме збільшенням кількості апоптичних клітин.

Посилуюча дія ІФН на розвиток апоптозу особливо помітна при використанні малих доз ФНП: якщо при дозі 10³ од/мл кількість апоптичних клітин зростає з 20 ± 1,5 % до 37 ± 2,1 % (P < 0,01) у присутності ІФН, то при дозі ФНП 10 од/мл кількість таких клітин збільшується з 3 ± 0,1 % до 18 ± 0,6 % (P < 0,001). Для більш повної уяви про механізми впливу ІФН на апоптоз важливо було встановити, протягом якого часу відбувається активація та синтез фактора (ів), що посилюють апоптоз. З цією метою клітини U-937 культивували у присутності ІФН протягом 6, 24 або 48 год, після чого індукували апоптоз за допомогою ФНП, який додавали до культури клітин на 3–4 год. Встановлено, що ІФН значно стимулює апоптоз, якщо інкубація клітин в його присутності продовжується не менше 24 год. В умовах, коли індукуцію апоптозу проводили через 6 год після внесення ІФН стимуляції апоптозу не відбувалося. У подальших експериментах до

культури клітин лінії U-937 додавали ІФН на короткий час (від 30 хв до 4 год), після чого клітини відмивали від залишків ІФН та інкубували далі без нього. Через 20 год до культури клітин додавали ФНП на 3 год для індукції апоптозу і після цього реєстрували його рівень в контрольних та дослідних культурах. Встановлено, що достатньо 30 хв контакту пухлинних клітин з ІФН для значного збільшення їх чутливості до індукції апоптозу.

Дослідження дозової залежності впливу ІФН на апоптоз показало, що вже 10 од/мл ІФН посилюють апоптичну дії останнього. Збільшення концентрації ІФН у середовищі не приводить до подальшого посилення апоптозу. Підвищення його рівня за допомогою ІФН чітко реєструється як за кількістю клітин з апоптичною морфологією, так і за рівнем специфічного розпаду ДНК на олігонуклеосомальні фрагменти, які при електрофорезі в агарозі формують так звану "апоптичну драбину" [3, 4]. Розпад хромосомної ДНК у відповідь на ФНП як в контрольних, так і в оброблених ІФН клітинах повністю пригнічується у присутності іонів цинку ($ZnSO_4$ в кінцевій концентрації 1 мМ). Оскільки іони цинку пригнічують активність ендонуклеаз, які розщеплюють ДНК на ранніх етапах апоптозу, можна зробити висновок, що ІФН стимулює саме ранні етапи апоптозу.

Показано також, що ІФН не посилює апоптоз у клітинах U-937 в тому випадку, коли вони втрачають чутливість до ФНП внаслідок індукції диференціювання за допомогою форболового ефіру (20 мкМ), який вносили до культури клітин за 1 год до індукції апоптозу.

Отримані дані свідчать, що динаміка формування під впливом ІФН стану підвищеної чутливості до індукції апоптозу значною мірою нагадує динаміку формування антивірусного стану: активування ІФН-індукованих генів проходить дуже швидко, однак синтез відповідних білків та виникнення в клітинах підвищеної готовності до апоптозу потребує додаткового часу (до 24 год).

Привертає увагу і відсутність прямої залежності рівня посилення апоптозу ІФН-ом від його дози (принаймні в межах 10-10³ од/мл). Саме цих доз ІФН достатньо і для створення в клітинах рівною мірою міцного антивірусного стану. Це дозволяє припустити, що індуковані ІФН-ом ферменти, а саме 2'-5'олігоA-сінтетаза або р68-протеїнкіназа, які зумовлюють формування антивірусного стану в клітинах, можуть брати участь і в підвищенні їх чутливості до індукції апоптозу.

Слід підкреслити, що вплив ІФН на апоптичну дію ФНП у клітинах інших досліджуваних ліній суттєво відрізняється від описаного вище. Поперше, попередня інкубація клітин з ІФН протягом 24 год перед внесенням ФНП не впливає на рівень апоптозу чи цитотоксичності. Тільки постійна присутність обох цитокінів в культурі клітин супроводжується значним посиленням дії кожного з них. По-друге, помітний антипроліферативний ефект ІФН та ФНП реєструється лише через 48 год спільної дії цитокінів, але максимальний ефект відмічається через 72 год інкубації. Дослідження показали, що в клітинах лінії НЕр-2 лише ІФН достовірно пригнічує проліферацію на 27 % при використанні його у великих дозах (10⁴ од/мл), але комбінована дія цих препаратів дає виразний синергічний цитотоксичний ефект і при менших дозах препаратів. Так, при комбінованому використанні цитокінів у концентрації 10³ од/мл протягом 72 год кількість клітин в культурі становила 58,7 ± 5,0 % від контролю ($P < 0,001$), а при концентрації 10⁴ од/мл цей показник зменшився до 29,1 ± 6,4 % ($P < 0,001$). Привертає увагу той факт, що збільшення часу інкубації з препаратами з 48 год до 72 год дає майже такий самий ефект, що і збільшення їх дози в 10 разів. У той же час, морфологічний та молекулярно-біологічний аналіз клітин НЕр-2 показав, що ці цитокіни не викликають в них змін, типових для апоптозу в клітинах U-937: відсутній розпад ДНК на олігонуклеосомальні

фрагменти, не виявляються клітини з фрагментованим ядром, хоч кількість мертвих клітин у культурі (з забарвленням трипановою синькою) при комбінованій дії ІФН та ФНП (по 10^4 од/мл) досягає 80 %. Отже, не виключено, що в пухлинних клітинах лінії НЕр-2, подібно до деяких інших епітеліальних клітин, апоптоз має нетиповий характер. При такому розвитку апоптозу виникають лише одно- та двониткові розриви ДНК без появи типової морфології. До речі, недавно було показано [12], що використання ІФН та ФНП у комбінації з протипухлинним препаратом 5-фторурацилом приводить саме до збільшення кількості розривів хромосомної ДНК у клітинах раку кишечника людини.

У клітинах лінії К-562 ІФН та ФНП більш помітно пригнічують проліферацію, ніж у клітинах НЕр-2, але їх комбінація дає менш ніж адитивний цитотоксичний ефект. Складається враження, що домінуюча роль у ньому належить ФНП. Так, сам ФНП в дозі 10^4 од/мл за 72 год інкубації пригнічує проліферацію клітин К-562 на 45,4 %, а при комбінованій дії цитокінів цей показник становить 50,5 % ($P<0,001$). Разом з тим, встановлено, що ФНП в цих умовах викликає типовий апоптоз лише у $7 \pm 0,5$ % клітин, але при комбінованій дії ФНП та ІФН кількість апоптичних клітин зростає до $21,0 \pm 2,0$ %. Наведені дані дають підставу вважати, що в клітинах лінії К-562 при довготривалій обробці ІФН посилює індукцію саме апоптозу.

У клітинах лінії Namalva можна спостерігати третій варіант комбінованої дії ІФН та ФНП. У цих лімфобластоїдних клітинах ФНП, як вказувалось вище, підвищує проліферативну активність, але при одночасній дії ФНП та ІФН (10^3 од/мл) останній блокує ростстимулюючий ефект ФНП і пригнічує ділення клітин на 31,7 %. У цій культурі клітин протягом 96 год не відмічається цитотоксичної дії ФНП, ІФН або їх комбінації.

Таким чином, проведені експерименти показали, що механізми підвищення ефективності протипухлинної терапії з використанням ІФН криються в тому, що для пухлинних клітин ІФН виконує роль не тільки негативного фактора росту, а і стимулятора апоптозу: при використанні в комбінації з природним індуктором апоптозу ФНП ІФН значно підвищує його ефективність. Логічно припускати, що виявлені нами нові властивості ІФН беруть участь і у підвищенні ефективності хіміотерапії саме за рахунок зростання рівня апоптозу в злойкісній пухлині. Слід підкреслити, що в плані клінічного використання ІФН встановлений нами факт важливий ще й тому, що в крові багатьох онкологічних хворих циркулює ендогенний ФНП [4], апоптична дія якого по відношенню до пухлинних клітин може бути значно посиlena за рахунок призначення ІФН-терапії. Кінетика та характер дії ІФН залежать від типу пухлинних клітин та їх чутливості до індуктора апоптозу. В разі її відсутності, чи то з природних причин, чи при індукції диференціювання, ІФН самостійно не індукує апоптозу, але зберігає антипроліферативну активність.

На цей час відомо, що внаслідок взаємодії ІФН із специфічними рецепторами на поверхні клітин в них індукується синтез принаймні 30 білків, серед яких є і ті, що забезпечують його антивірусну та антипроліферативну дію. Незважаючи на інтенсивні дослідження в цій галузі, конкретна послідовність біохімічних процесів та всі їх учасники, які приводять до різних ефектів ІФН (антивірусного, антипроліферативного, апоптичного тощо), поки що мало вивчені. Важливо підкреслити, що більшість ІФН-індукованих генів відноситься до категорії так званих "генів-супресорів", тобто генів з протираковою активністю. Недавно було показано, що деякі з цих білків, а саме ті, що забезпечують створення антивірусного стану (РНК-аза L, PKR), можуть брати участь і в індукції апоптозу вірусінфікованих клітин [5,6]. Не виключено, що механізми апоптичної дії цих

білків у різних за походженням пухлинних клітинах можуть відрізнятися. Умовно їх можна поділити на прямі та непрямі. В одних випадках це може бути пряма участь ІФН-індукованих білків у посиленні дії того або іншого індуктора апоптозу, у других — ці білки можуть вибірково пригнічувати синтез або нейтралізувати в іншій спосіб дію факторів, що захищають клітину від апоптозу. Для реалізації цього непрямого шляху необхідний спочатку синтез ІФН-індукованих білків, а вже після цього при їх участі відбувається пригнічення синтезу інгібіторів апоптозу та виснаження їх передіснуючих клітинних запасів. Очевидно, що згаданий непрямий шлях модуляції апоптозу за часом реалізації буде значно довшим, ніж перший прямий шлях. В наших дослідженнях характер виникнення стану підвищеної чутливості клітин лінії U-937 до ФНП-індукованого апоптозу відповідає прямому, більш швидкому шляху участі ІФН в модуляції апоптозу. В інших дослідженнях лініях клітин явно реалізуються непрямі механізми дії ІФН на розвиток апоптозу, оскільки вони потребують для максимального ефекту більш тривалого часу.

Висновки

1. Рекомбінантний альфа2b-інтерферон людини —лаферон значно посилює розвиток програмованої клітинної смерті (апоптозу) пухлинних клітин.
2. Апоптичний ефект ІФ залежить від чутливості клітин до індуктора апоптозу і в разі її відсутності сам ІФ не індукує апоптозу.
3. Висунуто припущення про існування двох шляхів участі ІФ в апоптозі: прямого — через посилення дії індуктора апоптозу і непрямого — через пригнічення клітинних інгібіторів апоптозу.

1. Коровін С.І., Жильчук В.Є., Ткачук Т.Є. та ін. // Фармац. журн. — 1998. — № 1.— С. 66–70.
2. Кудрявець Ю.И., Фильченков А.А., Абраменко И.В. и др. // Эксперим. онкол. — 1996. — Т.18, № 4. — С. 353–365.
3. Adler B., Adler H., Jungi T.W. et al. // Bichem.Biophys.Res.Commun. — 1995. — Vol. 215, № 3. — P. 921–927.
4. Balkwill F.R., Osborne F., Burke S.M. et al. // Lancet. — 1987. — Vol. 2. — P.1229–1231.
5. Castelli J.C., Hassel B.A., Wood K.A. et al. // J. Exp. Med. — 1997. — Vol.186, № 6. — P. 967–972.
6. Clemens M.J., Elia A. // J. Interferon Cytokine Res. — 1997. — Vol.17, № 9. — P. 503–524.
7. Dao T., Ariyasu T., Holan V. et al. // Cell. Immunol. — 1994. — Vol. 155. — P. 304–311.
8. Holmgren L., O'Reilly M.S., Folkman J. // Nat. Med. — 1995. — Vol.1, № 2. — P.149–153.
9. Kaneko S., Suzuki N., Koizumi H. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol.109, № 1. — P. 185–193.
10. Kerr F.R., Winterford C.M., Harmon B.V. // Cancer. — 1994. — Vol. 73. — P. 2013–2026.
11. Lejeune F., Lienard D., Eggemont A. et al. // Bull. Cancer. — 1995. — Vol. 82. — P. 561–567.
12. Manabe A., Yit T., Kumagai M. et al. // Leukemia. — 1993. — Vol. 7, № 12. — P.1990–1995.
13. Morita M., Lamkhioued B., Soussi Gounni A. et al. // Eur.Cytokine Netw. — 1996. — Vol.7, № 4. — P.725–732.
14. Oka Y., Naomoto Y., Yasuoka Y. et al. // Jpn. J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 27, № 4. — P. 231–235.
15. Sangfelt O., Erickson S., Castro J. et al. // Cell Growth Differ. — 1997. — Vol.8, № 3. — P. 343–352.

Надійшла до редакції 14.05.98.

Ю.И.Кудрявець

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМОВ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ИНТЕРФЕРОНА И ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ В КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУРАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Показано, что одним из механизмов повышения эффективности комбинированной противоопухолевой терапии с применением интерферона (ИФН) является усиление им индукции програмируемой смерти (апоптоза) опухолевых клеток. Характер апоптического действия ИФН позволяет предполагать наличие двух путей его участия в апоптозе: прямое усиление действия индуктора или непрямое — через подавление клеточных ингибиторов апоптоза.

THE INVESTIGATION OF SOME MECHANISMS OF INTERFERON
AND TUMOR NECROSIS FACTOR COMBINED EFFECT IN CULTURES
OF HUMAN MALIGNANT TUMOR CELLS

SUMMARY

It was shown that one of the mechanisms of increased efficacy of combined antitumor therapy with interferon-alpha (IFN) application is the enhancement by IFN of tumor cell programmed death (apoptosis) induction. The character of apoptotic action of IFN allow us to assume that IFN participates in apoptosis either direct through the increasing of apoptosis inductor action or undirect through the decreasing of cell apoptosis inhibitors activity.

●
УДК 618.17.171-08-089-084

A.Г.КОРНАЦЬКА, канд. мед. наук

**ЦИТОМОРФОЛОГІЧНА І ЦИТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКИ
ООЦІТІВ У ЖІНОК З ПОЄДНАНИМИ ФОРМАМИ НЕПЛІДНОСТІ
У СПОНТАННОМУ І СТИМУЛЬОВАНИХ МЕНСТРУАЛЬНИХ ЦИКЛАХ**

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

Оцінка морфологічної зрілості ооцитів є одним з важливих завдань при лікуванні неплідності методом запліднення поза організмом. Від цього залежить час інкубації яйцеклітини до інсемінації [1—4]. Крім того, відсів "неякісних" ооцитів необхідний для забезпечення здорового покоління.

В літературі ми не зустріли робіт щодо вивчення цитоморфологічної оцінки ооцитів з антральних фолікул у жінок з поєднаними формами неплідності.

У 60-и жінок з поєднаними формами неплідності проведено цитогенетичну і морфологічну оцінку ооцитів у спонтанному (30 жінок) і стимульованих (30 жінок) менструальних циклах. 36 неплідних жінок було прооперовано з приводу хронічного сальпінгіту (ХС) в поєднанні з синдромом полікістозних яєчників і спайкового процесу органів малого тазу, 12 — з приводу синдрому полікістозних яєчників у поєднанні з ХС, 9 — з приводу ХС і генітального ендометріозу і 7 — з приводу ХС, поєднаного з фіброміомою матки.

Матеріали та методи

З фрагментів яєчників розміром 2 x 2 см, які містили 1—2 видимих антральних фолікула різних розмірів (від 1 до 10 мм), одержували від 1 до 5 ооцитів (у середньому 2—3).

Прижиттєве цитоморфологічне дослідження було проведено на ооцитах, отриманих шляхом аспірації найбільшого за розміром фолікула (до 15 мм в діаметрі) та з фрагментів яєчника (з фолікулів 4—5 мм в діаметрі) за загальноприйнятими методами [5].

30-и жінкам напередодні хірургічного лікування проводили різні схеми стимуляції овуляції: схема I — на 12—13-й день менструального циклу за 34—36 год до операції вводили 6000 од профазі; схема II — з 5-го по 9-й день циклу хвора приймала клостильбегіт по 50 мг на день і за 34—36 год до операції їй вводили 6000 од профазі; схема III — з 3-го по 9-й день циклу вводили хумегон по 75—150 мг і за 34—36 год до операції — 6000 од профазі; схема IV — перед операцією з 5-го по 13-й день менструального циклу проводили внутрішньосудинне лазерне опромінювання крові

(ВЛОК) протягом 30 хв у день. Стимуляцію овуляції здійснювали під ультразвуковим моніторингом.

Результати дослідження та їх обговорення

У 8-и (13,3 %) жінок з синдромом полікістозних яєчників виділити ооцити не вдалось. У цих випадках фрагменти яєчників мали щільну сполучну структуру і не вміщували видимих антральних фолікулів. По ходу операції 15-ти (50 %) жінкам без стимуляції овуляції проведено аспірацію вмісту найбільшого фолікула, але лише у п'яти випадках в аспіратах було виявлено ооцити. Це можна пояснити достатньо міцним морфофункціональним зв'язком ооциту з фолікулярними клітинами непреовуляторного фолікула. У 30-и жінок у природному менструальному циклі одержано 67 ооцитів, але лише 49 (73 %) з них були придатні для цитогенетичного аналізу.

Усі одержані ооцити за станом зовнішніх фолікулярних клітин (кумулюса) було поділено на три групи: 1. Ооцити, оточені тонким шаром однорідного світлого кумулюса (21), 2. Ооцити з просторим неоднорідним частково розпущенім кумулюсом (23), 3. Ооцити майже без клітин кумулюса (5).

Більшість ооцитів (67,4 %) мала ознаки дегенерації у вигляді зливання окремих ниток хроматину або їх повної агрегації і виникнення аморфного хроматину.

Цитогенетичний аналіз ооцитів показав, що всі вони знаходилися на стадії диплотени, причому вміщували ядерний матеріал різного ступеня конденсації: дифузно-фібрілярний (група 1 — 47,6 %; група 2 — 21,7 %; група 3 — 20,0 %), фібрілярний (23,8, 52,3 і 20,0 % відповідно), аморфний (9,5, 8,6 і 20,0 % відповідно).

При стимуляції овуляції дослідження проведено на 66 ооцитах оперованих жінок на 11—15-й день менструального циклу.

При стимуляції овуляції за схемою I було досліджено п'ять ооцитів з найбільш, за припущенням, преовуляторних фолікулів, отриманих шляхом аспірації (об'єм рідини 0,5—1,5 мм), а також сім ооцитів з дрібних фолікулів. У результаті цитогенетичного аналізу з п'яти ооцитів три (60,0 %) містили деконденсований ядерний матеріал з явними ознаками дегенерації, у двох ооцитах мейоз відновився (40,0 %) і лише один ооцит (20,0 %) досяг метафази II мейозу-стадії, на якій в нормі відбувається овуляція. З семи ооцитів, отриманих з дрібних фолікулів, два мали нормальну структуру ядра на стадії диплотени, тобто були незрілими, три містили хроматин з ознаками дегенерації, два — дозріли до метафази II.

При стимуляції клостильбегітом (схема II) вдалося виділити лише один ооцит, дозрілий до метафази II. Результати цитогенетичного аналізу ооцитів дрібних фолікулів фрагментів яєчника свідчать про те, що два ооцити (33,3 %) відновили мейотичне дозрівання, а ще два (33,3 %) — мали ознаки дегенерації ядерного матеріалу.

При стимуляції хумероном (схема III) у 4-х жінок отримано два ооцити, які не відновили мейотичне дозрівання і мали нормальну ядро на стадії диплотени, а дев'ять ооцитів з дрібних фолікулів розподілилися таким чином: на стадії диплотени — п'ять, з ознаками дегенерації ядерного матеріалу — чотири.

Таким чином, при стимуляції хумероном з подальшим введенням профазі не виникало відновлення мейотичного та остаточного дозрівання до метафази II мейозу ні в преовуляторних, ні в дрібних фолікулах і рівень ооцитів з ознаками дегенерації становив 44,4 %.

У 8-и жінок після стимуляції ВЛОК (схема IV) шляхом аспірації було отримано три ооцити, два з яких мали нормальну структуру ядра на стадії

диплотени, а один — містив ядро з ознаками дегенерації. З дрібних фолікул у цій групі було отримано 44 ооцити, і результати цитогенетичного аналізу показали, що вони були недозрілими, при цьому нормальну структуру ядра мали 28 ооцитів (63,6 %), а ознаки дегенерації — 16 (36,4 %).

Слід зазначити, що у випадку застосування лазеротерапії відмічено достовірне зменшення кількості ооцитів з дрібних фолікулів з ознаками дегенерації порівняно з контролем (36,4 % проти 67,4 %)

Висновок

У жінок з неплідністю поєднаного генезу виявлено морфологічну гетерогенність ооцитів, а також високий відсоток ооцитів з ознаками дегенерації ядерного матеріалу (67,4 %). Порівняльна оцінка використання гормональних і негормональних методів індукції овуляції показала, що застосування ВЛОК значно зменшує дегенеративні зміни ядерного матеріалу ооцитів (майже вдвое). Це може бути використано в програмі стимуляції овуляції при штучній інсемінації і заплідненні поза організмом.

1. Здановский В.М., Аншина М.Б., Фандеев Л.В. // Морфогенез, морфология и роль клеток, тканей, органов и систем организма в процессах адаптации. — Иркутск, 1987. — С. 96.
2. Здановский В.М., Грязнова И.М., Аншина М.Б. // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 12. — С. 50—53.
3. Леонов В.В., Калинник Е.А., Луккин В.А. // V съезд Всесоюз. о-ва генетиков и селекционеров: Тез. докл. — М., 1987. — С. 149—150.
4. Никитин А.И., Китаев З.М. и др. // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 1. — С. 45—47.
5. Пименова М.Н., Никитин А.И. // Цитология. — 1979. — Т. XXXI. — С. 1047—1052.

Надійшла до редакції 05.08.98.

А.Г.Корнацкая

ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ООЦИТОВ У ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ БЕЗПЛОДИЯ В СПОНТАННОМ И СТИМУЛИРОВАННЫХ МЕНСТРУАЛЬНЫХ ЦИКЛАХ

Проведен цитоморфологический и цитогенетический анализ ооцитов, полученных у 60 женщин с сочетанными формами бесплодия, подвергнутых хирургической реабилитации репродуктивной функции по поводу хронического сальпингита в сочетании с синдромом поликистозных яичников, спаечным процессом органов малого таза, генитальным эндометриозом в спонтанном и стимулированном менструальном циклах. Для стимуляции овуляции использовали профази, клостильбегит + профази, хумегон + профази и внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК). Показано, что у бесплодных женщин сочетанного генеза с длительным течением воспалительного процесса в спонтанном менструальном цикле выявлена морфологическая гетерогенность как по жизненным признакам, так и по состоянию ядерного материала, а также высокий процент ооцитов с признаками дегенерации (67,4 %). Сравнительная оценка использования гормональных и негормональных методов индукции овуляции показала, что использование ВЛОК значительно уменьшает дегенеративные изменения ядерного материала ооцитов (почти в 2 раза). Это может быть использовано в программе оплодотворения вне организма.

A.G.Kornatska

CYTOMORPHOLOGIC AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS OF OOCYTES DURING UNIDUSED AND INDUCED MENSTRUAL CYCLES IN WOMEN WITH INFERTILITY OF MIXED ETHIOLOGY

SUMMARY

80 women with in infertility of mixed ethiology underwent surgical treatment during unindused and induced menstrual cycles. Ovulation was induced using profasi, clostilbredit + profasi, humegon + profasi and intravascular application of Helium-Neon Laser. A cyt-morphological and cytogenetical study of oocytes obtained at suurgery was carried out.

It was shown that in this group of patients, those who had a prolonged inflammatory process during uninduced menstrual cycle had a high percentage of oocytes with degenerative changes (67,4 %) and morphological heterogeneity in terms of their viability and the state of their nuclear material.

A comparative analysis of the use of hormonal and non-hormonal methods for the induction of ovulation showed that intravascular helium-neon laser reduces degenerative changes in the nuclear material of oocytes (about 2 times) and may be applied in invitro-fertilisation.

УДК 612.178.2

А.Г.КОЗЛОВ, д-р мед. наук

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ АДРЕНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

Київський медичний інститут Української асоціації народної медицини

Стреси своєрідно діють на організм, примушуючи його мобілізовувати захисні механізми з тим, щоб запобігти загрозі здоров'ю і життю. У той же час надлишкова або дуже тривала активізація організму при стресі, що відбувається здебільшого за рахунок симпато-адреналової системи, може спричинитися до патології. Це має пряме відношення і до ішемічної хвороби серця, і до інсульту, і до цукрового діабету тощо. Звідси зрозуміло, чому медицина приділяє таку велику увагу саме адренергічній регуляції організму, в т.ч. і засобами фармакотерапії.

Ця регуляція вивчена досить детально. Встановлено особливості функціональної організації симпатичної нервової системи і регуляції активності мозкової речовини надниркових залоз, структуру катехоламінів, вивчено, як ці речовини виділяються з нервів та інкремторних клітин і як регулюється їхній вихід звідти. Доведено, що медіатор, який виділився в синаптичну щілину, захоплюється в ретроградному напрямку пресинаптичною мембраною. Це, по-перше, забезпечує економію медіатора, а, по-друге, регулює роботу адренергічних рецепторів (в подальшому АР), котрі завдяки цьому нейрональному захопленню звільняються від свого активатора і можуть знов реагувати або на нього, або на новий активатор.

Найбільш вражаючих результатів досягли у вивчені рецепторів — АР. По-перше, вони класифіковані*. По-друге, було вивчено основні механізми, завдяки яким дія адреналіну (в подальшому А) і норадреналіну (НА) на певний різновид АР відбивалася на функції окремих клітин і цілих органів. По-третє, описано не лише молекулярну будову АР і просторову модель взаємодії активаторів та рецепторів (те ж саме і відносно блокаторів), а і первинні структури генів, що кодують синтез цих АР.

У всякому разі, значущість даної проблеми зумовила інтенсивність наукових пошуків. Невипадково дослідження адренергічних механізмів регуляції відзначено двома Нобелівськими преміями: в 1971 р. її присуджено американському біохіміку Ерлу Уілбергу Сазерленду за відкриття ролі циклічного аденоzinмонофосфату (cAMP) як посередника дії гормонів (насамперед А), а у 1992 р. її отримали знов-таки американські біохіміки Едвін Кребс і Едмонд Фішер за відкриття ролі зворотного фосфорилювання білків (у т. ч. і рецепторів — АР) як механізму регуляції клітинного метаболізму.

Однак наука передусім характерна своєю невичерпністю. Все не буде вивчено ніколи. Повною мірою це можна віднести і до адренергічної регуляції: незважаючи на надлишок фактів [2], питань залишається значно

* У 1948 р. Алквіст поділив всі АР на альфа- і бета-АР; у 1967 р. Лендс кожний з типів АР поділив на підтипи: альфа1-, альфа2-, бета1-, бета2-АР і т.д.

більше. Саме тому і потрібен час від часу огляд того, що ще незрозуміло. Цьому і присвячено дану роботу.

Проблеми виділення норадреналіну з ісимпатичних нервів

Дія НА і А (вони відносяться до групи катехоламінів — КА) починається з їх виділення з нервових закінчень у синаптичну щілину. Принцип Дейла, якого додержувались багато років, доводив, що звідти виділяється один специфічний діючий медіатор. Нині зрозуміло, що це не так [3]. Із нервів вивільняється ціла група речовин, серед яких — медіатор і його супутники — комедіатори. Разом з НА до щілини надходять кислий білок хромагранін, фермент синтезу КА дофамін-бета-гідроксилаза, іони қальцію АТФ, нейропептид мет-енкефалін та ін. [20].

Ці речовини, по-перше, можуть взаємодіяти між собою [4], створюючи при цьому фактично нові “комплексні” медіатори з новими властивостями й ефектами. По-друге, компоненти даної суміші, маючи свої власні рецептори, можуть впливати один на одного, викривлюючи регуляторні ефекти. Це тим більш можливо, що речовини, які виділяються із симпатичних нервів, можуть стимулювати до 12 месенджерів — вторинних посередників [20], кожен з яких має власні ланцюжки біохімічних реакцій, що часто перетинаються між собою. В усякому разі, стверджувати, що ефект симпатичної стимуляції викликаний тільки дією А і НА, немає підстав. І взагалі, можна вважати, що поняття “медіатор”, не хімічне, а, швидше, функціональне.

Цікавим є питання, чи завжди є однаковим набір речовин, що вивільнюються з цих кінцівок. Ми вважаємо, що ні. Залежно від інтенсивності імпульсації по симпатичному нерву до процесу екзоцитозу підключаються різні везикули пресинаптичних утворень з різним набором речовин і тому склад суміші в синаптичній щілині має бути різним [21]. При малій частоті стимуляції симпатичних нервів судин вивільняється НА і АТР, а при більшій — ті ж медіатори плюс нейропептид гамма, що, у свою чергу, гальмує виділення НА і знижує чутливість клітин до нього (зверніть увагу на такий спосіб самообмеження реакції на надмірне подразнення симпатичних нервів!). Цікавими також є дані про те, що комедіатор норадреналіну аденозинтрифосфат (АТР) є ще й регулятором діяльності ендокринних залоз [9].

Дані про виділення з нервів як активаторів АР, так і їх блокаторів можуть спонукати до багатьох наукових спекуляцій [23]. Якщо це дійсно так, а не артефакт, то можна припустити, що виділення блокаторів відбувається тільки в умовах високої інтенсивності симпатичної стимуляції і це спричинює досить ефективний захист ефекторних клітин від пошкодження (механізм саморегуляції).

Вимагає обговорення і факт виділення разом з НА ферменту синтезу цього ж катехоламіну — дофамін-бета-гідроксилази, яка, крім своєї основної функції, помітно збільшує і щільність бета-АР в мембрані м'язових клітин [11]. Випливає логічне припущення, що таким чином активне виділення медіатора заздалегідь забезпечується достатньою кількістю адренорецепторів.

Нарешті, відзначимо, що комедіатори, які виділяються з нервів разом з основним медіатором (НА), керують і самим процесом вивільнення речовин з пресинаптичних закінчень, а також впливають і на зворотне захоплення назад у ці ж нерви, що було показано в роботі [2] при вивчені впливу різних речовин на динаміку виходу норадреналіну з симпатичних нервів серця при їх стимуляції. Цілком можливо, що медіатор та його супутники, що виділяються з нервових кінцівок, впливають і на синтез КА там. Вивчення цього питання є цілком реальним, якщо взяти до уваги можливість стежити за накопиченням КА в окремих нейронах за методикою, подібною до моніторинга [24].

Проблеми адренорецепції

З'явлення КА в синаптичній щілині веде до активації АР. Незважаючи на багаторічні дослідження, тут також лишається чимало питань. Це стосується, насамперед, іх класифікації. Ступінь ієрархічності сягнув 3—4 порядків, постійно з'являються нові різновиди АР. І якщо спочатку АР поділяли лише на альфа- і бета-АР, то потім були виділені підвіди: альфа₁- , альфа₂- тощо. Нині в науковому спілкуванні використовується поділ бета-АР на підвіди бета₁- , бета₂- і бета₃-АР [14] з подальшим поділом на рецептори з high- та low-спорідненістю. Іншими словами, класифікації цих рецепторів, врешті-решт, немає.

Проблема не вирішується навіть з виходом на генетичний рівень. Так, встановлено, що гени, котрі забезпечують синтез різних рецепторів, як АР- і серотонінергічні [22], дуже близькі за структурою. Поділяючи точку зору, що схожість складу генів ще не визначає їх функціональну схожість, автор роботи [7] пропонує для їх виділення в самостійні різновиди більш ретельно оцінювати селективність дії лігандів, різницю афінності, фармакологічні ефекти тощо.

Труднощі в класифікації АР, можливо, пов'язані з тим, що до нинішнього часу немає певного визначення і самого поняття "рецептор" [1]. Ті визначення, що маємо на сьогодні, фактично калькують визначення поняття "фермент". Зрозуміло, що тут, дійсно, є багато спільногого (специфічність, насыченість місць зв'язку субстрата і т.п.).

Але є і принципові відмінності, головна з яких полягає в тому, що активатор рецептора хімічно не змінюється, у той час як субстрат ферментативної реакції перетворюється в іншу речовину — продукт. Таким чином, дослідникам лишається дотримуватись якогось інтуїтивного розуміння поняття "рецептор".

У плані структури АР та ролі його частин у сприйманні сигнальної молекули вивчено багато, але багато ще лишається нез'ясованим. Зазначимо хоча б одне: наскільки жорстко повинні збігатися "ключ" і "замок", маючи на увазі активатор і receptor. На нашу думку, певна рухливість позаклітинних "рук" рецептора має існувати, інакше вони не змогли б реагувати на хімічні аналоги КА, які не повною мірою ідентичні за структурою природним речовинам, для яких АР і був створений природою.

Для вивчення рецепції є плідним такий захід: синтезуються невеличкі пептиди, які копіюють окремі частини молекул рецептора, і далі оцінюється їх роль у регуляції receptor-залежного процесу. Однак і тут постає питання: наскільки ідентичні реакційні властивості цих невеличкіх фрагментів рецептора і нативного рецептора з його конформаційними та іншими властивостями. Мабуть, більш плідним є використання так званих "химер" — штучних утворень типу "клітина + не властивий для неї receptor" [16]. Власне, цей підхід дозволив ідентифікувати у бета-АР ділянки зв'язування ліганду і визначити функціональну роль окремих амінокислот у складі рецептора.

Цікавими є дані про наявність бета-АР усередині клітини — на лізосомах [6]. Можна припустити, що через цей канал КА можуть регулювати чутливість АР та їх кількість у клітині.

Проблема спряження адренорецепторів з внутрішньоклітинними механізмами

Зв'язування КА з АР запускає процес передавання сигналу до внутрішньоклітинних механізмів, який закінчується розвитком реакції. Особливо ретельно цей процес було вивчено у випадку бета-АР (зазначимо, що це пов'язано, мабуть, з тим, що якраз ці рецептори переважають у серці, яке найбільш сильно реагує на стрес).

Як вище зазначалось, було встановлено, що тут рецепція пов'язана з активацією аденілатциклази (АЦ) та накопиченням сАМР. Спочатку вважали, що АР і АЦ утворюють фактично одну структуру у вигляді комплексу АР-АЦ. Проте в подальшому це припущення було переглянуто і нині ясно, що АР передає сигнал про зв'язування з ним КА завдяки спеціальному посереднику — так званому G-білку. Крім того, виявлено, що сигнал може передаватися до клітини лише тоді, коли рецептор має можливість переміщуватись у площині мембрани. Цей механізм, який називають латеральною дифузією, базується на тому, що рецептор і АЦ — дві різні молекули, ніяк не пов'язані одна з одною.

Що ж до G-білка, то про нього відомо досить багато. Встановлено, що його діяльність супроводжується дисоціацією на складові: альфа-, бета- і гамма-субодиниці, які в подальшому реасоціюють знов у G-білок [19].

Вивчено різновиди В-білка [2]. Доведено, що у випадку адренергічної регуляції аденілатциклазу можна активувати (спеціальний “активуючий” різновид) Gs-білок або загальмувати шляхом дії на (інгібуючий) Gi-білок. І тут виникають питання. Наприклад, чи можна припустити, що один і той самий білок буде виступати як Gs- або Gi-білок. Цьому вже є непрямі підтвердження. У роботі [13] викладено ефекти пептидів, що відповідають висококонсервативним районам внутрішньоклітинних петель бета-АР. Виявлено, що одні з них заважають активації Gs-білка, а отже, і АЦ, інші, напроти, стимулюють цей фермент.

Останнім часом встановлено, що робота АР значною мірою залежить від стану пептидів мембрани, в якій переміщаються АР. Зрозуміло, що утруднення цієї транслокації зменшить аденоочутливість тих або інших органів і тканин. У зв'язку з цим хочемо звернути увагу на роботу [12], в якій показано, що з віком підвищується в'язкість мембрани судин. Це, у свою чергу, зменшує можливість розслаблення судин через активацію бета — АР і тим спричиняє розвиток вікової гіпертонії.

Відзначимо, що нами було показано зміну фазового стану сарколеми клітин серця за рахунок самих КА у процесі розвитку адренергічної регуляції [2]. Це також можна віднести до проявів саморегуляції адренореактивності.

Цікавими є дані роботи [17] про те, що в передаванні збудження з АР до клітини бере участь не тільки G-білок, але і білки цитоскелету клітини.

Проблеми внутрішньоклітинних механізмів реалізації адренергічної дії

На сьогодні достатньо добре вивчено внутрішньоклітинні сигнальні системи дії КА. Встановлено основні посередники (“вторинні мессенджери”): сАМР, сGMP, інозитол-трифосфат (IP3), діацилгліцерол (DAG), іони Ca^{2+} . Визначено, через які з них здійснюється ефект стимуляції типів та підтипів АР [2]. Однак, ураховуючи наявність багатьох каналів дії на клітину, лишається незрозумілим, як відбувається взаємодія цих метаболічних систем. На жаль, фактично не розроблений і математичний апарат опису такої взаємодії.

Відсутність апарату формального опису взаємодії регуляторних систем не є перешкодою для появи нових даних про ті або інші механізми. Зокрема, продовжується вивчення АЦ як основного учасника описаного процесу. За даними роботи [10], виявлено вісім ізоформ цього ферменту. Кожна ізоформа має власний, відмітний від інших форм, шлях регуляції. Описано спосіб взаємодії сАМР і Ca^{2+} , якому відповідає система з негативним зворотним зв'язком.

Відомо, що накопичення в клітині сАМР в подальшому активує різні протеїнкінази, які, власне, і стимулюють той або інший внутрішньоклі-

тинний механізм. Доведено, що протеїнкінази розподілені в клітині певним чином — саме там, де знаходиться підпорядкований їм білок-регулятор. Для цього протеїнкінази фіксуються спеціальними “якірними” білками [18].

Існують факти, які поки що не можуть бути пояснені. Як один з прикладів наведемо дані роботи [15]. В дослідах на привушній слинній залозі встановлено, що ізопреналін (активатор бета-АР) у великих концентраціях (200 мкмоль/л) збільшував концентрацію іонів кальцію у клітині. У той же час цей вплив знімав не бета-адреноблокатор анаприлін, а альфа-блокатор фентоламін, тобто дія агоністу йде ні через канал альфа-адренорецепції, ні через канал бета-рецепції.

Розуміння ролі АР у процесах регулювання діяльності органів ґрунтуються на цілеспрямованому застосуванні різних адренергічних засобів, зокрема бета-адреноблокаторів, у кардіології. Нам здається цілком реальним припущення авторів огляду [5] про те, що найближчим часом з'являться препарати, які діятимуть на рівні рецепторів вторинних мессенджерів, G-білка, протеїнкіназ, рецептора іонів кальцію кальмодуліну тощо.

І ще про один прикладний бік проблеми АР-регуляції. Очевидно, що КА, які потрапляють у кров, впливають не тільки на один окремий орган, наприклад на серце, а і на форменні елементи крові. У зв'язку з цим вважаємо плідною ідею непрямої оцінки адренореактивності цих органів (того ж серця) за рецепторними властивостями клітин крові. У цьому плані найбільше цікаві еритроцити, тромбоцити і лімфоцити. Така оцінка може стати важливим інструментом клінічної фармаکології щодо індивідуалізації хіміотерапії.

Для вивчення коректності такого підходу вже розпочато деякі дослідження. Зокрема [8], зареєстровано значну позитивну кореляцію щільноті АР лімфоцитів і правого передсердя 21 пацієнта в ході операції на серці. Встановлено значну лінійну кореляцію між щільністю рецепторного насищення і максимальною скорочувальною активністю електрично стимульованих препаратів передсердь. Таким чином, зазначений підхід є цілком реальним.

1. Галактионов С.Г., Голубович В.П., Шендерович М.Д. Введение в теорию рецепторов. — Минск: Наука и техника, 1986. — 199 с.
2. Козлов А.Г. Адренергическая регуляция: молекулярные механизмы. — К.: Техника, 1993. — 160 с.
3. Козлов А.Г. // Ліки. — 1995. — № 3. — С. 58—64.
4. Самарский В.А., Козлов А.Г., Стерлева Т.Г. // Хим.-фармац. журн. — 1989. — № 8. — С. 911—913.
5. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.: Высш. шк., 1982.—343 с.
6. Сысолятина Н.А. // Сб. тез. I-го съезда Рос. науч. о-ва фармакологов. — М., 1995. — С. 430.
7. Barnard E.A. // Nature. — 1988. — Vol. 335, № 6188. — P. 301—302.
8. Brodde O.-E., Kretsch R., Ikezono K. // Science. — 1986. — Vol. 231, № 4745.— P. 1584—1685.
9. Chen Zhen-Ping., Levy A., Lightman S.L. // J. Neuroendocrinol. — 1996. — Vol. 7, № 2. — P. 83—96.
10. Cooper D.M.F., Mons N., Karpen J.W. // Nature. — 1995. — Vol. 374, № 6521. — P. 421—424.
11. Ganguly P.K., Lee Sh.-L., Waghray G. // Bioch. bioph. acta. Mol. cell. research. — 1990. — Vol. 1055, № 2 . — P. 186-188.
12. Gurdal H., Friedman E., Johnson M.D. // Mol. Pharm. — 1995. — Vol. 47, № 4. — P. 772—778.
13. Hekman M., Munch G., Dees C. // Biological chemistry Hoppe-Seyler. — 1989. — Vol. 370, № 3. — P. 623.
14. Hieble P.J., Ruffolo R.R. // Pharm. communic. — 1995. — Vol. 6, № 1—3. — P. 183—193.
15. Hugues R.J., Insel P.A. // Molec. Pharm. — 1986. — Vol. 29, № 6. — P. 521—530.
16. Kobilka B., Kobilka T., Daniels K. // Science. — 1989. — Vol. 243, № 4888. — P. 237.
17. Lenier S.M. // Pharm. Commun. — 1995. — Vol. 6, № 1—3. — P. 133—137.
18. Mochly-Rosen D. // Science. — 1995. — Vol. 268, № 5208. — P. 247—255.

19. Muller S., Lohse M.J. // *Biochem. Soc. Trans.* — 1995. — Vol. 23, № 1. — P. 1—5.
20. Potter D.D., Furshpan E.J., Landis S.C. // *Federation Proceedings*. — 1983. — Vol. 42, № 6. — P. 1626-1632.
21. Stjarne L., Lunberg J.M., Astrand P. // *Neuroscience*. — 1986. — Vol. 18, № 1. — P. 151—166.
22. Venter J.C., Frazer C., Kerivage A. // *Biochem. Pharmacology*. — 1989. — Vol. 38, № 8. — P. 1197—1208.
23. Walle T., Webb J.G., Bagewell E.E. // *Biochemical pharmacology*. — 1988. — Vol. 37, № 1. — P. 115—124.
24. Wightman R.M., Finnegan J.M., Pihel K. // *Trends Analyt. Chemistry*. — 1995. — Vol. 14, № 4. — P. 154—158.

Надійшла до редакції 15.01.98.

A.Г.Козлов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Дан анализ современного состояния проблем адренергической регуляции на этапах выделения норадреналина из симпатических нервов, адренорецепции, сопряжения адренорецепции с внутриклеточными механизмами реализации действия катехоламинов внутриклеточных механизмов развития эффекта.

A.G.Kozlov

THE MODERN PROBLEMS OF ADRENERGIC REGULATION

SUMMARY

The modern level of the knowledge about the adrenergic regulation is discussed on the basis of literature and author's data. The mechanisms of neurotransmitter release, adrenoreception and intracellular activity are considered.

СЕМІНАРИ, КОНФЕРЕНЦІЇ, ВИСТАВКИ

НАУКОВА СЕСІЯ НАН УКРАЇНИ, ПРИСВЯЧЕНА ЛІКАМ

9 червня 1998 р. у Харкові на базі Української фармацевтичної академії відбулася виїзда наукова сесія Відділення хімії Національної Академії Наук України "Наукові основи розробки лікарських препаратів в установах Відділення хімії НАН України", присвячена 80-річчю Національної Академії Наук України.

Місто для проведення наукового форуму вибрано не випадково, оскільки Харків по праву можна назвати фармацевтичною столицею України, в якій зосереджені такі розробники і виробники ліків, як Державний науковий центр лікарських засобів, Українська фармацевтична академія, 5 фармацевтичних підприємств: Фармацевтична фірма "Здоров'я", заводи "Біолік" і «Красная звезда», дослідний завод ДНЦЛЗ, Харківське державне підприємство "Здоров'я народу", 11 НДІ медичного профілю.

Великий обсяг фундаментальних і прикладних досліджень по створенню нових вітчизняних препаратів проводять установи Відділення хімії НАН України. Основна тематика сесії — проблеми синтезу біологічно-активних сполук та створення на їх основі нових лікарських субстанцій; питання розробки технології нових лікарських засобів; стандартизація та контроль якості ліків.

Протягом трьох днів роботи сесії на пленарних засіданнях було заслушано 33 наукові доповіді від колективів Фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського НАН України (Одеса), Інституту колоїдної хімії та хімії води НАН України (Київ), Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (Київ), Інституту сорбції та проблем ендоекології НАН України (Київ),

Інституту фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України (Київ), Державного наукового центру лікарських засобів НАН України (Харків), Інституту хімії поверхні НАН України (Київ), Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України (Київ), Інституту фізико-органічної хімії та вуглевідмінності ім. Л.М. Литвиненко НАН України (Донецьк), Української фармацевтичної академії.

У роботі сесії взяли участь видатні вчені України: академіки НАН України В.Д. Походенко, С.А. Андронаті, С.В. Волков, В.В. Гончарук, В.П. Кухар, В.В. Стрілко, О.О. Чуйко, члени-кореспонденти НАН України Є.В. Лебедев, М.О. Лозинський, А.Ф. Попов, В.Г. Кошечко, В.М. Огінко, М.С. Слободянік, Ю.І. Тарасович, В.П. Черних, О.О. Ясников, академік АМН України М.Я. Головенко, академік Інженерної академії, доктор фармацевтичних наук В.П. Георгієвський, доктори фармацевтичних наук С.І. Діхтярьов, М.О. Ляпунов, О.О. Щуркан, доктори хімічних наук С.В. Іванов, В.Ю. Третинник, Т.І. Давиденко, П.А. Манорик, Л.М. Ягупольський, О.І. Гризодуб, О.П. Швайка, Ю.М. Ютілов, В.І. Дуленко, Р.О. Кочкянян, доктор медичних наук В.В. Жирнов, представник МОЗ України П.І. Середа, генеральні директори фармацевтичних підприємств Харкова М.М. Тимченко, В.О. Заболотний, Ю.П. Тиміров, В.М. Федоров, М.С. Михайлів, начальник фармацевтичного управління Харківської облдержадміністрації В.Д. Чередниченко, начальник Харківської державної фармінспекції Л.В. Бондарєва та інші.

У рамках робочої сесії проведено виставку вітчизняних лікарських препаратів та круглий стіл "Координація наукових досліджень в галузі створення лікарських препаратів між інститутами НАН України, навчальними закладами та галузевими установами МОЗ України", що сприятиме налагодженню зв'язків між представниками фундаментальної та прикладної науки і виробниками лікарських препаратів.

Матеріали наукової сесії опубліковано у збірнику наукових праць до якого ввійшли огляди наукових напрямків та оригінальні статті з наукових досліджень — установ Відділення хімії НАН України та Української фармацевтичної академії.

Проведення наукового форуму такого рівня надає впевненості у можливості успішного вирішення багатьох теоретичних і прикладних аспектів такої важливої проблеми, як створення вітчизняних лікарських засобів для збереження здоров'я народу.

Т.А. ХОХЛОВА,

І.С. ГРИЦЕНКО, д-р хім. наук, проф.,

Г.В. ЗАЙЧЕНКО, канд. мед. наук, доц.,

Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 16.07.98.

МІСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ: "ЕСПА-ЛІПОН. СУЧASNІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ"

Київ, 19 лютого 1998 р.

За прогнозами ВООЗ цукровий діабет у майбутньому продовжить свою експансію і кількість хворих на цю тяжку хронічну хворобу постійно зростатиме. Якщо в 1997 р. у світі нарахувалось близько 132 млн. хворих на цукровий діабет, то за підрахунками в 2010 р. їх кількість становитиме близько 175 млн., а в 2025 р. перевищить 300 млн. чоловік. Останнім часом увагу фахівців привертають численні ускладнення цукрового діабету, серед яких одним з тяжких та розповсюдженіших є ураження нервової системи. Згідно з останніми даними ураження нервової системи спостерігається в середньому у 40 % випадків і збільшуються у старших вікових групах та при тривалості захворювання. До цього часу, на жаль, не розроблено ефективні методи лікування даного тяжкого ускладнення,

що заважає хворим почувати себе комфортніше і не сприяє досягненню раціональної реабілітації.

Для ознайомлення фахівців-ендокринологів Києва з сучасними методами лікування діабетичної нейропатії Київським міським клінічним ендокринологічним диспансером разом з кафедрою ендокринології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця та німецькою фармацевтичною фірмою "Еспарма" було проведено науково-практичну конференцію з цієї тематики.

Відкрила конференцію заступник головного лікаря ендокринологічного диспансеру канд. мед. наук Л.П.Драган. У доповіді головного ендокринолога Києва П.І.Діденка було висвітлено питання організації лікувально-консультивної допомоги хворим на цукровий діабет, ускладнений ураженням нервової системи. Так, у Києві нараховується понад 50 тис. хворих на цукровий діабет, значна кількість яких має різноманітні ураження нервової системи.

Велику увагу присутніх привернула змістовна, цікава, добре ілюстрована доповідь доктора медичних наук, професора, академіка АН вищої школи України П.М.Боднара "Класифікація. Діагностика. Клініка вісцеральної та дистальnoї діабетичної нейропатії". У доповіді було наведено безліч сучасних класифікацій уражень нервової системи при цукровому діабеті, розглянуто різноманітні клінічні симптоми та синдроми, наведено сучасні схеми лікування цього тяжкого ускладнення. До речі, остання класифікація, наведена професором, датується лютим 1998 р., що говорить про постійний інтенсивний науковий пошук колективом кафедри новітніх шляхів лікування цукрового діабету та його ускладнень.

Практичним аспектам застосування препаратору "Еспа-Ліпон" (альфа-ліпоєва кислота) було присвячено доповідь завідуючого відділенням Київського міського клінічного ендокринологічного диспансеру Д.В. Карієнка. Доповідач навів цікаві дані про застосування цього ефективного препарату у 40 хворих на цукровий діабет обох типів. Було отримано добре результати при лікуванні як вісцеральної, так і дистальної нейропатії. Хворі відмічали значне поліпшення, зменшення парестезій та болів у нижніх кінцівках, припинення судом. У хворих, які отримали курс лікування еспа-ліпоном, значно підвищилась тolerантність до фізичного навантаження. Препарат добре переносився хворими, негативні реакції було виявлено в небагатьох випадках, та вони не вплинули на курс лікування. Поліпшилися показники серцево-судинної системи.

Усі доповіді привернули значну увагу, що виявилось в обговоренні, в якому брали участь як науковці (доц. О.В.Щербак, А.М.Приступюк), так і практичні лікарі (В.М.Скибун та ін.). Так, В.М.Скибун продемонстрував присутнім прилади та інструменти, які використовуються при діагностиці діабетичної полінейропатії (філаменти, камертони, малтійську зірку тощо). Ці прості, але такі необхідні прилади зможуть значно допомогти практичному лікареві своєчасно виявити ускладнення цукрового діабету і призначити ефективне раціональне лікування.

Присутні на конференції лікарі отримали необхідні інформаційні матеріали, інструкцію по використанню препаратору "Еспа-Ліпон" і мали змогу поділитися своїми враженнями щодо застосування ліпоєвої кислоти. Висновки конференції позитивні і дають надію, що з'явився ефективний та безпечний препарат, призначення якого хворому значно полегшить перебіг уражень нервової системи, сприятиме усуненню неприємних для хворих симптомів, поліпшить якість життя наших пацієнтів. Це ще одна складова успіху, чергова сходинка наверх по виконанню рішень Сент-Вінсентської декларації — "Хворому на цукровий діабет — належну якість життя!". Будемо сподіватися і чекати, що ефективний препарат "Еспа-Ліпон" займе відповідне місце в арсеналі засобів по лікуванню ускладненого цукрового діабету.

Л.М.БІРЮКОВА, канд. мед. наук
Надійшла до редакції 21.05.98.

НЕКРОЛОГ

ДОНАРА ВАСИЛІВНА ПРОШУНІНА

Нещодавно передчасно пішла з життя Донара Василівна ПРОШУНІНА, яка понад 40 років плідно працювала на фармацевтичній ниві.

Донара Василівна народилася 6 травня 1928 р. у с. Пузево Батурлінівського району Воронізької області.

У 1936 р. вступила до школи в м. Вінниці, яку закінчила 1946 р. у м. Воронівка і цього ж року вступила на фармацевтичний факультет Іркутського медичного інституту, а з 1948 р. продовжила навчання у Дніпропетровському фармацевтичному інституті.

Після закінчення інституту 1950 р. була залишена на кафедрі технології лікарських засобів асистентом кафедри.

По переїзді до Києва з 1954 р. працювала в Центральній науково-дослідній аптечній лабораторії Головного аптечного управління (пізніше аптечний відділ КНДІФТ) на посадах молодшого, а згодом старшого наукового співробітника, керівника лабораторії.

1966 р. Д.В. Прошуніна захистила кандидатську дисертацію, в якій вперше, на основі вивчення рецептурних прописів, запропонувала технологію рідких лікарських форм (мікстур) для виготовлення їх у вигляді таблеток.

Виконана нею наукова робота мала великий практичний вихід і стала значним внеском у теорію таблеткування.

У 1970 р. Донару Василівну було обрано за конкурсом на посаду керівника лабораторії технології лікарських форм та галенових препаратів аптечного відділу Київського науково-дослідного інституту фармакології та токсикології. Під її безпосереднім керівництвом колектив лабораторії успішно займався розробкою питань технології різних лікарських засобів як аптечного, так і промислового виробництва.

У 1974 р. Вища атестаційна комісія затвердила Д.В. Прошуніну у вченому званні "старший науковий співробітник".

Д.В. Прошуніна є співавтором близько 50 методичних розробок, 6 фармацевтичних препаратів, 100 наукових статей та винаходів, які знайшли визнання не лише в Україні, але і в ряді регіонів колишнього Радянського Союзу. Активну участь вона брала також у розробці та укладанні Державної фармакопеї IX та X видань.

Донара Василівна мала найкращі людські якості — скромність, порядність, інтелігентність, людяність, доброзичливість. Вона користувалася заслуженим авторитетом серед науковців-фармацевтів, фармацевтичної громадськості України, колег та друзів, була люблячою мамою та бабусею. Лише близькому оточенню відомий художній смак та дар Донари Василівні: її невтомні руки не лише вдало моделювали ліки але і творили чудові художні вишивки.

Світла пам'ять про Донару Василівну Прошуніну назавжди збережеться в серцях її друзів та колег.

Колектив Київського НДІ
фармакології та токсикології АМН України
Редакція "Фармацевтичного журналу"

ЦЕНТР ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО КОМІТЕТУ МОЗ УКРАЇНИ

До відома лікарів та фармацевтичних працівників

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ № 90

Про побічну дію АМІОДАРОНУ

АМІОДАРОНУ ГІДРОХЛОРИД (син.: "АЛЬДАРОН", "КОРДАРОН", "ОПАКОРДЕН", "СЕДАКАРДОН" та ін.) — протиаритмічний лікарський засіб, який майже 25 років використовується для лікування та профілактики стено-кардії, асоційованої з серцевою недостатністю, яка є неконтрольованою через протипоказання або неефективність лікування; стено-кардії, асоційованої з порушенням ритму; тяжких порушень ритму, які не піддаються іншій терапії; фармакотерапії криз та попередження рецидивів при порушеннях передсердного, вузлового, шлуночкового ритму, а також ритму за типом Вольфа—Паркінсона—Уайта. Механізми дії аміодарону виявляються у пригніченні калієвих, натрієвих та кальцієвих каналів, неконкурентному пригніченні адренергічних та мускаринових рецепторів. Крім протиаритмічної активності, аміодарон має протиішемічну дію за рахунок зниження потреби міокарда в кисні та меншою мірою коронарної вазодилатації. Препарат викликає слабкий негативний інотропний ефект, тому ризик клінічно значущого пригнічення функції лівого шлуночка при пероральному призначенні незначний.

Відомо, що препарат на 15 % прискорює час відновлення у хворих синусового вузла, на 8 % уповільнює внутрішньопередсердне проведення, збільшує тривалість рефрактерної фази передсердь тощо. Тому вважається, що аміодарон ефективний у 80 % випадків пароксизмальної шлуночкової тахікардії (у т.ч. і при миготінні шлуночків серця). У 64 % хворих з шлуночковими аритміями він може призводити до їх повної інгібіції.

Разом з тим, хоч аміодарон є цінним лікарським препаратом, він дає серйозні, різні за своїми проявами, побічні дії. Так, Комітет безпеки лікарських засобів Великобританії у 1996 р. проаналізував повідомлення про побічну дію аміодарону. З 1980 р. (часу введення препарату на ринок) Комітет одержав 1383 повідомлення, які описують 2084 реакції (65 фатальних), викликаних оральним застосуванням аміодарону, і 117 (4 фатальних), викликаних внутрішньовенним введенням препарату (Current Problems in Pharmacovigilance, v. 22, March, 1996), (див. табл.).

Основні органи та системи, на яких згідно з даними Комітету безпеки лікарських засобів Великобританії проявляються серйозні побічні дії аміодарону

Уражений орган	Кількість повідомлень	Кількість фатальних випадків
Легені	125	27
Печінка	78	17
Периферична нервова система	84	—
Око	101	—
Шитовидна залоза	185	4
Шкіра	35	—
Загальна кількість	528	48

Фахівці Консультивного комітету з побічних реакцій Австралії (WHO Pharmaceutical Newsletters, 1995, № 10, р. 3) вважають, що з точки зору тяжкості деяких побічних реакцій лікарям, які призначають аміодарон, слід переконатися, наприклад, в тому, що для хворих з тяжкими аритміями альтернативної і більш безпечної терапії не існує. У зв'язку з цим наводимо інформацію про відомі в наш час прояви побічної дії аміодарону з боку органів і систем організму.

Легеневі реакції: можуть проявитися як фіброз, альвеоліт або пневмоніт, а також нагадувати інші респіраторні захворювання або серцеву недостатність і викликають труднощі при діагностиці; початок захворювання перебігає безсимптомно і поступово (в межах перших кількох місяців після початку застосування аміодарону). Разом з тим, легенева реакція має звичайно оборотний характер при припиненні терапії препаратом, але клінічне поліпшення настає через 3–6 місяців. Тому з появою респіраторних симптомів пацієнту необхідно обов'язково звернутися до лікар'я.

Печінкові реакції: може відбуватись асимптоматичне підвищення печінкової функції; гострий гепатит та жовтяниця (при внутрішньовенному введенні); в поодиноких випадках розвивається цироз або фіброз печінки. Поява будь-яких клінічних ознак печінкового захворювання вимагає припинення застосування аміодарону. Слід звернути увагу на те, що навіть за цієї умови функціональне відновлення відбувається протягом 2–3 місяців, а морфологічні зміни можуть спостерігатися багато місяців.

Неврологічні реакції: найчастіше зустрічаються периферичні полінейропатії з деміелінізацією; мозочкові функціональні порушення та міопатія виникають рідко. Всі зазначені вище явища мають оборотний характер, хоч відносяться до серйозних побічних реакцій. Лікування наслідків останніх може тривати до 6 місяців.

Офтальмологічні реакції: рогівкові відкладення аміодарону та його метаболітів у вигляді солей знайдено у більшості пацієнтів, які вживали препарат (перебігають переважно асимптоматично), менше у поодиноких випадках мають місце скарги на зорові ореоли, розплівчастий зір і дуже рідко виникає оптичний неврит. При будь-яких симптомах очних захворювань особи, які застосовують аміодарон, повинні негайно звернутися до лікаря-офтальмолога, хоч відомо, що всі зазначені вище явища повністю зникають після відміни препарату.

Реакції щитовидної залози: зустрічаються у вигляді клінічного гіпер-або гіпотиреоїдизму (іноді перебігають безсимптомно), тому функція щитовидної залози повинна бути перевірена у кожного пацієнта до початку лікування аміодароном. Це ускладнення фармакотерапії пов'язується з тим, що аміодарон уповільнює перетворення тироксину в трийодтиронін у тканинах організму. Якщо в процесі лікування препаратом виявляється гіпертиреоїдизм, то останній, звичайно, лікують тироксином. Однак у періоди, коли за клінічним перебігом гіпотиреоїдизм став більш стійким до специфічної фармакотерапії, як правило, вживання аміодарону слід припинити.

Дерматологічні реакції: фоточутливість, висипки, пігментація шкіри, облісіння, ексфоліативний дерматит, проліферативний папіломатоз (йододерма). Пацієнтів, які приймають аміодарон, обов'язково слід попереджувати про необхідність обмеження експозиції ультрафіолетового випромінювання і застосування захисних заходів від нього. Фоточутливість може мати стійкий характер — зберігатися протягом тривалого часу (від 10 до 24 місяців) навіть після припинення лікування.

Кардіологічні реакції: аміодарон (поряд з іншими протиаритмічними лікарськими засобами: квінідином, прокаїномідом, дизопіридаміном, сotalолом) відноситься до ліків, які можуть викликати пролонгацію ОТ інтервалу, спричиняють виникнення шлуночкових аритмій, особливо такого виду тахікардії, як тріпотіння-мерехтіння (WHO Pharmaceutical Newsletters, 1995, № 8, р. 3–4). Незважаючи на те, що остання часто самолімітується, вона може прогресувати до появи шлуночкової фібриляції і викликати раптову смерть. Пацієнти з додатковими причинами пролонгованого ОТ інтервалу зазнають найбільшого ризику, а ступінь пролонгації ОТ інтервалу, викликаної ліками, звичайно залежить від дози. Тому проаритмічний потенціал препарату вимагає реельного ЕКГ-контролю.

Слід зауважити, що найбільшу практичну значущість (за частотою виникнення) мають побічні ефекти з боку шкіри, тканин ока, щитовидної залози та кардіологічні прояви.

При застосуванні аміодарону у дітей згідно з повідомленням наукового відділу фармацевтичної компанії Ebewe (Австралія) — одного з найвідоміших виробників цього препарату (Клинич. фармакологія и терапія, 1996, № 5) — відмічається

ся його цілком задовільна переносність. Побічна дія спостерігається рідко. Найчастіше вона проявляється у вигляді відкладень препарату або його метаболітів у роговиці ока та шкірних реакцій. Серед ускладнень фармакотерапії, які змушують припинити курс лікування, — нічні страхіття, галюцинації та “проблеми особистості”, які частково були визнані як передвісники гіпертиреозу. Можливість виникнення у дітей гіпер- або гіпотиреозних станів, як одного з ускладнень фармакотерапії аміодароном, також клінічно доведена.

Застереження перед застосуванням аміодарону. Зменшення ЧСС може бути більш вираженим у хворих похилого і старечого віку. Зміни на ЕКГ, які викликає аміодарон, складаються зі своєрідних змін зубця Т (ознака реполяризації) та вірогідні появі зубця U (ознака терапевтичного насищення), а не токсичності препарату, і не є протипоказаннями для продовження лікування. Присутність йоду в молекулі цього лікарського засобу модифікує деякі тиреоїдні тести (збільшення в крові T₄, нормальний або дещо зменшений вміст T₃, коливання рівня TSH).

Побічні реакції при застосуванні аміодарону найчастіше пов’язані з передозуванням препарату. Ім можна запобігти або зробити несуттєвими, якщо rechtельно встановити відповідну мінімальну підтримуючу дозу. Під час лікування не рекомендується перебування під сонячним промінням. У хворих з порушеннями функцій щитовидної залози в анамнезі або в їх родині лікування, якщо воно необхідне, повинно проводитись з обережністю, в мінімально активних дозах та при суровому клінічному контролі.

Взаємодія з іншими ліками. Дози непрямих антикоагулянтів, дигоксину, дифеніну повинні бути суттєво скорочені; необхідна особлива увага при застосуванні препарату з іншими лікарськими засобами, які мають антиаритмічні або негативні хронотропні впливи.

Таким чином, аміодарон може викликати різноманітні побічні реакції (деякі з них необоротного характеру або пов’язані із значною смертністю). Він має тривалий $t_{1/2}$ (в середньому до 50 діб) і викликає оборотні побічні реакції, яких можна поступово позбутися. І все ж таки аміодарон є корисним лікарським засобом при лікуванні аритмій, що загрожують життю, має прийнятне співвідношення користь/ризик при його коректному застосуванні (відповідно до інструкції). Лікування повинні призначати та контролювати фахівці.

Деякі негативні реакції (фоточутливість, взаємодія з іншими ліками) можна попередити. Інші серйозні реакції важко передбачити, і вони, як правило, вимагають відміни аміодарону.

Центр побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України отримав в 1997 р. два повідомлення з лікувальних закладів про побічну дію аміодарону, які стосувалися шкірних проявів побічної дії препарату.

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ № 91

*Згідно з інформацією, яку люб’язно надало медичне представництво
Байєр АГ (Німеччина) в Києві, Центр побічної дії ліків доводить
до відома лікарів та медичних працівників інформацію про випадки
побічної дії при застосуванні деяких препаратів виробництва Байєр АГ.*

**Про побічну дію препарату “ГАМІМУН”
(5 % імуноглобулін людський для внутрішнього введення) виробництва фірми
“Bayer” (Biological Products, Berkeley, CA, USA)**

У хлопчика 10,5 року з діагнозом синдром Еванса — аутоімунна ідіопатична тромбоцитопенія після одноразового, внутрішньовенного введення протягом 29—30 травня 1997 р. “ГАМІМУНУ” (30 мг на добу) з’явилися головний біль, блювота, фотофобія (остання трималась протягом трьох діб). Пацієнту було призначено ацетамінофен — “Тайленол”, ефективність застосування якого для лікування наслідків побічної дії була підтверджена. Додаткових даних не наведено.

* * *

У підлітка, хлопчика 16 років, якому у зв'язку з гіпогамаглобулінємією внаслідок сепсису (респіраторна недостатність, зменшення респіраторної функції легень, легенева інфекція) протягом двох діб щоденно внутрішньовенно вводили "ГАМІМУН", в дозі 5,0 г, на другий день розвився діагностований інфаркт легень. Додаткових даних не наведено.

* * *

У хворого 71 року, з діагнозом гуморальний імунодефіцит, пов'язаний з бронхіальною астмою, при одноразовому внутрішньовенному введенні 30 мг "ГАМІМУНУ" (амбулаторно) мало місце підвищення температури до 39,4 °C, лейкоцитоз та інфільтрат в лівій долі легень. При госпіталізації хворому внутрішньовенно було введено антибіотики широкого спектра дії. Через 24 год зазначені симптоми зникли. Додаткових даних не наведено.

Про побічну дію препарату "ПРОЛАСТИН" (інгібітор альфа₁-протеази (людський) виробництва фірми "Bayer" (Biological Products, Berkeley, CA, USA)

У хвою 68 років з дефіцитом альфа-антитрипсину у зв'язку з інфекцією нирок після внутрішньовенного одноразового введення 7000 мг "ПРОЛАСТИНУ" виникли лихоманка, озноб, кашель, утруднення дихання. В анамнезі у хвою гістеректомія, оофоректомія. Не палить, не вживає алкоголь, має алергію до пеніциліну та еритроміцину. Інші додаткові дані відсутні.

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ № 92

Про побічну дію препарату "ФОРТЕ ЕНЗИМ" (Forte Enzym) виробництва компанії "Rusan Pharma" (Індія)

У зв'язку із зверненням до Фармакологічного комітету МОЗ України Генерального представництва в Україні компанії "Rusan Pharma" (Індія) щодо розповсюдження в деяких засобах масової інформації відомостей про серйозну побічну дію, що викликають лікарські засоби, які не виробляються компанією, при одночасному використанні рекламного плаката на препарат "ФОРТЕ ЕНЗИМ" виробництва "Rusan Pharma" Центр побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України вважає за доцільне звернути увагу лікарів, фармацевтів та медичних працівників на відповідні дані про очікувану побічну дію цього лікарського засобу.

Комбіновані препарати, які містять панкреатичні ферменти: амілазу, ліпазу, протеазу, компоненти жовчі та геміцелюлозу давно відомі в клінічній практиці і застосовувалися ще за часів СРСР. Ці препарати добре зарекомендували себе і в Україні. Найбільш відомі "Фестал" (Hoechst, Німеччина), "Дигестал" та "Дигістал Форте" (ICN Galenika, Югославія), "Ензистал" (Torrent, Індія) та ін., у т.ч. і "Форте Ензим" ("Rusan Pharma", Індія). За майже 20 років їх використання ефективність та нешкідливість цих лікарських засобів при дотриманні показань для призначення не викликає сумнівів.

Відомо, що при застосуванні форте ензиму, як і його аналогів, у середніх терапевтичніх дозах побічна дія не очікується. При підвищенні дози серед явищ побічної дії, які зустрічаються відносно рідко, однак зазначені як в листку-вкладиші, так і в різних довідниках лікарських засобів і посібниках фармакотерапії та клінічної фармакології, необхідно вказати на алергічні реакції, діарею, нудоту, можливі явища гіперурикемії та гіперурикозурії (при застосуванні високих доз).

Слід брати до уваги, що в усіх триместри вагітності та при лактації препарат можливо призначати виключно при гострій необхідності та на дуже короткий строк.

У 1996–1997 рр. інформація з лікувально-профілактичних закладів, від лікарів або медичних працівників про побічну дію форте ензиму до Центру побічної дії Фармакологічного комітету не надходила.

Просимо про виникнення будь-яких незвичайних реакцій при застосуванні вищеперечислених препаратів обов'язково повідомляти в Центр побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України, за адресою:

252151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5 Український НДІ кардіології ім. М.Д.Стражеска МОЗ України, відділення клінічної фармакології — Центр побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України, тел. (044) 271-75-55.

*Керівник Центру побічної дії ліків
Фармакологічного комітету МОЗ України
д-р мед. наук О.П.ВІКТОРОВ*

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,
ОПУБЛІКОВАНИХ У “ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ”
ЗА 1998 РІК**

Антіпова О.Є. 5(61)

Бабак О.Я. 4(42)

Бакуменко М.І. 6(57)

Банадига Н.В. 1(70), 3(43)

Барабой В.А. 3(30)

Безугла О.П. 2(92). 5(21)

Безуглій П.О. 1(78), 2(95)

Беліс Н.І. 2(89)

Бельтюкова С.В.3(60)

Бевз Н.Ю. 1(78), 2(95)

Бензель Л.В. 5(70)

Бердинських Н.К. 6(71)

Бєлий І.М. 1(94)

Бібік С.М. 5(44)

Бідниченко Ю.І. 1(89)

Бірюкова Л.М. 6(88)

Блажеевський М.Є. 5(52)

Бобков В.М. 3(53)

Богдан Я.В. 2(98), 3(3)

Бондаренко Б.М. 3(66)

Борзенко І.О. 1(86)

Борищук В.О. 4(33), 5(58)

Братков О.І. 3(20)

Буньківська А.С. 4(29), 5(73)

Бучковська Г.Ю. 3(56)

Варинський Б.О. 6(63)

Васильєва Л.М. 5(61)

Васюк С.О. 6(63)

Вахніна Н.Г. 1(78)

Вінник О.Ю.4(19)

Вовк Н.Б. 2(105)

Волощенко Ю.В. 6(66)

Вольська Е.А. 3(93)

Воронцова А.Л. 1(66)

Гаврилюк О.В. 1(81)

Гайдамака О.В. 6(42)

Гайдук Р.Ф. 5(70)

Гарна Н.В. 1(78)

Георгієвський В.П. 2(122), 5(61)

Георгіянц В.А. 1(78), 2(95)

Гілевська О.В. 2(73)

Гладченко О.М. 1(78)

Головкін В.В. 6(47)

Горчакова Н.О. 1(86)

Горячий В.Д. 3(46)

Григор'єва О.О. 2(73)

Гринчук І.Г. 1(100), 5(55)

Грицац Л.Д. 6(71)

Гриценко І.С. 3(46), 6(87)

Гриценко О.М. 5(79)

Грицишин І.М. 2(111)

Громовик Б.П. 2(111), 4(6)

Гудзенко О.П. 1(84)

Гупало Н.Б. 5(44)

Даниленко В.С. 3(66)

Демченко А.М. 6(54)

Дмитренко С.О. 3(66)

Дмитрієва С.М. 2(85)

Довжук В.В. 4(42)

Дроговоз С.М. 2(110)

Дячок В.В. 3(69)

Єфімов А.С. 2(79)

Жернокльов В.М. 3(66)

Жильчук В.Е. 1(66)

Загорій В.А. 1(17), 2(105), 3(3, 98), 5(21)

Загородний М.І. 3(58, 98)

Зайченко Г.В. 6(87)

Заліська О.М. 4(15), 5(16, 19)

Зволинська Т.В. 6(51)

Іванова І.Л. 3(46)

Іванюта Л.І. 2(89)

Іванюта С.О. 2(89)

Кава Т.В. 1(86)

Каграманян І.М. 2(73)

Калинюк Т.Г. 5(16, 19, 79)

Камаєв Н.О. 3(93)

Карп'юк Р.В. 1(97)

Картмазова Л.С. 1(90)

Кирієнко Д.В. 1(74), 2(79)

- Клавдієва О.Ю. 4(58)
 Клячко Т.А. 3(53)
 Кляшторна Т.М. 4(42)
 Книщ Є.Г. 6(57)
 Коваленко С.І. 3(50)
 Коваленко С.М. 3(46)
 Ковальчук Т.В. 1(97)
 Кожух І.О. 1(90)
 Козлов А.Г. 6(82)
 Кокшарева Н.В. 6(66)
 Колтун П.С. 2(121), 5(83)
 Комар А.В. 3(56)
 Кондратюк В.К. 2(89)
 Кордoba М.Є. 5(49)
 Корж С.М. 6(66)
 Коритнюк Р.С. 5(58), 6(33)
 Корнацька А.Г. 2(89), 6(79)
 Коровін С.І. 1(66)
 Кос О.І. 5(70)
 Костюшин С.І. 1(110), 2(114), 3(73)
 Кричевський А.О. 5(21)
 Кудрявець Ю.Й. 6(74)
 Кузьменко І.Й. 6(51)
 Кулик Л.С. 6(51)
 Кухар О.О. 4(33)
 Куцик Г.В. 5(65)

 Лапчинська І.І. 3(36)
 Литвинова О.В. 6(42)
 Лопатинська О.І. 5(79)
 Лук'янчук В.Д. 1(84)
 Лялюшко Н.М. 6(66)
 Ляпунов М.О. 3(3), 5(21)

 Мазур І.А. 1(119)
 Маковецька О.Ю. 5(38)
 Маслова Н.Ф. 5(61)
 Мешковський О.П. 3(3)
 Могириєва Л.А. 3(66)
 Мнушко З.М. 4(19)

 Нагорний В.В. 1(106), 6(61)
 Наконечний П.О. 2(111)
 Неділька В.І. 5(77)
 Ніженковська І.В. 1(86)

 Огородник В.В. 2(105), 3(98)

 Панасенко А.І. 6(57)
 Парновський Б.Л. 4(15), 5(16, 19)
 Пестун І.В. 4(19, 25)
 Петренко В.В. 6(63)
 Підпружников Ю.В. 5(61)
 Піняжко О.Р. 3(56)
 Полякова І.Ф. 1(86)
 Пономаренко М.С. 2(105)
 Попова Н.В. 1(90)
 Поскрипко Ю.А. 1(104)
 Приємська В.О. 1(13)
 Примак Р.Г. 3(63)

 Распутняк С.Г. 3(36)
 Рахімова М.В. 1(78), 2(95)
 Рядська Л.С. 6(66)
- Савченкова Л.В. 1(84)
 Самарський В.А. 1(86)
 Самура Б.А. 6(57)
 Семенова І.О. 1(84)
 Сергієнко О.О. 5(49)
 Середа О.В. 5(65)
 Сіра Л.М. 1(90), 5(65)
 Слабий М.В. 4(15)
 Сорочинський Б.В. 5(31)
 Спиридонов В.М. 2(110)
 Спіженко Ю.П. 5(5)
 Стець В.Р. 3(56)
 Стець О.В. 3(56)
 Страшний В.В. 4(19)
 Сятиня М.Л. 1(13),
 4(33, 45), 5(10, 58), 6(14)

 Талашова С.В. 2(110)
 Тихонов О.І. 6(71)
 Ткачук І.О. 6(71)
 Ткачук Т.Є. 1(66)
 Толочко В.М. 4(25)
 Толстоп'ятов Б.А. 1(66)
 Торяник О.Л. 6(57)
 Трохимчук В.В. 1(106),
 5(55)
 Туманов В.А. 1(86)
 Тюкін М.Б. 3(46)

 Хабрієв Р.У. 3(93)
 Хмелевська С.С. 5(44)
 Хохлова Т.А. 6(87)

 Фартушний А.Ф. 2(103)
 Фурса М.С. 2(73), 2(110)
 Фурса С.М. 2(73)

 Целік О.І. 3(60)
 Цуркан А.О. 2(73), 2(110)
 Цуркан О.О. 5(3)

 Чекман І.С. 3(53), 5(89)
 Черних В.П. 3(46)
 Чумак В.Т. 2(3)
 Чумак Л.П. 6(33)

 Шаповал В.В. 2(26)
 Шаповалова В.О. 2(26)
 Шевченко І.М. 6(57)
 Шемчук Л.А. 3(46)
 Шестакова О.М. 3(30)
 Шкроботько Н.В. 2(73)
 Шостенко Ю.В. 2(122)
 Шушуріна Н.О. 6(66)

 Щербак О.В. 1(74),
 2(79), 3(36)

 Юрченко Р.І. 6(51)

 Ярних Т.Г. 6(71)
 Ятченко О.О. 3(30)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

При надсиланні статей до редакції "Фармацевтичного журналу" просимо додержуватися таких правил:

1. Статті, написані у стислій формі, українською мовою, необхідно подавати у двох примірниках, надрукованими через два інтервали. В разі коли стаття набрана на комп'ютері, просимо подавати її разом з дискетою (3,5 або 5,25 дюйма) у будь-яких текстових редакторах, але з обов'язковим зазначенням використаного редактора. Обсяг наукових статей — 6—7 сторінок машинопису, включаючи 2—3 таблиці, 2—3 рисунки та список літератури, який не повинен перевищувати 30 джерел; обсяг оглядів — 8—10 сторінок, коротких повідомлень та рецензій — 3 сторінки машинопису.

2. Наукова стаття повинна обов'язково мати акт експертної комісії, індекс УДК (універсальної десяткової класифікації) та супроводжуvalний лист відповідної установи або закладу. В кінці як наукової, так і практичної статті повинен бути підпис авторів, дата надсилання статті, повністю прізвище, ім'я та по батькові усіх авторів, їх учені ступені та звання, посади і місця роботи, домашні адреси, номери домашніх і робочих телефонів.

3. До всіх статей необхідно додавати короткий реферат російською та резюме англійською мовами у двох примірниках (не більше 1/4 сторінки машинопису).

4. Таблиці мають бути складені наочно, а заголовки до них точно відповідати змісту граф.

5. Цитовані джерела літератури позначаються у тексті статті цифрами (у квадратних дужках). Прізвища іноземних авторів слід давати в українській транскрипції. Прізвища вітчизняних авторів пишуться з ініціалами.

Список літератури до статей має бути складений в алфавітному порядку, містити джерела за останніх 5 років, причому спочатку наводяться роботи вітчизняних авторів, потім — іноземних.

6. Усі латинські назви, а також назви на іноземній мові повинні бути надруковані латинським шрифтом. Літери грецького алфавіту необхідно обводити червоним олівцем.

7. Матеріали, що вже друкувалися або знаходяться в редакціях інших журналів, надсилати не дозволяється.

Редакція залишає за собою право скорочувати і вправляти надіслані статті.

Рукописи авторам не повертаються.

Редакція

Індекс 74522

ISSN 0367-3057. Фармац. журн. 1998. № 6. 1—96