

ISSN 0367 — 3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



**Харків '99 / з'їзд фармацевтів України**

**6 • 1999**

## 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. ДІХТЯРЬОВ, В. П. ДЕМЧЕНКО, Б. С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, В. М. КАШПЕРСЬКА, Т. В. КОВАЛЬЧУК, 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. КАЛИНЮК, Ф. А. КОНЄВ, Р. С. КОРИТНЮК, А. П. ЛЕБЕДА, О. І. ЛУЙК, М. О. ЛЯПУНОВ, Н. П. МАКСЮТІНА, Н. Ф. МАСЛОВА, Ф. І. МАМЧУР, О. О. МАРТИНОВСЬКИЙ, Б. Л. ПАРНОВСЬКИЙ, В. В. ПЕТРЕНКО, В. І. ПРОКОПІШИН, Л. О. СЕМИКІНА, В. П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А. Л. СЯТИНЯ, Ф. П. ТРИНУС, І. С. ЧЕКМАН, З. М. ШЕХОВЦОВА



## **ШАНОВНІ ДРУЗИ!**

***Якщо Ви не встигли  
вчасно передплатити***

***“ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ”***

***передплату можна оформити,  
починаючи з будь-якого номера,  
у місцевих відділеннях зв'язку  
або через редакцію журналу.***

***Індекс журналу — 74522***

***Контактний телефон (044) 244-28-92.***

***Редакція***



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

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД – ГРУДЕНЬ

1999 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### В НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЌЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЌНИ

*Спіженко Ю.П.* Основні проблеми фармацевтичного сектора України..... 4

### МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У ФАРМАЦІЇ

*Громовик Б.П., Новикевич А.М., Буряк Л.М.* Дослідження регіонального оптового фармацевтичного ринку..... 27

*Мінцер О.П., Пономаренко М.С., Бабський А.А., Вовк Н.Б., Площик В.М., Кухар О.О., Краснов В.В.* Концептуальна модель інформатизації фармацевтичного маркетингу та менеджменту..... 35

*Загорій В.А., Пономаренко М.С., Огородник В.В., Сятиня М.Л., Бабський А.А., Площик В.М., Кухар О.О.* Діалогові форми навчання як педагогічні прийоми формування творчої, ініціативної особистості фахівця..... 39

### ОГЛЯДИ

*Ніколенко В.В., Дроговоз С.М., Осадченко С.М., Черепак Л.М., Омеляненко З.П.* Обґрунтування вибору сучасних НПЗЗ при запальних захворюваннях з перевагою явищ альтерації та проліферації..... 42

*Маковецька О.Ю.* Дослідження біологічно активних речовин видів роду Звіробій (*Hypericum L.*). Повідомлення VI..... 46

### ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

*Кирієнко Д.В.* Пролонгований ефект альфа-ліпоевої кислоти (еспаліпону) при лікуванні діабетичної автономної нейропатії серця..... 51

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

*Зіменковський Б.С., Кленіна О.В.* Квантово-хімічний аналіз протизапальної активності саліцилатів..... 56

*Комариця Й.Д., Зіменковський Б.С., Труонг Пхуонг.* Синтез, протимікробна і фунгістатична активність 3,3'-(1,4-фенілен)бісроданіну та його симетричних 5,5'-діліденопохідних..... 62

*Блажесевський М.Є.* Надкислотнометричний метод визначення цистеїну й аскорбінової кислоти в очних краплях..... 64

*Калашиников В.П., Минка А.Ф.* Фотоелектроколориметричне визначення гіпоглікемічного засобу сіофору в лікарських формах..... 71

*Бідниченко Ю.І.* Визначення грибних токсинів за допомогою диск-електрофорезу... 73

*Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Яковенко Л.І., Томаровська Т.О., Зуйкіна С.С.* Фізико-хімічне дослідження вушних крапель з прополісом..... 76

*Паховчичин С.В., Шиманський А.П., Огенко В.М., Гриценко В.Ф.* Реологічні властивості гелів оксидів алюмінію та магнію..... 79

*Нагорний В.В.* Вивчення структурно-механічних властивостей супозиторних композицій з натрію нітропрусидом..... 81

*Чуєшов В.І., Спіридонов С.В.* Розробка технології і вивчення властивостей гранул каштана..... 84

*Мазяк З.Ю., Дячок В.В.* Кінетика сушіння густого екстракту з кореневищ та коренів валеріани..... 87





<i>Івахненко О.К., Сахарова Т.С.</i> Вивчення токсичних властивостей елаговой кислоти як антиоксидантного препарату з кардіопротекторною дією.....	90
<i>Резніченко Ю.Г., Резніченко Г.І., Павлюченко Н.П.</i> Вміст фосфоліпідів та його корекція при гіпоксичних станах у перинатології.....	96
<i>Клименко М.Т., Панасюк В.О.</i> Критерії резистентності мікобактерій туберкульозу до флуоренізиду.....	99
<b>Гомеопатичні лікарські препарати</b>	
<i>Богуцька О.Є., Тихонов О.І., Яковенко Л.І.</i> Технологія та порівняльний аналіз гомеопатичних настоек цибулі ріпчастої, отриманих з есенції та подрібненої сировини.....	103

**ЗАКОНОДАВСТВО УКРАЇНИ. ДІЮЧІ НОРМАТИВНІ ДОКУМЕНТИ, ЯКІ РЕГЛАМЕНТУЮТЬ ДІЯЛЬНІСТЬ ПІДПРИЄМСТВ І ЗАКЛАДІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ**

<i>Кричевська О.Я.</i> Зміни в законодавстві України на підтримку експортного потенціалу фармацевтичної галузі.....	106
---	-----

**ЮВІЛЕЇ**

Тетяна Василівна Ковальчук.....	109
Володимир Євдокимович Кривенчук.....	110
Авторський покажчик статей, опублікованих у “Фармацевтичному журналі” за 1999 рік.....	111

---

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

**Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України**

*Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Українська фармацевтична академія, Державний науковий центр лікарських засобів, об'єднання “Укрфармація”, Комітет з медичної та мікробіологічної промисловості України.*

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. Воровського, 32Б.

**Фармацевтичний журнал № 6, листопад—грудень, 1999.** Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О. О. Цуркан. Київ, Видавництво “Здоров'я”. 252054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

---

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

---

Здано до набору 05.11.99. Підписано до друку 06.12.99. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,8. Обл.-вид. арк. 10,77. Тираж 726 пр. Зам. 93277.

---

Адреса редакції: 01032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.  
АТ Фірма “ВПІОЛ”, 252151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

## Дорогі друзі!

Нам з Вами випало жити на межі другого і третього тисячоліть, коли гостро, як ніколи, постають глобальні проблеми існування людства, що потребують свого вирішення на всіх континентах земної кулі.

Україна увійде в XXI століття зі своїми проблемами становлення державності за умов реформування економіки, зміцнення демократії, утвердження у світовому просторі.

Вирішення великих і малих проблем нашої країни залежить від нас, нашої праці, моральних та фізичних сил українського народу.

То ж бажаємо Вам знайти в собі ці сили і терпіння та не втратити надію, бути здоровими і щасливими у любові, у сім'ї і дітях.

Щиро вітаємо Вас з Новим 2000 роком та Різдвяними святами, з наближенням Нового тисячоліття!

Редакція





*Ю. П. СПІЖЕНКО, Президент Фармацевтичної асоціації України*

## **ОСНОВНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СЕКТОРА УКРАЇНИ**

Програмою розвитку суспільства нашої держави “Україна — 2010” передбачено подальше входження України до світового простору, що викликатиме принципові зрушення в усіх сферах її життя: політичній, соціально-економічній, інформаційній, культурній.

Програмою “Україна — 2010” визначається місце і роль України в її геополітичному та гео економічному оточенні й основні тенденції та варіанти розвитку цивілізації і українського суспільства.

Розвиток подій у суспільстві та соціально-економічні процеси, які забезпечать мету і цілі програми, залежать від спрямованості розвитку окремих галузевих програм, розвитку фармацевтичного сектора України зокрема. Тому, на наш погляд, метою V Національного з'їзду фармацевтів України є визначення фахової думки щодо основних засад і конкретних цілей, рамкових умов і пріоритетів розвитку фармацевтичного сектора України на найближчі роки.

Слід зробити аналіз того, що здійснено за останні роки, порівняти результати і тенденції галузі з засадами програми “Україна — 2010” з наявними матеріальними, фінансовими, технічними, інтелектуальними та іншими ресурсами держави і галузі, визначити оптимальні політико-правові та інші умови їх досягнення на галузевому рівні. Таким чином, з'їзд повинен розглянути та затвердити програму “Фармація — 2005”, яка має стати логічним додатком на галузевому рівні до програми “Україна — 2010”.

V Національному з'їзду фармацевтів передували принципові зміни в суспільстві України, зокрема в системі охорони здоров'я, частиною якої є фармацевтичний сектор. З розвалом колишньої централізованої системи забезпечення лікарськими засобами з Москви Україна опинилася перед проблемою створення фармацевтичного сектора на принципово нових умовах і засадах.

За цей час з'явилися нові форми господарювання, розвиток яких стримує відсутність адекватного менеджменту. Динаміка трансформації суспільства значно випереджає зміни динамічного стереотипу нашого мислення. Внаслідок цього виникла проблема консенсусу в критичній оцінці змін, що відбуваються, та прийняття адекватних правил поведінки.

В основу програми “Фармація — 2005” покладено принципи щодо подальшого реформування суспільства, яке повинно бути чітко спрямоване на поліпшення здоров'я мешканців України. Такі норми закладені Конституцією України та практикою, що визнана у багатьох країнах світу, зокрема рекомендаціями ВООЗ.

Ідеологічною основою програми є Указ Президента України “Про затвердження Стратегії інтеграції України до Європейського Союзу” від 11.06.98 та постанова Кабінету Міністрів України від 12.06.98 № 852 “Про затвердження механізму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу”.



Фармацевтична асоціація України неодноразово на сторінках фахових газет і журналів викладала своє бачення шляхів подальшого реформування фармацевтичного сектора і тому в учасників з'їзду була можливість своєчасно ознайомитися з їх основними засадами і не на емоційному чи політичному, а на фаховому рівні розглянути їх, доповнити або внести альтернативні пропозиції.

Як відомо, Програмою щодо фармацевтичних препаратів Європейського регіонального бюро визначено загальні тенденції змін здоров'я населення в країнах СНД, зокрема в Україні:

- зменшення кількості населення і скорочення тривалості життя;
- збільшення розповсюдження захворюваності системи кровообігу та інфекційних хвороб;
- виникнення епідемій “хвороб бідності”;
- зростання резистентності до антибіотиків через нераціональне лікування;
- низький рівень фінансування системи охорони здоров'я.

У зв'язку з тим, що лікарські засоби відіграють важливу роль в ефективності медичного обслуговування, доступ пацієнта до ліків набуває вирішального значення. Реформування суспільства України привело до впровадження ринкової системи забезпечення ліками і скорочення бюджетного фінансування системи охорони здоров'я. Останнє впливає на адекватність медикаментозного лікування. ВООЗ вважає, що погіршення доступності пацієнта до ліків означає зниження доступності медичного обслуговування.

Аналіз стану фармацевтичного сектора України свідчить про наявність позитивних і негативних передумов, перелік яких наведено нижче. Обговорення цих передумов потребує визначення пріоритетів подальшого реформування галузі.

#### *Позитивні передумови*

1. Прийнято національні законодавчі акти щодо регулювання фармацевтичного сектора і створено структури, які здійснюють його регламентацію.
2. Створено систему державного та галузевого контролю якості лікарських засобів, яка сприяє загальному підвищенню якості медикаментів.
3. Розпочато реформування аптечної мережі та її оптової ланки.
4. Здійснено акціонування фармацевтичної промисловості, що сприяло відтворенню виробництва вітчизняних ліків.
5. Створено інфраструктуру, яка дозволяє здійснювати підготовку фахівців.

#### *Негативні передумови*

1. Проблеми щодо виконання нових законів та інших нормативно-правових документів через їх неузгодженість та адміністративне втручання внаслідок непослідовності політики в галузі охорони здоров'я.
2. Намагання вилучення структур, що здійснюють регламентацію фармацевтичного сектора, з системи охорони здоров'я та перетворення їх на незалежні організації для отримання прибутку; останнє стосується й органів контролю.
3. Система стандартизації, нормативно-аналітичного забезпечення, ліцензування та реєстрації потребує суттєвого реформування в плані гармонізації щодо вимог ЄС та науково-практичного обґрунтування критеріїв.



4. Не створено системи забезпечення якості лікарських засобів як власного виробництва, так і імпортованих препаратів.

5. Недостатній доступ населення до ліків через відсутність системи, яка б забезпечила:

— компенсацію витрат пацієнта на лікарські засоби та медичні послуги;

— необхідний рівень матеріального забезпечення та фінансування закладів охорони здоров'я;

— доступну вартість ліків і відтворення витрат держави на їх придбання через стимулювання їх виробництва на території України.

6. Не створено системи надання об'єктивної інформації про ліки, раціонального відбору та сучасних принципів призначення медикаментів.

7. Має місце дискримінація суб'єктів підприємницької діяльності галузі за ознаками власності, насамперед аптечної мережі.

Детально зупинятися на кожній ланці фармацевтичного сектора — від науково-дослідної роботи по створенню лікарського засобу, організації його виробництва чи імпорту до застосування немає можливості. Принциповим є те, що ми повинні прийняти пріоритети розвитку фармацевтичного сектора України і, виходячи з цього, розглядати діяльність і реформування всіх цих ланок.

На наш погляд, головним з них є створення системи, яка повинна забезпечити доступність якісних медикаментів і виробів медичного призначення пацієнтам. Тобто на першому місці повинні бути інтереси пацієнта, а не проблеми виробника, який десятки років з різних причин не міняє обладнання, технологію й асортимент ліків, що в сучасній світовій практиці вже не використовуються; не проблеми науковців, які десятиліттями вимушені працювати на зношеному обладнанні і використовувати морально застарілу матеріальну та наукову базу, що в принципі не дозволяють створювати сучасні ліки, технології їх виготовлення та адекватні методи контролю їх якості; не проблеми аптечних закладів, які тривалий час не оновлювали свою матеріальну базу і не мають можливості забезпечити пацієнтів необхідними ліками на сучасному рівні.

Цей перелік можна продовжувати, але треба зауважити, що на фармацевтичному ринку України, який уже насичений ліками, повинні працювати ті структури, що вже мають відповідну базу.

Слід звернути увагу на ще дві проблеми: велику кількість ліків на складах, які необхідно реалізувати, і їх відсутність у лікарнях та домівках хворих. Це принциповий момент реформування галузі, коли після подолання медикаментозного голоду на перше місце виходять інтереси споживача.

Проблема доступності сучасних ліків широким верствам населення має мінімум два аспекти:

а) поліпшення економічної доступності медикаментів, насамперед для пацієнтів, що перебувають на стаціонарному лікуванні, пенсіонерів, інвалідів та інших малозабезпечених верств населення. Тобто поліпшення фінансування системи охорони здоров'я, створення системи раціонального використання наявних ресурсів, закупівлі та розподілу якісних недорогих ліків за кошти різних бюджетів;

б) створення системи, яка об'єктивно забезпечує зниження цін на лікарські засоби та виробі медичного призначення, збільшує пропозиції та вибір якісних ліків у широкому асортименті за доступними цінами.

Перспектива першого аспекту на найближчий час досить проблематична.



По-перше, вона потребує суттєвого збільшення фінансування системи охорони здоров'я України, що безперспективно на найближчі роки. Так, у 1997 р. на охорону здоров'я було направлено майже 3,7 % від ВВП, або 825 млн. дол. США, у 1998 р. — 3,4 %, а у 1999 р. заплановано ще менше. Тут проблема не тільки у різкій зміні курсу валюти до долара, від якого досить сильно залежать ціни і малодохідна частина бюджетів, включаючи сімейний, але і в тому, що наш пацієнт залишається заручником традиційної структури бюджету. Та незважаючи на суттєві структурні зміни суспільства, збільшення недержавного сектора економіки — це поки що не відбивається на структурі бюджетів усіх рівнів, зокрема на збільшенні витрат соціальної сфери, насамперед охорони здоров'я.

Викликає занепокоєння те, що до 80 % витрат на охорону здоров'я становить заробітна плата працівників, яку сплачують не вчасно. Що ж до медикаментозного забезпечення та оновлення матеріальної бази, то ці питання не вирішуються на належному рівні.

По-друге, і це уже залежить від нас, не створена сучасна прозора система забезпечення ліками з об'єктивними, науково обґрунтованими кількісними та якісними критеріями, з одного боку, та система раціонального використання лікарських засобів, з іншого. Тобто в ринковій економіці проблема фармакоекономіки, зокрема створення стандартів лікування, залишається актуальною і її треба вирішувати, щоб не тільки зняти підстави для нарікання міжнародних організацій щодо зростання резистентності до антибіотиків через нераціональне лікування в Україні, але і для того, щоб можна було впроваджувати елементи страхової медицини та інші сучасні методи відшкодування населенню витрат на медичне обслуговування.

Слід зауважити, що не варто брати за зразок колишню радянську систему, коли держава з 250-мільйонним населенням була зорієнтована на забезпечення імпортними медикаментами, насамперед такими важливими, як інсулін, протитуберкульозні та інші препарати, і яка трималась за рахунок сибірських та азійських газо- і нафтодоларів, якутських алмазів, кольорових металів тощо.

Виходячи з цього, Фармацевтична асоціація буде своє бачення розвитку фармацевтичного сектора України на наявних ресурсах і сучасних засадах з урахуванням позитивного досвіду першого етапу реформування вітчизняної хіміко-фармацевтичної галузі та рекомендацій міжнародних організацій, зокрема ВООЗ, нормативно-правової бази Європейського Союзу.

Треба погодитись з рекомендаціями міжнародних організацій стосовно того, що стратегія розвитку фармацевтичного сектора полягає в забезпеченні економічної доступності якісних лікарських засобів, належному їх виготовленні, призначенні та використанні.

Відповідно до цього визначено пріоритети, які актуальні і для України:

— **Доступність**, а саме: проблему доступності якісних ліків можна суттєво зрушити з місця за рахунок механізму конкуренції пропозицій якісних медикаментів та виробів медичного призначення і відповідних послуг.

— **Менеджмент**: мається на увазі відпрацювання політики державного регулювання фармацевтичного сектора, адекватної політиці реформування суспільства в цілому, створення підстав для саморозвитку галузі з мінімізацією адміністративного втручання без чітко визначених правових і науково обґрунтованих критеріїв, створення механізмів впровад-



ження та контролю її функціонування, поліпшення інформаційного забезпечення та спілкування.

— **Якість лікарських засобів, виробів медичного призначення та послуг.** На наш погляд, треба забезпечити перехід від контролю до створення системи забезпечення якості лікарських засобів, виробів медичного призначення та послуг (включаючи не тільки впровадження належної виробничої практики — GMP, а відповідно до всього ланцюжка: належної лабораторної практики — GLP, належної клінічної практики — GCP, належної дистриб'юторської практики — GDP, належної аптечної практики — GPP), підвищення фахового рівня працюючих.

— **Раціональне використання ліків.** Є потреба у створенні життєздатних програм раціонального призначення та використання ліків з широким залученням до цього процесу фармакологів та фармацевтів, відпрацюванням насамперед стандартів лікування, які б стали обов'язковими для виконання.

— **Освіта:** реформа базової освіти, цілеспрямовані програми післядипломної підготовки.

Таким чином, проблема забезпечення ліками населення України багатогранна і потребує всебічного аналізу. Вона ускладнюється тим, що важко знайти джерело інформації, яка була б об'єктивною і відбивала фактичні кількісні та якісні показники щодо фармацевтичного сектора. Це стосується насамперед власного виробництва, імпорту та споживання ліків.

Нижче наводимо матеріал, який є результатом аналізу інформації декількох джерел: даних Держкомстату, Міністерства охорони здоров'я, Коммедбіопрому, Держмиткому, спеціальної літератури та експертних оцінок фахівців, що працюють у цій галузі.

### **Ємність ринку лікарських засобів України**

В табл. 1 наведено дані щодо реалізації лікарських засобів (у роздрібних цінах при торговельній націнці 35 %) через аптечну мережу без урахування обсягів міжлікарняних аптек.

Відповідно до офіційної звітності загальний обсяг реалізації ліків у 1997 р. становив майже 1,3 млрд. грн., а обсяг імпорту ліків за даними Держмиткому, — 550 млн. дол. США. Погоджено контрактів на імпорт у Держкоммедбіопромі майже на 1 млрд. дол. США.

За оцінками фахівців, з урахуванням контрабанди, гуманітарної допомоги, яка випадково могла потрапити до роздрібною торгівлі, обсяг імпорту ліків у 1997 р. сягнув майже 650 млн. дол. США в оптових цінах.

Обсяги виробництва вітчизняних ліків, включаючи асортимент фармацевтичних фабрик, малих підприємств, окремих ділянок м'ясокомбінатів, молокозаводів та інших структур (обсяги цих виробництв оцінюються на рівні 30 % від обсягів виробництв хіміко-фармацевтичних підприємств) становили майже 250 млн. дол. США.

Таким чином, ємність ринку ліків в Україні оцінювалася в 1997 р. у 900 млн. дол. США в оптових цінах.

Якщо врахувати курс долара і торговельну націнку в межах 35 %, обсяг роздрібною реалізації повинен був бути на рівні 2 млрд. грн. Отже, реалізація ліків в обсягах майже 700 млн. грн. залишилася за межами звітності.

Аналогічним шляхом розраховано обсяг реалізації ліків у 1998 р., виходячи з того, що імпорт ліків у 1998 р. був на рівні 400 млн. дол. США. Зменшення імпорту відбулося в основному у IV кварталі з відомих причин.



Таблиця 1

Адміністративні одиниці	Держкомстат + МОЗ*, 1997				1998			
	аптеки за кошти населення	за ст. 10 місцевого бюджету, тис. грн.**	з урахуванням тіньового обігу	бюджетні витрати на ліки, %	аптеки за кошти населення	за ст. 10 місцевого бюджету, тис. грн.**	з урахуванням тіньового обігу	бюджетні витрати на ліки, %
<b>Україна</b>	984999,8	247931,4	1935702	12,81	1119104,1	260328	2151914	12,10
Автономна Республіка Крим	36500,7	9724,9	72574	13,40	42308	10211	81929	12,46
<b>Області:</b>								
Вінницька	34574	8027,9	66885	12,00	37792	8429	72106	11,69
Волинська	19627	3701,4	36626	10,11	19051	3886	35782	10,86
Дніпропетровська	91688,2	17267,2	171060	10,09	117977	18131	212327	8,54
Донецька	113201,8	25346	217520	11,65	125266	26613	236932	11,23
Житомирська	22595,6	7644	47476	16,10	24175	8026	50233	15,98
Закарпатська	22136,1	4718,7	42162	11,19	24919	4955	46602	10,63
Запорізька	43683,5	11701,2	86954	13,46	48372	12286	94627	12,98
Івано-Франківська	24661,5	5115,8	46750	10,94	27776	5372	51711	10,39
Київська	25243,9	6376,3	49644	12,84	30088	6695	57382	11,67
Кіровоградська	19724,2	4407,6	37887	11,63	24347	4628	45201	10,24
Луганська	50707	13550,5	100884	13,43	57177	14228	111392	12,77
Львівська	44128,6	14008,9	91276	15,35	45464	14709	93871	15,67
Миколаївська	27070	5405,9	50987	10,60	30950	5676	57137	9,93
Одеська	29071,7	12063,6	64582	18,68	48547	12667	95493	13,26
Полтавська	28974,1	10469,3	61926	16,91	35105	10993	71912	15,29
Рівненська	15915,1	3948	31185	12,66	21635	4145	40218	10,31
Сумська	24432,3	11761,7	56825	20,70	25967	12350	59774	20,66
Тернопільська	21897,8	4179	40941	10,21	22795	4388	42405	10,35
Харківська	55879,5	14315,5	110206	12,99	64261	15031	123695	12,15
Херсонська	13668,8	6121,7	31071	19,70	24300	6428	47935	13,41
Хмельницька	24567,8	7530,3	50394	14,94	28171	7907	56282	14,05
Черкаська	26518,4	6990,9	52610	13,29	27089	7340	53710	13,67
Чернівецька	19147,6	3087	34908	8,84	21199	3241	38126	8,50
Чернігівська	22354,3	6297,5	44983	14,00	25064	6612	49415	13,38
м. Київ	120086,3	22264	223490	9,96	111695	23377	210712	11,09
м. Севастополь	6944	1906,6	13895	13,72	7618	2002	15006	13,34

\* Тіньовий обіг, за оцінкою експертів, становить майже 40 %

\*\* Ураховуючи те, що міжлікарняні аптеки вже мають розгалужену мережу роздрібно-ї торгівлі ліками у лікарнях, традиційно порівнювати обсяги реалізації ліків через ці аптеки з бюджетними витратами за ст. 10 некоректно

Привертає увагу досить низький рівень забезпечення ліками хворих за бюджетні кошти, який майже в чотири рази менший відносно забезпечення державою ліками за часів Радянського Союзу. Це свідчить про те, що охорона здоров'я населення України не стала одним з пріоритетів реформування суспільства і в цьому напрямку ведеться недостатня робота з боку законодавчої та виконавчої влади.

Збіг обсягів продажу ліків у грошовому вираженні за останні два роки на рівні 2 млрд. грн. при курсах гривні відносно долара від 1,7 у 1997 р. до 3,8, починаючи з IV кварталу 1998 р., свідчить про те, що ємність ринку зумовлена купівельною спроможністю населення України.

Низький рівень бюджетного фінансування охорони здоров'я, відсутність індексації пенсій та інших доплат малозабезпеченим верствам населення — основного споживача ліків — є основним фактором, який стримує розвиток фармацевтичного ринку України.

Наведені вище дані, викликають занепокоєння у тому, що в 1999 р. суттєвого збільшення бюджетних витрат на охорону здоров'я і доходів



малозабезпечених верств населення не заплановано. До того ж, підвищено оплату за електроенергію та комунальні послуги, а ціни на ліки збільшились через відоме підвищення курсу долара. Це означає, що споживання ліків у натуральному вираженні (в упаковках, ампулах, пігулках та ін.) відповідно зменшиться, а ступінь розповсюдження захворюваності збільшиться з відомими наслідками. Поліпшення інших факторів, які впливають на стан здоров'я населення (харчування, стресові ситуації, екологія, система профілактики здоров'я тощо), у 1999 р. чекати малоїмовірно.

В табл. 2 наведено дані щодо основних споживачів ліків — пенсіонерів, інвалідів, дітей віком до 14 років. Цифри свідчать про досить високу питому вагу непрацездатного населення в Україні, а що стосується решти, то з відомих причин доходи основної його частини також невисокі.

Таблиця 2

Адміністративні одиниці	Загальне забезпечення населення ліками на рік на 1 людину, грн.			Доходи за рік на 1 людину, грн.	Витрати власних коштів на ліки, %	Грошові доходи населення, тис. грн.	Населення, тис. чол.			
	аптеки	за місцевим бюджетом	разом				разом	пенсіонери та інваліди	діти віком до 14 років	працездатне населення в Україні, %
<b>Україна</b>	37,59	5,17	42,77	995,04	3,78	50068779	50318,2	14249,91	9636,84	52,53
Автономна Республіка Крим	33,40	4,76	38,16	981,94	3,40	2108235	2147	522,95	411,527	56,48
<b>Області:</b>										
Вінницька	34,55	4,57	39,12	697,95	4,95	1286469	1843,2	576,26	352,789	49,60
Волинська	29,91	3,64	33,55	733,78	4,08	782574	1066,5	292,31	239,828	50,10
Дніпропетровська	51,59	4,82	56,41	1363,39	3,78	5132198	3764,3	1058,11	696,411	53,39
Донецька	41,77	5,29	47,06	1137,51	3,67	5727478	5035,1	1525,8	867,598	52,47
Житомирська	29,08	5,53	34,61	844,68	3,44	1226054	1451,5	442,6	291,824	49,40
Закарпатська	32,29	3,84	36,13	538,60	5,99	694744	1289,9	575,78	301,739	31,97
Запорізька	40,45	6,04	46,49	1098,30	3,68	2235697	2035,6	560,53	376,167	53,98
Івано-Франківська	31,81	3,69	35,50	594,60	5,35	866210	1456,8	367,1	322,01	52,70
Київська	27,21	3,59	30,81	1015,44	2,68	1891454	1862,7	563,59	358,787	50,48
Кіровоградська	34,00	3,38	37,88	711,20	4,78	848750	1193,4	352,79	230,01	51,16
Луганська	36,16	5,30	41,46	910,58	3,97	2446733	2687	845,38	484,992	50,49
Львівська	23,38	5,27	33,66	797,78	3,56	2225011	2789	687,76	565,212	55,07
Миколаївська	39,03	4,31	43,34	865,46	4,51	1141019	1318,4	331,48	267,255	54,59
Одеська	32,56	4,98	37,54	857,54	3,80	2181316	2543,7	624,47	489,383	56,21
Полтавська	35,81	6,46	42,27	1003,86	3,57	1707961	1701,4	513,24	310,153	51,60
Рівненська	30,32	3,48	33,80	721,22	4,20	858174	1189,9	312,1	277,461	50,45
Сумська	34,76	9,05	43,81	799,87	4,35	1091342	1364,4	417,19	246,122	51,38
Тернопільська	32,53	3,76	36,29	542,59	6,00	634015	1168,5	333,49	243,582	50,61
Харківська	36,12	5,00	41,11	1029,11	3,51	3096289	3008,7	822,22	519,414	55,41
Херсонська	33,42	5,18	38,60	730,08	4,58	906689	1241,9	317,21	257,473	53,73
Хмельницька	32,62	5,33	37,96	695,98	4,69	1031998	1482,8	441,04	292,872	50,50
Черкаська	31,49	4,98	36,47	837,35	3,76	1233162	1472,7	460	278,528	49,85
Чернівецька	37,24	3,46	40,70	550,80	6,76	515933	936,7	240,65	202,768	52,66
Чернігівська	32,75	5,06	37,81	837,39	3,91	1094471	1307	450,1	227,634	48,15
м. Київ	71,52	8,92	80,44	2513,95	2,84	6585049	2619,4	530	455,852	62,36
м. Севастополь	32,69	5,03	37,72	1307,83	2,50	520254	397,8	85,76	69,449	60,98

Рівень забезпечення населення ліками в Україні свідчить про критичний стан даної проблеми, що потребує принципових змін, насамперед виведення її на державний рівень, а не перекладання на місцеві бюджети, тим більше, що 17 областей країни взагалі дотаційні. У цих умовах подальше штучне затягування проблеми реформування системи забезпечення населення ліками неприпустиме.



Цю проблему треба чесно розглядати на фаховому рівні, бо відомо, що є рівень забезпечення медичними послугами, нижче якого настає гуманітарна катастрофа. При досягненні цієї межі фінансуванням системи охорони здоров'я починають займатися міжнародні організації. Для цього треба визначити дану межу і здійснити відповідні звернення.

В табл. 3а, 3б наведено деякі демографічні показники України за останні роки, структуру причин смертності та динаміку захворювання на туберкульоз — хворобу, яка на наведеній діаграмі фахівцями ЄС віднесена до розділу “Інші”.

Таблиця 3а

Основні демографічні показники	Роки				
	1994	1995	1996	1997	1998
Народжуваність, тис. чол.	521,54	492,86	467,21	442,60	419,20
Народжуваність на 1 тис. чол.	10	9,6	9,1	8,7	8,3
Смертність, тис. чол.	764,67	792,59	776,72	754,20	719,90
Смертність на 1 тис. чол.	14,7	15,4	15,2	14,9	14,3
Приріст населення на 1 тис. чол.	- 4,7	- 5,8	- 6,1	- 6,2	- 6,0
Дитяча смертність на 1 тис. народжень	14,5	14,7	14,3	14,0	12,8
Середня тривалість життя:					
чоловіки	62,5	61,62	62	62	62
жінки	73,1	72,7	73	73	73



Причини смертності (1998 р.):

- 1 – захворювання респіраторної системи (5 %);
- 2 – нещасні випадки (10 %);
- 3 – пухлини (14 %);
- 4 – інші (11 %);
- 5 – захворювання органів кровообігу (69 %)

Таблиця 3б

Захворюваність на активний туберкульоз	Роки			
	1995	1996	1997	1998
Кількість хворих з діагнозом, який встановлено вперше:				
тисяч	21,5	23,4	24,9	27,8
на 100 тис. населення	41,8	46,0	49,3	55,5
У т. ч. з діагнозом активного туберкульозу органів дихання:				
тисяч	19,9	21,8	23,2	26,1
на 100 тис. населення	38,9	42,9	46,0	52,1
Кількість хворих, що знаходяться на обліку в медичних закладах:				
тисяч	99,5	102,4	106	114,0
на 100 тис. населення	194,8	202,3	211	228,6

Тезу про необхідність виведення цієї проблеми на державний рівень можна підтвердити конкретними розрахунками. Наприклад, для забезпечення хворих ліками 3-ох груп (інсуліни, протитуберкульозні, онкопрепарати, що надаються хворим безкоштовно) необхідно 86 млн. грн.



на рік, що становить майже 33 % від річних обсягів фінансування місцевими бюджетами закупівлі ліків. При цьому залишаються засоби для наркозу, перев'язувальні матеріали, антибіотики та інші ліки для термінової хірургічної допомоги, ліки для служби швидкої допомоги, пологових будиноків тощо.

Пропозиції щодо включення цих витрат до державного бюджету тільки по цих групах завжди не враховуються Міністерством фінансів при формуванні проекту бюджету. Тому накази та спільні листи МОЗ і Коммедбіопрому щодо концентрації коштів місцевих бюджетів на закупівлю зазначених трьох груп залишаються на папері, а хворі – без ліків, тобто такий підхід є дезорієнтацією у вирішенні цієї проблеми.

Сподівання, що зміни, які повинні статися в галузі охорони здоров'я в межах адміністративної реформи відповідно до відомих указів Президента, не виправдались, оскільки за 8 місяців після виходу цих указів у плані їх впровадження практично нічого не зроблено.

Щодо регулювання фармацевтичного сектора система охорони здоров'я України є унікальною не тільки в країнах СНД, але й у світі, оскільки в державі не визначено юридичний статус органів, які здійснюють це регулювання відповідно до законодавства України. Наприклад, державна інспекція: якщо це державний орган контролю, а не підприємницька структура, то чому вона на госпрозрахунку і укладає угоди з суб'єктами господарської діяльності на здійснення діяльності, яку повинна контролювати?

Так, основна частина фармацевтичних фабрик не має власних лабораторій з контролю якості. В принципі, вони можуть укладати угоди з відповідними структурами, в яких є такі лабораторії, але не з контрольними органами, як це практикується в Україні, бо в цьому випадку невідомо, хто несе відповідальність за якість виготовлених лікарських засобів.

Отже, ми маємо нестикування з трьома законами України: “Про господарські товариства”, антимонопольне законодавство і “Про державну службу”. Що стосується останнього, то відомо, що очолює цю госпрозрахункову службу, яка отримує прибутки від своєї діяльності, заступник міністра – головний державний інспектор України.

Аналогічна ситуація склалась і в системі реєстрації лікарських засобів.

### **Структура ринку лікарських засобів України**

Раніше в друкованих засобах інформації нам доводили (журнал “Ліки України”, № 1/98), що в асортиментному відношенні ринок лікарських засобів сформований і мало відрізняється відносно фармакологічних груп по роках (табл. 4). У цьому плані у 1998 р. суттєвих змін не сталося, і сподіваємося, що в 1999 р. принципових зрушень в якісному плані їх також не буде.

В Україну ввозилися лікарські засоби виробництва майже 50 країн світу. Серед них на найбільшу суму погоджено ввезення лікарських засобів виробництва Німеччини (18,74 % від річного обсягу імпорту), Індії (10,17 %), Угорщини (8,65 %). Імпортувались лікарські засоби як всесвітньовідомих транснаціональних корпорацій, так і невеликих підприємств Близького та Далекого зарубіжжя.

Порівняно з 1997 р. у 1998 р. на фармацевтичному ринку України зросла частка лікарських засобів виробництва Німеччини, Словенії, Великобританії; зменшилась доля Індії, Болгарії, Польщі.



Таблиця 4

Структура фармацевтичного ринку		
імпорт лікарських засобів за фармакологічними групами	процент ринку по роках	
	1997	1998
Лікарські засоби (ЛЗ), що діють на центральну нервову систему	17,45	14,4
ЛЗ, що діють переважно на периферичні нейромедіаторні процеси	7,42	7,43
ЛЗ, що діють переважно в ділянці чутливих нервових закінчень	7	7,3
ЛЗ що діють на серцево-судинну систему	10,9	10,3
Лікарські засоби, що підвищують вивідну функцію нирок	1	1
Гепатотропні засоби	2	2,4
ЛЗ, що впливають на мускулатуру матки (маточні засоби)	0,3	0,2
Гормони, їх аналоги й антигормональні препарати	10,4	11
Простагландини та їх синтетичні похідні	0,06	0,11
Вітаміни та близькі препарати	5,6	6
Ферментні препарати та інгібітори ферментів	3,7	2,5
Лікарські засоби, що впливають на згортання крові	1,7	1,25
Антисклеротичні засоби	1	0,7
Амінокислоти	0,6	0,7
Засоби парентерального харчування	0,14	0,1
Плазмозамінюючі та дезінтоксикаційні розчини	0	0
Препарати, що замінюють синовіальну та сльозну рідини	0	0
Препарати, що використовуються для корекції кислотно-лужного стану та іонної рівноваги	1,4	1,6
Різні препарати, що стимулюють метаболічні процеси	4	3,6
Препарати, що стимулюють процеси імунітету	0,8	0,4
Імунодепресивні препарати	0,17	0,26
Антигіпоксанти й антиоксиданти	0,03	0,02
Цукри	0,6	0,5
Специфічні антидоти, сорбенти, комплексоми	0,1	0,06
Препарати для профілактики та лікування променевої хвороби	0	0
Фотосенсибілізуючі та фотозахисні препарати	0	0
Спеціальні засоби для лікування алкоголізму	0,1	0,1
Анорексигенні засоби	0,06	0,08
Препарати для лікування діареї	0,6	0,8
Пробіотики	0,3	0,4
Хіміотерапевтичні засоби	16,4	17,6
Антисептичні та дезінфікуючі засоби	2,5	3,2
Препарати, що застосовуються для лікування онкозахворювань	2,1	1,8
Рентгеноконтрастні та деякі інші діагностичні засоби	0,2	0,2
Імунобіологічні засоби	0,05	0,012
Гомеопатичні засоби	0,3	0,8
Усього:	69,27	65,39

Аналіз імпорту лікарських засобів за фармакологічними групами свідчить, що в 1998 р. співвідношення між групами залишилося практично незмінним. На найбільшу суму погоджено ввезення:

— серцево-судинних засобів (65,7 млн. дол.) — цинаризину, но-шпи, нітрогліцерину, еналаприлу;

— гормональних лікарських засобів та їх аналогів (65,9 млн. дол.) — інсулінів, препаратів дексаметазону, триамцинолону, гормональних мазей;

— ненаркотичних анальгетиків і нестероїдних протизапальних засобів (62,7 млн. дол.) — препаратів ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу, диклофенаку, індометацину в різноманітних формах випуску, комбінованих анальгетиків із спазмолітичною дією — баралгіну, спазмалгону, тригану-Д;

— вітамінних препаратів (42,5 млн. дол.) — різноманітних комбінованих полівітамінних препаратів: “Мульти-табсу”, “Біовіталю”, “Триовіту”;



— антибіотиків (36,9 млн. дол.) — гентаміцину, амоксициліну, цефазоліну.

Аналіз ринку імпортованих препаратів України свідчить про те, що інофірми з високою світовою репутацією не можуть зайняти на ньому відповідного місця. На жаль, основними конкурентами вітчизняних виробників є фірми, які за рівнем виробництва і якістю своєї продукції не вищі українських підприємств.

Наведені дані щодо структури асортименту лікарських засобів свідчать про те, що вже добре відомо, які ліки користуються попитом на фармацевтичному ринку України, і що треба здійснити заходи по створенню конкурентного середовища у плані пропозицій та цін. Провідну роль при цьому повинно відігравати виробництво лікарських засобів і виробів медичного призначення на території України незалежно від того, кому воно належить: українському чи іноземному підприємцю.

Принциповим є те, що витрати на виробництво цього товару, а отже, і ціна є адекватними українському середовищу; люди матимуть роботу, держава — відповідні бюджетні доходи в межах податкового законодавства, яке є однаковим для всіх суб'єктів господарської діяльності незалежно від форми власності, а пацієнти — сучасні якісні ліки. Все інше не повинно відігравати будь-якої ролі.

Дана проблема поєднує першочерговість інтересів пацієнта з економічними інтересами держави, від яких залежить рівень фінансування самої системи охорони здоров'я.

Економічні інтереси держави зумовлюються раціональним використанням лікарських засобів і збільшенням їх виробництва на території України, що щільно пов'язано із проблемою створення системи забезпечення якості медикаментів, яка повинна охоплювати як ліки, що виготовляються на території України, так і імпортовані.

Про те, що ці проблеми можна вирішити в сучасних умовах, свідчить досвід першого етапу реформування фармацевтичної галузі у попередні роки.

### **Основні етапи розвитку фармацевтичного ринку України та його проблеми**

Однією з головних проблем, що виникла в Україні на початку 90-х років, було забезпечення держави лікарськими засобами власного виробництва.

У 1992 р., коли мало місце максимальне падіння виробництва ліків, на ринок України було поставлено лікарських засобів на 280 млн. дол. США в оптових цінах, що втричі менше, ніж поставлялося за часів Радянського Союзу, з яких 48 % становила продукція вітчизняного виробництва. Тому, починаючи з цього часу, в Україні було прийнято ряд постанов, спрямованих на розвиток виробництва ліків і вакцин. Для забезпечення розвитку хіміко-фармацевтичної промисловості у 1993 р. було створено Держкоммедбіопром.

Завдяки вжитим заходам і незважаючи на постійні економічні кризи останніх років, обсяги виробництва ліків щорічно збільшувались і на кінець 1997 р. в Україні було виготовлено лікарських засобів на 60 % більше, ніж у 1992 р. У результаті лібералізації умов реєстрації імпортованих ліків імпорту медикаментів значно збільшився і на початок 1998 р. питома вага вітчизняних ліків становила 28 % на ринку України в оптових цінах відносно 48 % у 1992 р., але завдяки цінній різниці в натуральному вираженні питома вага ліків вітчизняного виробництва становила майже



40 %. За 6 місяців 1998 р. в Україні було виготовлено ліків на 4 % більше, ніж у відповідний період 1990 р. На жаль, починаючи з цього часу, в сфері виробництва лікарських засобів розпочалася криза, яка триває і сьогодні.

Розвиток виробництва і якість обслуговування населення, неможливо забезпечити без демонополізації системи товарообігу, насамперед її оптової ланки, і створення прозорих умов її роботи.

Якщо у 1993 р. 90 % оптових поставок йшло через ВО "Фармація", то у 1998 р. на цю структуру припадало лише 9 %. 75 % оптового товарообігу здійснюється через майже 2000 оптових фірм приватної власності. Решта — прямі поставки ліків з підприємств до аптечної мережі і лікарень.

Дані щодо товарообороту аптечної мережі наведено в табл. 5. Це фактична тенденція у плані роздержавлення аптечної мережі і треба забезпечити її нормативно-правовою базою, яка б сприяла роботі системи забезпечення ліками з урахуванням різних форм власності. Немає даних про різну систему ціноутворення на ліки залежно від форми власності аптечного закладу, тому незрозумілою залишається дискусія про доцільність тієї або іншої форми власності. Те саме стосується і фахового рівня забезпечення цих закладів.

Таблиця 5

Адміністративні одиниці	Аптеки, аптечні пункти та кіоски України											
	разом		приріст, %	аптеки різної форми власності			недержавні аптеки, %	аптеки різної форми власності				сільські аптеки, %, разом
	1997	1998		державні	приватні	колективні		у містах, %		у сільській місцевості		
			державні				недержавні	державні	недержавні			
<b>Україна</b>	11348	14339	126,4	58,1	6,4	35,6	41,9	52,1	47,9	72,8	27,2	
<b>Автономна Республіка Крим</b>	344	520	151,2	85,2	1,5	13,4	14,8	82,1	17,9	91,3	8,7	33,4
<b>Області:</b>												
Вінницька	592	648	109,5	12,3	9,8	77,9	87,7	8,1	91,9	16,5	83,5	50,2
Волинська	263	358	136,1	63,9	3,0	33,1	36,1	54,9	45,1	88,6	11,4	26,6
Дніпропетровська	1026	1228	119,7	41,8	13,8	44,3	58,2	31,1	68,9	80,9	19,1	21,4
Донецька	1073	1559	145,3	43,6	8,2	48,2	56,4	41,6	58,4	70,3	29,7	6,9
Житомирська	310	357	115,2	99,4	0,0	0,6	0,6	98,9	1,1	100,0	0,0	39,7
Закарпатська	302	367	121,5	75,3	5,6	18,5	24,2	61,6	38,4	90,1	9,9	50,0
Запорізька	469	636	135,6	55,7	7,9	36,5	44,3	42,4	57,6	94,2	5,8	25,6
Івано-Франківська	268	449	167,5	57,8	6,0	36,2	42,2	42,8	57,2	79,8	20,2	40,7
Київська	339	388	114,5	7,7	2,4	90,0	92,3	9,1	90,9	6,1	93,9	48,1
Кіровоградська	333	396	118,9	68,2	7,2	24,6	31,8	55,7	44,3	92,1	7,9	34,2
Луганська	718	888	123,7	68,7	8,1	23,3	31,3	66,0	34,0	95,4	4,6	9,1
Львівська	623	734	117,8	68,7	5,3	26,0	31,3	60,1	39,9	97,9	2,1	22,8
Миколаївська	312	399	127,9	90,4	5,4	4,2	9,6	82,6	17,4	100,0	0,0	44,9
Одеська	447	648	145,0	23,5	6,9	69,6	76,5	34,8	65,2	1,9	98,1	34,5
Полтавська	496	577	116,3	75,6	4,8	19,6	24,4	63,2	36,8	92,4	7,6	42,5
Рівненська	267	299	112,0	0,4	16,5	83,1	99,6	0,6	99,4	0,0	100,0	33,0
Сумська	372	446	119,9	72,6	3,0	24,5	27,4	62,7	37,3	88,2	11,8	38,7
Тернопільська	290	305	105,2	70,0	6,2	23,8	30,0	58,0	42,0	87,9	12,1	40,0
Харківська	620	863	139,2	62,1	5,0	32,9	37,9	53,9	46,1	95,1	4,9	19,8
Херсонська	309	396	128,2	68,0	7,1	24,9	32,0	57,9	42,1	93,2	6,8	28,5
Хмельницька	324	393	121,3	92,6	3,7	3,7	7,4	87,6	12,4	99,3	0,7	42,6
Черкаська	319	412	129,2	93,4	1,6	5,0	6,6	88,6	11,4	100,0	0,0	42,3
Чернівецька	198	227	114,6	65,2	3,0	31,8	34,8	50,8	49,2	89,2	10,8	37,4
Чернігівська	286	378	132,2	50,0	1,7	48,3	50,0	43,7	56,3	58,8	41,2	41,6
м. Київ	400	373	93,3	74,5	0,3	25,3	25,5	74,5	25,5			
м. Севастополь	48	95	197,9	72,9	0,0	27,1	27,1	72,9	27,1			



У табл. 6 наведено динаміку розвитку аптечної мережі, з якої видно, що аптечна справа не вмирає, інтерес з боку підприємців вкладати кошти в цю галузь є, а тому треба створити умови, аби кількісні показники перейшли в якісні на користь населення України.

Таблиця 6

Адміністративні одиниці	Динаміка розвитку аптечної мережі (на 100 тис. населення)								
	по Україні			у містах			у сільській місцевості		
	1996	1997	1998	1996	1997	1998	1996	1997	1998
<b>Україна</b>	19	22	29	19	23	31	18	20	23
Автономна Республіка Крим	14	16	24	14	17	30	14	14	15
<b>Області:</b>									
Вінницька	27	32	35	32	33	43	22	31	28
Волинська	21	25	34	28	35	52	13	14	14
Дніпропетровська	20	27	33	19	26	32	26	36	36
Донецька	16	21	31	16	22	31	22	15	30
Житомирська	19	21	25	19	23	29	19	19	19
Закарпатська	17	23	29	21	30	36	14	19	24
Запорізька	17	23	31	15	22	30	24	25	37
Івано-Франківська	16	18	31	22	25	44	12	13	21
Київська	16	18	21	14	16	20	19	21	22
Кіровоградська	18	28	33	16	30	39	22	25	24
Луганська	23	27	33	24	28	35	18	18	20
Львівська	19	23	27	25	29	36	11	13	13
Миколаївська	24	24	30	24	20	34	23	31	23
Одеська	16	18	26	13	17	27	21	18	23
Полтавська	22	29	34	18	28	36	27	30	31
Рівненська	20	22	25	28	32	37	13	14	15
Сумська	22	27	33	20	26	32	28	30	35
Тернопільська	26	25	26	38	34	37	17	18	18
Харківська	19	20	29	19	21	31	17	19	22
Херсонська	15	25	32	14	29	39	17	18	21
Хмельницька	21	22	27	26	24	34	16	19	19
Черкаська	18	22	28	16	23	34	19	20	21
Чернівецька	17	21	24	23	31	32	12	14	18
Чернігівська	18	22	29	16	22	29	22	21	29
м. Київ	15	15	14	15	15	14			
м. Севастополь	11	12	24	11	11	24			

Йдеться про те, що в галузі виробництва нами було започатковано заходи щодо впровадження міжнародних вимог. На жаль, в галузі розвитку аптечної мережі та оптової реалізації подібна робота не ведеться. На Заході нею займаються фармацевтичні асоціації, а державні органи затверджують нормативно-правові акти. У нас поки що підприємці ніяк не збагнуть, що їх інтереси можуть представляти тільки ними ж створені структури, які ними ж фінансуються, а не державні органи, які через численні скорочення самі вже не спроможні займатися цими питаннями, а залучати Асоціацію фармацевтів ще не можуть і тому поступово передають свої функції різним підприємствам, що суперечить чинному законодавству.

Наведемо такий приклад: після відомих указів Президента щодо дерегуляції підприємницької діяльності проблем у підприємців фармацевтичного сектора значно збільшилось.

Законодавцем у галузі ліцензування є Ліцензійна палата під патронажем Держкомпідприємництва, яке керується законом "Про підприємство" і вперто ігнорує інші закони України щодо фармацевтичної



діяльності, а саме: закони “Про лікарські засоби” та “Основи законодавства про охорону здоров'я”. Це призвело до того, що три державні структури (Держкомпідприємництво, Коммедбіопром і Міністерство охорони здоров'я) вимагають кожен своє від підприємців тільки в частині ліцензування, зокрема постановою Кабінету Міністрів від 15.07.97 № 765 визначено умови акредитації, де мова не йде про ліцензування і не зрозуміло, що буде, коли структура не пройде акредитації.

Що стосується стандартів акредитації аптек, то це був перший крок і думка Асоціації з цього приводу вже висловлена і у пресі, і в листах на адресу Міністерства охорони здоров'я; ми подавали обґрунтування щодо потреби негайної їх переробки. Хотілося б, щоб Міністерство охорони здоров'я якнайшвидше визначилось, хто ж цим займатиметься.

Крім цього, є проблеми з законом про психотропні препарати, акциз на спирт, податок на землю, де голова комітету своїм наказом скасував закон України “Про землю” в частині звільнення закладів охорони здоров'я від податку на землю, зокрема аптечних закладів. Тобто знову маємо дві проблеми: що робити і хто це робитиме.

Ми вважаємо, що самим підприємцям пора створювати корпоративні органи регулювання правил поведінки на фармацевтичному ринку України.

Слід звернути увагу на принципову різницю між міжнародною практикою, коли до регулювання фармацевтичного ринку держави залучаються неприбуткові професійні асоціації, і практикою, яка має місце в Україні коли функції державного регулювання передаються суб'єктам господарської діяльності, які отримують прибутки від здійснення державних функцій управління.

На жаль, в Україні вперто плутають форму власності з юридичним статусом, тобто і державні підприємства згідно із Законом України “Про господарські товариства” не можуть здійснювати будь-яких регулюючих функцій відносно інших підприємств, якщо вони не входять до його складу. І зовсім інша справа, коли утворюється колективний орган суб'єктів будь-якої діяльності, якому делегуються певні регулюючі функції відповідно до колективно прийнятих правил поведінки на ринку.

Вищенаведене стосується не тільки роздрібної реалізації, але і всіх ланок фармацевтичного сектора України. Чому ці проблеми актуальні і хто за що відповідає, впливає з наступних матеріалів.

В табл. 7 наведено дані щодо кількості ліцензій, які отримали за останній час (1996–1998 рр.) суб'єкти підприємницької діяльності на оптову реалізацію та виготовлення ліків. Якщо розглядати динаміку розвитку аптечних закладів, бачимо, що з 14 тис. майже половина є недержавними, а решта знаходиться у комунальній власності, тобто єдиного адміністративного підпорядкування аптечної мережі не існує. З оптовиків майже всі 100 % недержавні підприємства; з виробників – з 211 підприємств, що мають ліцензію на виробництво ліків, лише 8 є державними, або 4 %.

Наведені дані свідчать про те, що структура фармацевтичного сектора України уже відповідає європейській, але все ще не має адекватної нормативно-правової бази, що його регулює. Це означає, що актуальними є дві проблеми:

- а) перехід від адміністративного управління до функціонального та корпоративного регулювання галузі;
- б) негайний поетапний перехід до європейських правил норм поведінки на фармацевтичному ринку України.



Таблиця 7

Адміністративні одиниці	Оптова реалізація лікарських засобів (по роках)			Виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки та оптова реалізація лікарських засобів (по роках)			Промислове виробництво лікарських засобів (по роках)			Усього по роках:		
	1996	1997	1998	1996	1997	1998	1996	1997	1998	1996	1997	1998
Автономна Республіка Крим	25	31	31	1	33	9	1	1	4	27	65	44
<b>Області:</b>												
Вінницька	13	7	5	9	12	5	1	2	5	23	21	15
Волинська	10	6	4		6	5				10	12	9
Дніпропетровська	72	91	68	8	39	12		2	1	80	132	81
Донецька	102	93	64	25	124	32	2	6	10	129	223	106
Житомирська	10	15	8		32	11	2	3	2	12	50	21
Закарпатська	7	5	3			1	1		2	8	5	6
Запорізька	42	29	20	4	51	7		4	1	46	84	28
Івано-Франківська	11	11	12	3	13	10	1	1	4	15	25	26
Київська	25	12	11	3	24	14	1		1	29	36	26
Кіровоградська	5	9	7		25	8	1	1	3	6	35	18
Луганська	28	18	13		2	1	6	3	2	34	23	16
Львівська	55	35	38	10	62	19	3	3	2	68	100	59
Миколаївська	8	2	6		5	25		1	3	8	8	34
Одеська	35	32	37	1		5	2	1	6	38	33	48
Полтавська	17	19	13	1	48	6	2	2	1	20	69	20
Рівненська	5	1	4	7	9	3				12	10	7
Сумська	8	10	12		13	18	2	1	2	10	24	32
Тернопільська	8	15	6		24	12	2		1	10	39	19
Харківська	103	75	86	10	30	18	6	6	14	119	111	118
Херсонська	14	14	15		1	27			1	14	15	43
Хмельницька	4	16	9	1	31	2			3	5	47	14
Черкаська	11	13	9		3	22	3	5	5	14	21	36
Чернівецька	5	6		1	11	11	1		5	7	17	16
Чернігівська	11	8	3	9	7	6	1	2		21	17	9
м. Київ	220	233	202		107	14	13	15	23	233	355	239
м. Севастополь	3	6	6			2				3	8	6
Усього:	857	812	692	93	714	303	51	59	101	1001	1585	1096
Разом за три роки	2361			1110			211			3689		

Таким чином, перехід на міжнародні стандарти — це не вигадки колишнього керівництва галузі, а потреба для подальшого розвитку фармацевтичного сектора. Не треба нас лякати тим, що впровадження високих вимог щодо рівня виробництва і послуг призведе до того, що вітчизняні виробники зникнуть з ринку України. На жаль, така популістська думка вже висловлюється і на сторінках преси, і на різних нарадах.

Дані, які було наведено, свідчать про те, що в Україні вже є з кого вибирати у плані вітчизняних структур, які мають сучасну матеріальну та фахову базу і можуть забезпечити високий рівень якості продукції і послуг, а тому треба згадати і про пацієнта, про його потреби, заради чого все це будується.

Отже, маємо дилему: або залишаємо вимоги до рівня виробництва і послуг на сьогоднішньому рівні і заганяємо в глухий кут інтереси пацієнтів, виробників, які вклали або вкладають кошти в розвиток матеріальної бази, престиж України на зовнішніх ринках і даємо зелене світло підробкам, неякісній продукції і послугам та халтурі, або робимо навпаки. Точка зору Фармацевтичної асоціації вам відома з проекту запропонованої нами програми і ми просимо її підтримати.



Ми вважаємо, що через розробку та поетапне впровадження світових стандартів, сертифікації виробництва та продукції при посиленні функції контролю якості треба здійснити перехід до впровадження системи забезпечення якості, включаючи належну лабораторну практику, належну виробничу практику, належну дистрибуторську практику та належну аптечну практику.

Удосконалення системи контролю, спрямованої на гарантію якості лікарських засобів, повинно поєднуватися з підвищенням фахового рівня спеціалістів усіх ланок, від створення лікарського засобу, виготовлення (імпорту), дистрибуції до споживання, включаючи аптечне обслуговування та інформаційне забезпечення.

Розробку стандартів і керівних документів здійснювати шляхом прямого застосування стандартів, директив та інших нормативно-правових документів Європейського Союзу та ВООЗ в частинах, прийнятих у країнах ЄС.

При прямому застосуванні міжнародних нормативних документів використовувати три методи:

— пряме застосування міжнародних нормативних актів, що сприяють створенню системи забезпечення населення України високоякісними та дешевими лікарськими засобами;

— пряме застосування міжнародних нормативних документів з доповненнями, що віддзеркалюють специфіку країн СНД;

— пряме застосування міжнародних нормативних актів як додатків до національних або міжнародних нормативно-правових документів.

В усіх трьох методах здійснюється застосування текстів міжнародних нормативно-правових актів без змін, в автентичному вигляді.

Створення нормативно-правової бази, що регулює фармацевтичний сектор, здійснювати, виходячи з єдиного ланцюжка — від створення лікарського засобу, виробництва (імпорту), дистрибуції до споживання пацієнтом, виходячи з інтересів пацієнта, а не його представника, для чого необхідно надавати відповідні обґрунтування.

Міністерство охорони здоров'я України як соціальний замовник є головним координатором Програми розвитку фармацевтичного сектора, як того вимагає адміністративна реформа, і повинно докласти зусиль щодо мінімізації втручання у цю справу з боку будь-яких структур — від адміністративних до науково-дослідних.

### **Матеріально-технічне забезпечення системи доступу ліків на галузевому рівні**

В сучасних умовах, з урахуванням економічного і соціального стану держави, протягом двох років треба розробити комплекс заходів щодо мінімізації застосування бюджетних коштів для розвитку фармацевтичного сектора, створення умов до залучення недержавних інвестиційних ресурсів, виходячи з тези: привабливість для інвестора є вільна і надійна на ринку. Бюджетні ж кошти направити на фінансування або компенсацію витрат пацієнта на отримання ліків. Це дозволить створити об'єктивні умови щодо оптимізації витрат і шляхів досягнення кінцевої мети. У процесі розробки заходів треба врахувати такі фактори:

1. Розробка та впровадження стандартів лікування з переліком конкретних лікарських засобів, якими держава може забезпечити за певних умов різні верстви населення. При цьому слід брати до уваги,



що основна частина ліків уже виробляється або вироблятиметься в Україні, що сприятиме відтворенню коштів, які витрачаються на закупівлю ліків.

2. Саме вирішення цієї проблеми слід здійснити відповідно до Європейської класифікації, чітко визначити ліки за групами: рецептурні, безрецептурні, лікувально-профілактичні та харчові добавки. Виходячи з класифікації лікарських засобів, розробляти нормативну базу, гармонізовану з вимогами ЄС щодо умов їх реєстрації, реклами, продажу, контролю якості, сертифікації тощо.

3. Для цього необхідно принципово змінити підходи визначення лікарських засобів, виходячи не з готового лікарського засобу або його виробника, а з інгредієнтів, з яких створюється лікарський засіб. При цьому:

а) визначити перелік № 1 інгредієнтів, що входять до лікарських засобів, які належать до ліків, отримання яких здійснюється виключно за рецептами лікаря;

б) затвердити перелік № 2 речовин, що використовуються для виготовлення ліків, отримання яких здійснюється без рецептів.

Лікарські засоби, що виготовлені з інгредієнтів переліку № 2, також розподіляються на три списки:

— список № 2.1 — лікарські засоби у великій упаковці або такі, що містять великі дози активних речовин. Реалізація цих ліків дозволяється виключно через аптечну мережу, включаючи аптечні кіоски;

— список № 2.2 — лікарські засоби в дрібній упаковці, що містять малі дози активних речовин і які дозволяється реалізовувати через загальну торговельну мережу;

— список № 2.3 — харчові добавки та вироби, що використовуються в системі профілактики, для зміцнення імунної системи людини тощо.

4. Передбачити, що вимоги до виробництва лікарських засобів з переліку № 2.2 та речовин переліку № 2.3 значно простіші, ніж для виробництва ліків, які реалізуються за рецептами.

5. Розробити систему диференціації вимог до виробництва, реалізації та системи реєстрації лікарських засобів, яка б дозволила суттєво скоротити матеріальні витрати та час на приведення виробництв лікарських засобів у відповідність до міжнародних вимог і сприяла б без зайвих матеріальних витрат кожному підприємцю зайняти свою нішу у фармацевтичному секторі відповідно до його можливостей.

6. Для прискорення впровадження виробництва лікарських засобів, насамперед сильнодіючих, в умовах, що відповідають світовим вимогам, розробити та впровадити у практику виробництво ліків за контрактом, привести у відповідність з цим всю нормативну базу щодо реєстрації, ліцензування та впровадження на виробництво.

7. Застосувати практику використання кількох видів нормативно-аналітичної документації, ширше застосовувати міжнародні методики або ті, що розроблені за кордоном, шляхом їх визначення. Здійснити заходи щодо демонополізації розробки, експертизи та затвердження аналітичної документації, виходячи з науково обґрунтованих вимог щодо формальних показників якості та фармакологічної властивості препарату.

8. Після проведення вищенаведеної роботи треба розробити програму профілактики здоров'я людей, яку слід реалізовувати за рахунок пільг за ПДВ, реклами, умов реєстрації і сертифікації лікувально-профілактичних засобів, виходячи зі світового досвіду та залучення недержавних джерел фінансування.



9. Згідно з вищенаведеними принципами створюється нормативна база, що регулює систему забезпечення ліками (аптеки, склади, дистрибуторські кампанії тощо), яка через нормативно-правову базу забезпечує функціонування системи. При цьому треба виходити з принципу рівності усіх форм власності суб'єктів господарської діяльності перед законодавством і сферами їх діяльності, як це передбачено Конституцією України та світовим досвідом.

Необхідність створення такої програми на державному рівні впливає ще з однієї обставини: це цивілізований захист вітчизняного виробника, який прагне до підвищення якості своєї роботи. На вирішення цієї проблеми було спрямовано постанову Кабінету Міністрів України від 05.04.98 № 569, де п. 27 передбачалось проведення протекціоністської політики розвитку виробництва ліків на території України, включаючи створення спільних підприємств або філій інофірм.

На жаль, під гаслом дотримання умов партнерства з країнами ЄС ці протекціоністські заходи було відмінено постановою Кабінету Міністрів від 22.02.99 № 241, згідно з якою за реєстрацію ліків будуть брати однаково як з фірми "Фрайзер", товарообіг якої 10 млрд. дол. США на рік, так і з фармацевтичних фабрик України, що мають 100 тис. грн. річного товарообігу. З точки зору авторів постанови, всіх поставлено в рівні умови, зокрема, замість 100 дол. США за реєстрацію, цього вимагав ЄС, контролюючі органи МОЗ разом з Коммедбіопромом установили 1000 єкю і тим самим поставили крапку на розвитку фармацевтичних фабрик і малого бізнесу в Україні у сфері фармацевтичного виробництва.

Сьогодні йдеться вже про другий етап партнерства, а саме про порівняння вартості експертних послуг. Крім того, ми знаємо, в яких нерівних умовах знаходяться вітчизняні виробники порівняно з інофірмами щодо нормативно-аналітичної документації; більш докладно про це повідомлялося в засобах масової інформації.

Вихід з цієї ситуації відомий, і він відпрацьований на прикладі програми партнерства і гармонізації вимог ГАТТ – СОТ, відповідно до якої з 2003 р. на фармацевтичну продукцію, аналоги якої виробляються в Україні, не буде поширюватись мито. До того часу українські виробники повинні подбати про створення системи самозахисту.

Таким чином, треба негайно створити програму гармонізації відповідного законодавства, погодити її на міжурядовому рівні, передбачити створення протекціоністських заходів на певний період і, в результаті всім буде відомо, коли і які здійснювати-

Таблиця 8

Підприємства	Питома вага в обсягах виробництва галузі, %		Проект від основних фондів у галузі	Фондовіддача: 1 грн. продукції на 1 грн. основних фондів		Питома вага кількості працюючих, %	Виробіток на одного працюючого, тис. грн.		Заборогованість по зарплаті, % від нарахованої	Темпи зростання виробництва, %		Рентабельність, %		
	9 міс. 1998	12 міс. 1997		9 міс. 1998	1997		9 міс. 1998	12 міс. 1997		9 міс. 1998	12 міс. 1997	9 міс. 1998	12 міс. 1997	
Державні	9,85	10,40	14,00	0,96	0,92	17,7	24,63	23,85	38,7	4,5	101,04	110,13	32,32	38,54
Корпоративізовані	22,17	17,89	13,84	1,6	1,4	23,6	37,46	32,52	12,9	1,3	106,38	113,65	57,62	48,68
Приватизовані	67,98	71,72	72,13	1,9	1,9	58,7	46,46	40,15	3,1	0,1	100,12	113,55	58,79	60,03



муться заходи. Але знову виникає питання, хто це буде робити.

Слід зазначити, що все, про що йшлося, це реальні речі, які є можливість здійснювати при наявності бажання, послідовності та відповідного фахового рівня. Нагадаю, що для реанімації вітчизняного виробництва ліків свого часу було створено певні умови на рівні нормативно-законодавчого регулювання, без зайвого адміністративного втручання.

Через нормативно-правову базу було забезпечено право підприємств, які хотіли вижити у складних економічних умовах, здійснювати їх реструктуризацію та акціонування.

У хіміко-фармацевтичній галузі реструктуризація здійснювалась шляхом розформування великих підприємств з одночасним їх акціонуванням. Так, на базі ВО "Дарниця" (Київ) створено чотири підприємства, на базі ВО "Вітаміни" — два тощо.

Наслідки процесів реструктуризації та приватизації хіміко-фармацевтичної промисловості наведено в табл. 8, де привертає увагу показник виплати заробітної плати працюючим залежно від форми власності підприємства. Дані, наведені у табл. 8, свідчать про те, що умови забезпечення висококваліфікованими кадрами недержавного сектора є більш привабливими завдяки рівню і своєчасності виплати зарплати працівникам. Економічні показники по основних підприємствах галузі, що забезпечують 70 % обсягу виробництва, наведено в табл. 9.

При цьому треба зазначити, що зміна форми власності є тільки однією із складових частин, що сприяли розвитку підгалузі.

У цілому, щодо роботи галузі, то наведені дані свідчать самі за себе і коментарі тут зайві.

Завдяки вжитим заходам щодо спрощення процедури реєстрації лікарських засобів вітчизняного виробництва було забезпечено умови для реструктуризації асортименту продукції підприємствами галузі (табл. 10).

Внаслідок заходів щодо демонополізації виробництв лікарських засобів і розвитку конкуренції оптові ціни на вітчизняні препарати нижчі відносно західних аналогів. Оскільки більшу частину ринку України займають імпортні ліки, формування цін на медикаменти фактично здійснюють західні фірми. Така ситуація зумовила високу рентабельність ви-

Таблиця 9

Хіміко-фармацевтична промисловість, тис. грн.	Вартість продукції за 9 міс.	Собівартість	Очікуваний балансовий прибуток	Процент дебіторської заборгованості балансового прибутку	Дебіторська заборгованість, усього*	Рентабельність, %	Після введення ПДВ на сировину з жовтня 1998 р.					
							матеріальні витрати	збільшення собівартості	зменшення балансового прибутку	процент дебіторської заборгованості від балансового прибутку		
Усього на 01.10.98	361129,9	230153,6	130976,3	98,83	129445	56,91	158876,1	31775,22	261928,82	99201,08	130,49	
у т. ч. по підприємствах:												
державних	35304,6	25624	9680,6	121,44	11756	37,78	16189	3237,8	28861,8	6442,8	182,47	
корпоративизованих	80047,1	47424,9	32622,2	89,02	29041	68,79	35079	7015,8	54440,7	25606,4	113,41	
приватизованих	245778,2	157104,7	88673,5	99,97	88648	56,44	107608,1	21521,62	178626,32	67151,88	132,01	

\* Очікуваний балансовий прибуток, пов'язаний з дебіторською заборгованістю споживачів перед підприємствами



робництва ліків, незважаючи на те, що ціни на вітчизняні ліки нижчі ніж на імпорتنі.

Спроба регулювати оптові ціни шляхом обмеження рентабельності виробництва ліків, що здійснювалась до вересня 1995 р., не впливала на роздрібні ціни, а торговельна націнка на окремі групи ліків сягала до 200 % за відомими механізмами. Тобто капітал із сфери виробництва перейшов до сфери торгівлі. Тому у вересні 1995 р. регулювання оптових цін було скасовано.

Таблиця 10

рік	Кількість препаратів освоєних на підприємствах галузі					Обсяг виробництва хіміко-фармацевтичної промисловості в порівняльних цінах		
	нові	вперше освоєні в Україні	раніше освоєні іншими підприємствами	усього	процент до загальної кількості	зростання (падіння) до попереднього року, %	зростання до 1993 р., %	усього вироблено
1993	—	—	—	—	—	x	100	382,8
1994	12	22	40	74	45,9	110,0	110	420,3
1995	13	34	43	90	52,2	101,7	111,5	426,9
1996	7	45	45	97	53,6	108,6	118,3	452,8
1997	7	42	40	89	55,0	112,9	133,5	511,2
1998	4	30	54	88	61,0	93,5	124,8	478,0

Таким чином, були створені умови, які дозволили керівникам підприємств виявити максимальну самостійність у прийнятті рішень щодо розвитку підприємств. У результаті виробництво ліків в Україні стало привабливим бізнесом і при відповідній підтримці можна забезпечити високі темпи його приросту.

Внаслідок трансформації, яка відбувається в галузі, виникли проблеми, які є природними для ринкової економіки.

Програма розвитку медичної промисловості, яка була затверджена постановою Кабінету Міністрів № 573 у 1992 р. через брак коштів не виконана в тому вигляді, як вона планувалась. Стало цілком очевидним, що без фінансового забезпечення метод програмного планування розвитку галузі не працює.

Брак державних інвестиційних ресурсів не дозволив забезпечити підтримку державного сектора, але створив конкурентне середовище для недержавних структур. Тому на кінець 1998 р. недержавний сектор вітчизняної хіміко-фармацевтичної промисловості фактично контролював 90 % обсягу виробництва.

Внаслідок демонополізації та конкуренції відбулась диференціація стану підприємств. Таким чином, з 211 підприємств, що виробляють вітчизняні ліки, 25 % обсягів виробництва припадає на 191 мале та середнє підприємства, фармацевтичні фабрики й окремі цехи м'ясо- та молокозаводів, 75 % — на 20 хіміко-фармацевтичних заводів, з яких — шість виробляють 52 %. Крім того, 1110 суб'єктів по виготовленню ліків працюють в умовах аптек та майже 3 тис. — у сфері дистрибуції.

Така ситуація привела до того, що підприємства, які з різних причин втратили темпи й обсяги виробництва, мають великі проблеми в їх поновленні відповідно до своїх потенційних можливостей. Таким чином, під час реалізації програми реструктуризації, приватизації та демонополізації в цілому були досягнуті позитивні економічні макропоказники хіміко-фармацевтичної галузі, але при цьому почали працювати ринкові



механізми щодо керованості промисловістю, які і зумовили різке диференціювання підприємств, що мають однакові виробничі можливості. Так, перевищення обсягів виробництва сягнули: ФФ “Дарниця” (Київ) відносно ВО “Біостимулятор” (Одеса) — в 7,4 разу, АТ “Фармак” (Київ) — АТ “Вітаміни” (Умань) — в 5,5 разу, Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод (Київ) — АТ “Лубнифарм” (Полтавська обл.) — в 5,2 разу тощо.

Отже, можна вважати, що перший етап реформування галузі в основному завершено і залежно від світогляду (ринковий чи командно-адміністративний) його можна розглядати з різних боків, але турбує тупцювання на місці у плані подальшого її реформування. Так, відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 244 (1997 р.) розроблено трирічну програму забезпечення нормативними документами, гармонізованими з вимогами ЄС, які регулюють роботу хіміко-фармацевтичних виробництв відповідно до міжнародних норм; першочерговими є 62 нормативних документи, з яких 18 затверджено у 1998 р., після чого знову таки почалися дискусії стосовно того, хто повинен їх робити.

Слід звернути увагу на те, що завдяки створенню конкурентного середовища по розробці нормативної бази між “Ріданом” і ДНЦЛЗ, ми маємо три книги, які стосуються GMP, 18 нормативних актів щодо гармонізації з Європейським законодавством. А де аналогічні монографії чи нормативні акти щодо GLP, GCP, GPP та ін.? Де українська фармакопея? Одні розмови.

Наведені дані свідчать, що конкуренція сприяє розвитку не тільки у сфері виробництва і реалізації лікарських засобів, але працює і на інших ділянках фармацевтичного сектора.

Насамперед, це стосується системи реєстрації та створення нормативно-аналітичних документів щодо якості лікарських засобів. Свого часу було відпрацьовано механізм конкуренції експертизи регламентів. Цей досвід треба розповсюдити і на експертизу документів щодо реєстрації ліків. Без реформування цієї ланки ми не зможемо далі нарощувати обсяги виробництва вітчизняних ліків.

Треба віддати належне нашим науковцям, в першу чергу з ДНЦЛЗ, які за короткий термін забезпечили нормативною документацією новий асортимент вітчизняних ліків. Усім відомі сучасні проблеми існування науково-дослідних організацій. На жаль, більшість з них залежать від самих інститутів, і чим довше вони чекатимуть бюджетного фінансування, тим гірше їм буде.

Ця проблема зрозуміла. Стару систему державного фінансування зруйновано, оскільки вона не відповідає сучасним умовам. Тобто не може бути так, щоб інститут визначав, що йому робити, скільки це буде коштувати, як розпоряджатися науковою продукцією, оскільки вона є інтелектуальною власністю науковця, а кошти на все це давала держава.

Намагання свого часу вирішити цю проблему в нинішніх умовах не знайшло підтримки з боку самої науки, її більше влаштовує плакати та чекати повернення старої системи фінансування. В чому ж тут справа?

Так, за останніх 5 років за рахунок бюджетних коштів у науково-дослідних установах Держкоммедбіопрому створено більше 60 техно-



логії виробництва лікарських засобів. Через брак інноваційних та обігових коштів у суб'єктів господарської діяльності та традицій, коли технології передавались безкоштовно, виникла проблема продажу цих технологій.

Недосконалість методологічної роботи з приводу нормативно-правового регулювання у сфері наукової та конструкторської діяльності призвела до того, що науково-дослідні і конструкторські заклади, які мають сучасні розробки, неспроможні продати їх для використання у виробництві. Це призвело до того, що важливі технологічні розробки потрапляють різними шляхами до суб'єктів підприємницької діяльності і дають їм великі прибутки, а науковці, які брали участь у створенні цих технологій, залишаються місяцями без зарплати.

Ми намагались у законодавчому плані зробити ці технології об'єктом лізингу і створити умови для об'єднання зусиль науково-дослідних та конструкторських закладів і суб'єктів господарської діяльності на випуск високоліквідної продукції. На нашу думку, реалізація цього товару дозволить відповідним установам одержати кошти на науково-дослідні роботи, а суб'єктам господарської діяльності дасть можливість спрямувати пошук фінансових ресурсів для інвестицій у виробництво. На жаль, завізований відповідний проект змін до закону "Про лізинг" залишається в Кабінеті Міністрів без руху.

Другим шляхом вирішення проблеми фінансування науки є реєстрація нових розроблених лікарських засобів на науково-дослідний інститут і передача їх підприємствам не у вигляді розробок, а у вигляді роботи за контрактом.

У цьому випадку і наукова, і лікарська продукція залишається власністю науки і може на комерційній основі передаватися дистриб'юторам або ж іншим шляхом перетворюватися на кошти. З цього приводу є відповідна постанова Кабінету Міністрів щодо реєстрації ліків і Асоціація фармацевтів України провела відповідний наказ Міністерства охорони здоров'я, але наука їх не використовує. Йдеться про механізм роботи за контрактом.

Це дуже актуальна проблема: по-перше, треба забезпечити розвиток науки в сучасних умовах; по-друге, наука не може постійно надавати таку кількість нормативної документації і тому подальший приріст асортименту можливий лише за рахунок залучення асортименту іноземних фірм. А це можливо лише при наявності протекціоністських заходів і реформування системи реєстрації лікарських засобів.

Наведемо лише один приклад щодо реєстрації лікарських засобів у формі *in bulk*. Щоб перейти від закупівлі готового лікарського засобу до *in bulk*, що значно дешевше, і до того ж іде залучення асортименту імпортованих ліків, треба тричі пройти реєстрацію одного і того ж препарату: спочатку готового препарату — на інофірму, потім у вигляді *in bulk* — на інофірму і далі — на вітчизняного виробника готового препарату.

То кого ж ми захищаємо у цьому випадку? Ми ж залучаємо добре відомі препарати ті, котрі ми давно вже застосовуємо на практиці. При цьому, відомі аналогічні ліки нашого вітчизняного виробника пацієнт викидає у відро, а цей же препарат, але виготовлений на інофірмі, він використовує за призначенням.



## Система розповсюдження лікарських засобів

Система розповсюдження лікарських засобів, як важливий елемент фармацевтичного сектора, повинна розвиватися в гармонії з іншими секторами.

Ми вважаємо, що при розробці нормативно-правової бази при належній дистрибуторській практиці треба керуватися Директивою Європейського Союзу від 31.03.92 № 92/25 ЕЕС і нічого не вигадувати; при цьому передбачити:

— розробку та застосування механізму реєстрації угод щодо постачання лікарських засобів фармацевтами та іншими особами, що уповноважені (мають ліцензії) на поставку медикаментів;

— розробку та застосування механізму контролю за всім ланцюжком реалізації лікарських засобів, починаючи з виготовлення (виробництва) або імпорту і закінчуючи відпуском ліків пацієнтам, який би гарантував належні умови зберігання, транспортування, розподіл, контроль якості; ефективну систему виявлення та вилучення продукції, що не відповідає вимогам якості, з продажу та запобігання підробці медикаментів;

— механізм відповідальності та обов'язку за обслуговування населення; зокрема, оптові дистрибутори повинні гарантувати наявність асортименту лікарських засобів, який визначає Міністерство охорони здоров'я як мінімально необхідний для забезпечення потреб населення відповідної географічної зони, та можливість поставити лікарські засоби за вимогами пацієнтів за короткий термін на визначену територію;

— привести вимоги положення щодо умов здійснення оптової реалізації (пов'язане з ліцензією) у відповідність до ст. 5,6 Директиви ЄС № 92/25 ЕЕС.

Таким чином, через нормативно-правове забезпечення і принципи міжнародної практики створюються умови для підвищення відповідальності за якість обслуговування населення та стосунки з постачальниками медикаментів і створення цивілізованої інфраструктури системи розповсюдження лікарських засобів.

Саме такою буде система, що в межах антимонопольного законодавства примусить створювати корпоративні об'єднання дистрибуторів і запобігати розповсюдженню фінансових пірамідок.

Якщо буде піднято планку щодо якості цих послуг, то з трьох тисяч структур залишаться принаймні шістьсот — по двадцять на одну область і це буде досить прогресивно.

---

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ**

**“ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ” на новий 2000 рік!**

*Редакція*

УДК 614.27

*Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц., А.М.НОВИКЕВИЧ, канд. фармац. наук, асист., Л.М.БУРЯК, провізор*

## ДОСЛІДЖЕННЯ РЕГІОНАЛЬНОГО ОПТОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

Основою розвитку сучасної медицини і фармації є процес створення та освоєння нових лікарських засобів і технологій як препаратів, так і лікувального процесу. Важливе значення в умовах ринкової трансформації економіки має також продумана програма доведення лікарських засобів до кінцевих споживачів, зокрема уніфікація маркетингових каналів.

Модель фізичного розподілу лікарських засобів у рамках фармацевтичного ринку представлено на схемі. Як видно з наведених даних, існує три основних види стратегії фізичного розподілу: пряма, ешелонована і гнучка [14].

Пряма стратегія полягає в тому, що лікарські засоби від виробника напряму йдуть до кінцевого споживача. Структура прямих каналів збуту охоплює такі підрозділи фармацевтичного виробника: відділ збуту, регіональні філіали, фірмові аптеки, представництва підприємств.

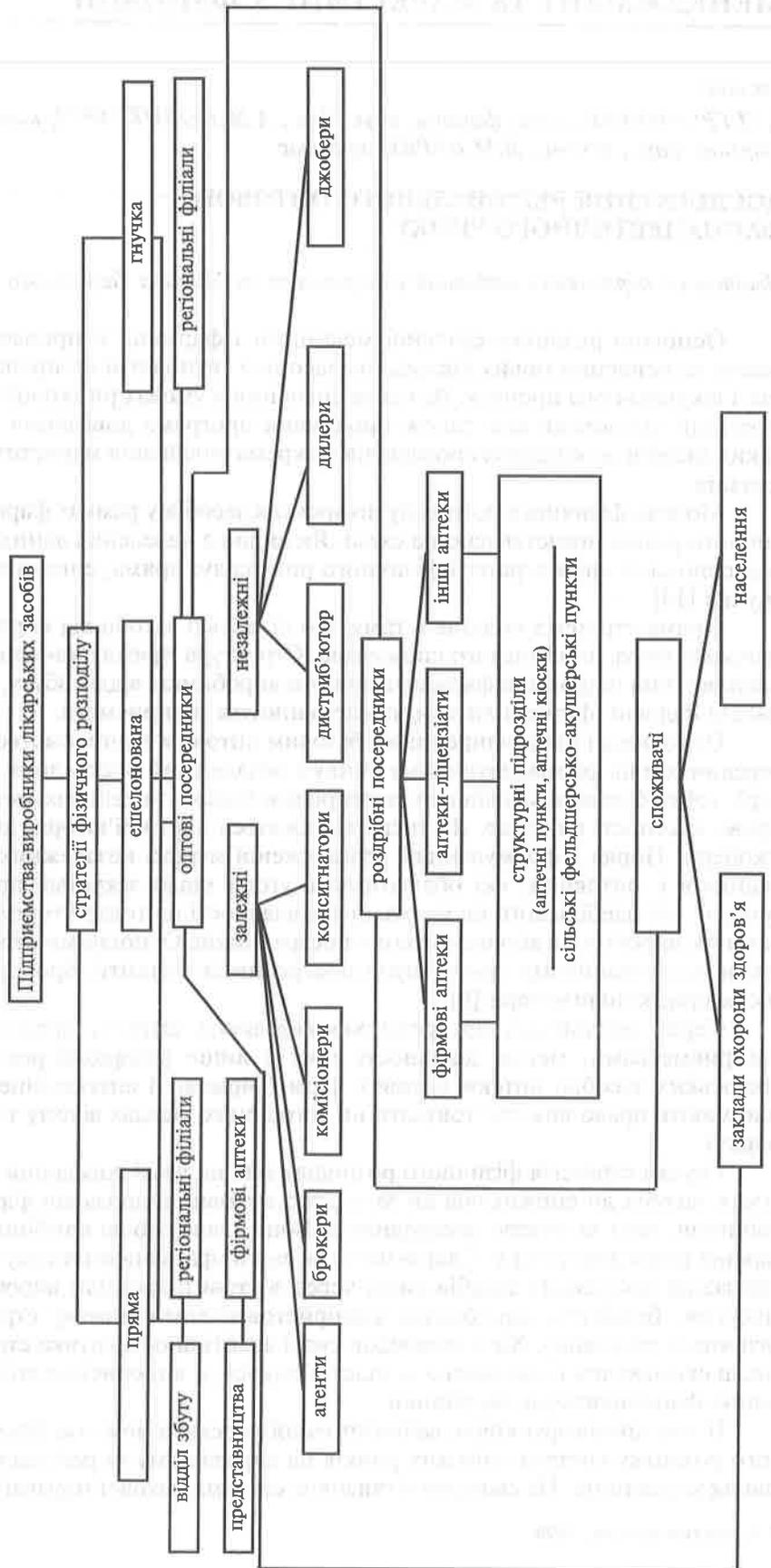
Основним і найпоширенішим базовим оптовим підприємством-посередником на фармацевтичному ринку є незалежний посередник (трейдер), тобто фірма, яка здійснює перепродаж товарів за свій рахунок і має право власності на товар. До таких відносяться дистриб'ютори, дилери, джобери. Поряд з формуванням розгалуженої мережі незалежних посередників є оптовики, які обслуговують угоди щодо закупівлі-продажу товарів, але здебільшого не мають права власності на товар і торгують за рахунок виробників або незалежних посередників. Основними структурними представниками другої групи посередників є агенти, брокери, комісіонери, консигнатори [6].

Серед роздрібних посередників виділяють аптеки, організовані підприємствами, метою діяльності яких є лише роздрібна реалізація лікарських засобів, аптеки оптових фірм (фірмові) і аптеки-ліцензіати (що мають право використовувати на договірних засадах відому товарну марку).

Гнучка стратегія фізичного розподілу має на увазі доведення лікарських засобів до споживачів як за участю оптових підрозділів фірм-виробників, так і за участю посередників. Вона являє собою комбінований варіант розподілу товару. Слід зазначити, що на фармацевтичному ринку реалізація лікарських засобів лише через збутові підрозділи виробників відсутня. Більшість виробників використовує ешелоновану стратегію фізичного розподілу. Хоча внаслідок своєї адаптивності гнучка стратегія більш економічна і прийнятна за якістю сервісу, її використовують лише великі фармацевтичні виробники.

Повноправне функціонування аптечної мережі неможливе без успішного розвитку системи оптових ринків на державному та регіональному рівнях управління. На сьогодні вітчизняна система оптової торгівлі лікар-

Модель фізичного розподілу лікарських засобів



ськими засобами у зв'язку з відсутністю прогресивних технологій, складання, пакування і збуту суттєво відрізняється від закордонної.

Ліцензію на оптову торгівлю лікарськими засобами мають більше 3 тис. суб'єктів підприємницької діяльності, у т.ч. і виробники, і оптові посередники (останні представлені в абсолютній більшості).

При всій схожості ринкової діяльності оптових фармацевтичних фірм в їх організаційних структурах спостерігається суттєва різниця. Насамперед вона зумовлена кількісним та якісним складом працівників, їх професійною та економічною зацікавленістю в ефективному виконанні функціональних зобов'язань. Прийнято виділяти малі, середні та великі оптові підприємства [11].

На малих оптових фармацевтичних фірмах працюють до 25 чоловік. Місячний оборот в них не перевищує 100 тис. у.о. Ці фірми переважно функціонують у межах свого регіону.

Середній за розмірами фармацевтичний трейдер може нараховувати від 25 до 100 чоловік, а їх місячний товарообіг — до 500 тис. у.о. Поставку продукції ці підприємства здійснюють також і в інші регіони держави.

На великих фармацевтичних підприємствах зайнято понад 100 чоловік. Вони мають розгалужену дрібнооптову і роздрібну мережу в регіонах. Діапазон їх господарської діяльності широкий. Місячний товарообіг досягає 1–2 млн. у.о. Їх діловими партнерами-постачальниками виступають фармацевтичні компанії з Європи, Азії, Америки, Австралії, кількість яких часто перевищує 100 фірм. Рівень сервісу, який пропонують великі фармацевтичні трейдери, впритул наближається до світових стандартів.

Вивчення цінників оптових фірм за кількістю товарних пропозицій (від 200 найменувань) показало, що 55 % посередників пропонують до 500 найменувань, 39 % — від 500 до 1000 і тільки 6 % — вище 1000 позицій [5].

Велика кількість оптових посередників на вітчизняному фармацевтичному ринку та обмеженість пропозицій більшості з них призводить до жорсткої конкурентної боротьби між ними, оскільки на сьогодні в Україні функціонує понад 14 тис. аптек, тобто на одну оптову фірму припадає трохи більше чотирьох аптек. Результати опитування показали, що одна аптека співпрацює в середньому з 32 постачальниками при розмаху варіації від 4 до 76 контрагентів. Переважна їх частина — посередники [4].

Виходячи з вищенаведеного, метою нашого дослідження було вивчення регіонального гуртового фармацевтичного ринку. За об'єкт дослідження було взято ринок Львова. Як вихідні дані виступали місячні звіти аптек. При цьому копіювалися дані за лютий, травень, серпень і листопад 1998 р., тобто за один місяць кожного кварталу року.

Як бази для аналізу було відібрано 30 міських аптек (18,1 % від їх загальної кількості), розташованих у промислових і у "спальних" районах як у центрі, так і на околицях міста. За специфікою діяльності досліджували і виробничі аптеки, і аптеки готових лікарських форм (три аптеки). Дев'ять аптек були комунальними підприємствами, а 21 — товариствами з обмеженою відповідальністю.

Результати аналізу показали, що аптеки Львова забезпечували товаром 204 фірми з 16 регіонів України, тобто для регіонального оптового фармацевтичного ринку характерний інтенсивний розподіл лікарських засобів. Не були представлені лише підприємства з Вінницької, Кіровоградської, Луганської, Миколаївської, Херсонської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської області (табл. 1).

Таблиця 1  
 Географія постачальників аптек Львова

Регіон	Лютий		Травень		Серпень		Листопад		Разом	
	кількість фірм, %	$\varphi_p$ , %								
Львівський	40,4	49,54	36,4	60,82	37,2	53,67	38,4	48,37	36,8	52,65
Київ	43,7	39,36	45,7	30,61	44,3	36,58	45,6	40,62	45,6	37,15
Тернопільський	1,3	2,38	1,5	1,76	0,8	1,18	1,5	1,92	1,0	1,88
Івано-Франківський	2,6	1,30	4,0	1,64	3,1	1,92	2,9	1,99	3,5	1,68
Донецький	1,3	2,24	1,5	2,08	1,5	1,23	0,7	0,45	1,0	1,47
Волинський	1,3	1,39	0,8	1,38	1,5	1,28	0,7	0,90	1,0	1,22
Одеський	2,0	0,86	-	-	1,5	0,28	1,5	2,46	1,9	1,05
Харківський	2,0	1,04	3,1	0,29	3,1	1,33	2,2	0,82	2,9	0,84
Запорізький	0,7	0,56	2,3	0,78	1,5	0,46	1,5	0,77	1,4	0,67
Автономна Республіка Крим	1,3	0,51	0,8	0,05	0,8	0,26	0,7	0,79	1,0	0,44
Житомирський	1,3	0,54	1,5	0,13	1,5	0,72	1,5	0,37	1,4	0,42
Черкаський	0,7	0,08	0,8	0,23	0,8	0,58	0,7	0,48	0,5	0,33
Закарпатський	0,7	0,19	0,8	0,09	0,8	0,08	0,7	0,05	0,5	0,10
Дніпропетровський	-	-	-	-	0,8	0,31	-	-	0,5	0,05
Сумський	-	-	0,8	0,14	-	-	-	-	0,5	0,03
Полтавський	0,7	0,01	-	-	0,8	0,12	0,7	0,01	0,5	0,02
Усього:	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Абсолютні показники:

кількість фірм, од.,	151	129	129	138	204
частка ринку, грн.	556608,38	506079,65	347596,33	642213,57	20522497,93

Для фірм з кожного регіону було розраховано частку ринку ( $\varphi_p$ ), яка відображає питому вагу, частку продажу товару фармацевтичної фірми-постачальника ( $\Pi$ ) і обчислюється відношенням обсягу реалізації до ємності ринку [15], тобто:

$$\varphi_p = (\Pi / V) \cdot 100, \text{ де}$$

$\Pi$  – обсяг продажу товару, %,

$V$  – ємність ринку.

Найбільша кількість фірм постачальників (93 фірми, або 45,6 %) була з Києва, трохи менше (75, або 36,8 %) – зі Львова та області. Варто звернути увагу на те, що львівські фірми здійснювали постачання товару на більшу суму, ніж київські. Так, за період дослідження обсяг постачання з київських фірм становив 37,15 %, із львівських – 52,65 %. Кількість фірм-постачальників з інших областей коливається від одної до восьми.

Нами було також проаналізовано співвідношення між постачальниками й аптеками. Як видно з даних, наведених у табл. 2, одну аптеку обслуговує максимально 41–56 постачальників залежно від місяця, мінімально – 8–11 при середньому показнику 25–28.

За період дослідження середня кількість постачальників, що припадала на одну аптеку, становила 58 при розмаху їх варіації від 19 до 96. Більшість постачальників обслуговувала від одної до семи аптек, тобто 50 % і більше аптек одержувало товар з 37,2 % підприємств. При цьому кількість аптек, що закуповувала медикаменти в одного постачальника, становила в середньому шість за місяць (11 за період дослідження) при розмаху варіації від одної до 23–30.

Таблиця 2

Кількісні характеристики досліджуваних постачальників і аптек

Показники	Період дослідження				
	лютий	травень	серпень	листопад	разом
Кількість постачальників, що обслуговували одну аптеку:					
максимальна	56	50	41	45	96
мінімальна	8	10	6	11	19
середня	28	26	25	28	58
Кількість постачальників, що обслуговували:					
до 7 аптек	108	89	90	99	127
8–15 аптек	30	29	29	25	44
16–23 аптеки	12	11	9	14	23
24–30 аптек	1	—	1	—	10
Кількість аптек, які закуповували товар в одного постачальника:					
максимальна	24	23	24	23	30
мінімальна	1	1	1	1	1
середня	6	6	6	6	11

Наступним етапом роботи стало вивчення частки ринку кожного постачальника з позиції ABC-аналізу [13]. Зазначений аналіз ґрунтується на так званому “Законі 80/20”, або принципі Парето, суть якого стосовно нашого випадку, полягає в тому, що в загальноміському фармацевтичному ринку на 20 % постачальників повинно припадати 80 % від загального обсягу поставок. Для цього всіх постачальників ранжували згідно з часткою їх ринку. Як видно з даних, наведених у табл. 3, 41 постачальник, або 20 % від їх загальної кількості, забезпечували 77,51 % регіонального оптового ринку.

Результати аналізу дають підставу стверджувати, що перші 10 фірм були лідерами гуртового фармацевтичного ринку Львова, оскільки за досліджуваний період їх рейтинг змінився незначно. Так, СП “Геден Ріхтер – Укрфарм” у лютому займало перше місце, у травні і серпні — друге, в листопаді знову перше, ДКП “Обласний аптечний склад” —

Таблиця 3

Результати ранжування 20 % постачальників залежно від їх частки в оптовому ринку Львова

Назва фірми	Частка ринку	Назва фірми	Частка ринку
Геден Ріхтер – Укрфарм, Київ	8,26	Луцькфармація, Луцьк	1,15
ОАС, Львів	6,10	Елпіс, Львів	1,08
Фарм-Проект, Львів	5,70	ВВС–Лтд, Київ	1,03
Біо Про, Львів	4,3	Мостполфарм, Львівська обл.	0,95
Біоком, Львів	4,39	У. Д. О, Київ	0,92
Едельвейс, Львів	3,72	Дарниця, Київ	0,89
ЗІ, Львів	3,21	Натурфарма, Донецьк	0,86
Три, Львів	3,14	Триграм фармацевт, Київ	0,80
Данфарм, Львів	3,06	Леда Фарм, Львів	0,78
Біомарк, Львів	2,25	Інтерфарм, Київ	0,78
Фалбі, Київ	2,20	Росфармак, Київ	0,77
Артур К, Київ	1,83	Біокон, Київ	0,73
Магнет, Львів	1,80	Медфарком, Одеса	0,71
Береш Віта, Київ	1,65	Кампус Коттон Клаб, Київ	0,70
Натурпродукт Вега, Тернопіль	1,63	Крокус Лтд, Львів	0,70
Ліки, Львів	1,42	Київський вітамінний завод, Київ	0,68
Технотронікс, Київ	1,40	Фармакон, Київ	0,66
Віпекс–Фарм, Київ	1,40	Анна, Львів	0,66
Галмедсервіс, Львів	1,32	Фармікс-Київ, Київ	0,63
Баго, Івано-Франківськ	1,20	Мітек, Київ	0,63
Біотек, Київ	1,19	Разом:	77,51

відповідно друге, перше, четверте, третє, ТзОВ “Фарм-Проект” – третє, третє, перше і п’яте, АТ “Біо Про” – четверте, восьме, третє, четверте, ТзОВ “Біоком” – шосте, сьоме, сьоме і друге, ТзОВ “Едельвейс” – сьоме, шосте, шосте і десяте, ТзОВ “31” – п’яте, десяте, восьме і одинадцятьє, АТ “Данфарм” – дев’яте, одинадцятьє, п’яте і дев’яте, АТ “Біомарк” – чотирнадцятьє, шістнадцятьє, п’ятнадцятьє і шосте, ТзОВ “Три” – шістнадцятьє, двадцять восьме, восьме і восьме. Варто зауважити, що частка лідера оптового фармацевтичного ринку в лютому та листопаді не перевищувала 10 %, у травні і серпні – 8 %, за результатами чотирьох місяців – 9 %.

З отриманих даних видно, що регіональний ринок характеризується великим співвідношенням кількості постачальників і аптек (7:1), внаслідок чого стабільність поставок може забезпечити трохи більше третини постачальників. Йде процес так званого природного відбору: великі і середні фармацевтичні фірми зміцнюють свої позиції за рахунок витіснення малих. Як свідчить досвід, на порядку денному недалекого майбутнього – концентрація посередницького капіталу і злиття оптових фірм у великі компанії.

За прогнозами одних дослідників через два-три роки більшу частку фармацевтичного ринку контролюватимуть 3–5 посередницьких фірм [3, 17]. Інші вважають, що у найближчому майбутньому на загальнодержавному ринку буде не більше п’яти великих посередників, а структура регіональних ринків теж матиме не більше п’яти середніх оптових фірм [4]. Є також думка, що гуртовий ринок обмежуватиметься 20–30 постачальниками, які матимуть міцну фінансову систему і розвинуту оптово-роздрібну інфраструктуру в усіх регіонах і розпочнуть організувати власне або спільне виробництво лікарських засобів [8].

Каталізатором інтеграції на оптовому ринку, тобто процесу отримання економічного ефекту від укрупнених закупівель товару і спрощення відносин між виробником і оптовиком, стала фінансова криза 1998 р. і паливна – 1999 р. Вони спричинили до банкрутства деяких малих і до консолідації великих посередницьких фірм для спільної роботи з неплатежами і вироблення єдиної антидемпінгової політики. У результаті стали по-іншому відноситися до ринку і компанії-виробники, які раніше відпускали свою продукцію на реалізацію всім бажаючим, не відстежуючи, власне, процес просування лікарських засобів на ринку.

Так, представники зарубіжних фармацевтичних компаній в листопаді 1998 р. на засіданні фармацевтичної групи, організованої при Торговому департаменті Посольства США в Україні, започаткували розробку спільних підходів до роботи на внутрішньому ринку, зокрема щодо проведення більш жорсткої політики відносно посередників, обмеження кількості контрагентів, продовження співпраці лише з великими фірмами-посередниками, які добре себе зарекомендували, неприпустимості надання значних цінових знижок окремим посередникам [7]. У зв’язку з цим зарубіжну компанію-виробника цікавить насамперед реальне положення, яке займає посередник на ринку: його річний товарообіг, коло ділових партнерів, сфера впливу (регіон поширення товару), асортимент медикаментів [10].

На сьогодні зарубіжні фармацевтичні фірми підвищують свої вимоги до вітчизняних посередницьких фірм. Деякі з них призупинили відвантаження товару тим фірмам, у яких закінчився термін виплати заборгованості або які не можуть вчасно сплачувати поточні платежі. У деяких випадках фірми відмовляються від уже запланованих поставок [2]. Представництвам дано вказівку проводити аудиторську перевірку якості робо-

ти всіх нових посередників, її відповідності розробленим Всесвітньою організацією охорони здоров'я міжнародним правилам GDP – належної дистрибуторської практики [1].

Основним принципом фірми “Рон-Пуленк Рорер” у взаємовідносинах з фірмами-посередниками є робота з мінімальною кількістю надійних партнерів при максимальному товарообігу. За рік роботи компанія зменшила кількість контрагентів з 95 до 45 [9]. Компанія “Новартіс” співпрацює як із столичними, так і з регіональними фірмами, які можуть здійснити розподіл лікарських засобів на максимально великій території. До середини 1998 р. вона мала близько 30 ділових партнерів [10].

Компанія “Рош Консьюмер Хелс” орієнтується на співпрацю з обмеженою кількістю (10–15) великих посередників [7]. Фірма “Lek” починала свою співпрацю в 1995 р. з 65 партнерами, з яких на початок 1998 р. залишилося близько 25 (оптимальним для співпраці вважають 15 посередників) [16]. Для успішної реалізації лікарських засобів компанія “Біохемі” налагодила контакт з 20 вітчизняними фірмами, хоча ідеальним варіантом для неї є співпраця з 4–5 великими і надійними посередниками [12]. В компанії “Аста Медика Україна” у 1998 р. було більше 40 контрагентів, у 1999 р. — 10 великих київських і кілька регіональних оптових фірм [2].

Таким чином, оптовий сегмент внутрішнього фармацевтичного ринку потребує якісно нового етапу розвитку. На зміну роз'єднуючим і відокремлюючим настроям, породженим внаслідок роздержавлення фармацевтичної служби і заснування нових фармацевтичних структур, повинен прийти достатньо усвідомлений рух знизу до інтеграції господарської діяльності різних посередницьких фірм з одночасною диференціацією їх діяльності в межах оптового сегменту. За своєю суттю інтеграція оптового сегменту — це форма виробничих відносин між середнім і малим підприємством. В організаційному плані — це об'єднання підприємств різної спеціалізації і сфери діяльності для спільного вирішення поставлених завдань. В економічному відношенні інтегрований оптовий сегмент являє собою форму поступової концентрації торгових операцій окремих посередницьких структур при мінімізації їх комерційного ризику і затрат.

Оптовий сегмент вітчизняного фармацевтичного ринку буде трансформуватися з використанням горизонтальної та вертикальної інтеграції. Горизонтальні інтеграційні процеси охоплюватимуть тільки оптові фірми, а вертикальні — оптовиків, виробників і аптеки, що призведе до диверсифікації торгових функцій.

Горизонтальна інтеграція відбуватиметься як на контрактній, так і на корпоративній основі. На контрактній основі фармацевтичні фірми об'єднуватимуться у вільні асоціації, що дасть можливість спеціалізуватися їм на виконанні окремих функцій. Горизонтальна інтеграція на основі контрактних відносин, в основному, отримає розвиток серед регіональних оптових посередників. Що ж до корпоративних підприємств, то вони об'єднуються за продуктивним принципом. При закупівлі та реалізації партії товару, прибуток розподіляється пропорційно величині торгового капіталу.

## Висновки

1. Опрацьовано модель і охарактеризовано основні види стратегії фізичного розподілу лікарських засобів.

2. На основі аналізу облікових документів 30 аптек Львова (18,1 % від їх загальної кількості) за лютий, травень, серпень, листопад 1998 р. встановлено, що поставку для них лікарських засобів і виробів медичного призначення здійснювали 204 фірми з 16 регіонів України. Найбільша кількість фірм була з Києва та Львова і області. Найбільший обсяг поставок забезпечували фармацевтичні підприємства львівського регіону і Києва. Середня кількість постачальників на одну аптеку становила 58 при розмаху варіації від 19 до 96. Від 50 до 100 % аптек обслуговувало лише 37,2 % фармацевтичних підприємств. В одного постачальника товар закуповувало в середньому 11 аптек при розмаху варіації від одного до 30.

3. Шляхом ранжування фармацевтичних фірм за їх часткою в оптовому ринку встановлено, що за період дослідження 20 % постачальників забезпечувало 77,51 % усього гуртового фармацевтичного ринку.

4. Обґрунтовано, що оптовий сегмент вітчизняного гуртового фармацевтичного ринку в недалекому майбутньому буде трансформуватися з використанням горизонтальної та вертикальної інтеграції.

1. Бойко А. // Еженедельник Аптека. — 1998. — № 18 (139). — С. 4–5.
2. Брантццо П. // Там же. — 1999. — № 31 (202). — С. 7.
3. Бурлюк Н. // Комп&ньон. — 1999. — № 18. — С. 39–40.
4. Громовик Б.П. // Провізор. — 1997. — № 5. — С. 12–13.
5. Громовик Б.П. // Там же. — 1998. — № 3. — С. 25–26
6. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 1998. — № 4. — С. 6–15.
7. Еженедельник Аптека. — 1998. — № 39 (160). — С. 4.
8. Игнатов В. // Еженедельник Аптека. — 1998. — № 15 (136). — С. 4–5.
9. Иренин М. // Бизнес. — 1997. — № 16 — 17 (223 — 224). — С. 46–48.
10. Каракай И. // Еженедельник Аптека. — 1998. — № 27 (148). — С. 3.
11. Кобринский Г. // РИСК. — 1999. — № 1. — С. 46–50.
12. Коштура И. // Еженедельник Аптека. — 1998. — № 35 (156). — С. 7.
13. Лубочнов В. // РИСК. — 1996. — № 4 — 5. — С. 50–55.
14. Окландер М. // Бизнес Информ. — 1998. — № 16. — С. 46–48.
15. Олембовська В. В. // Вісн. ДУ “Львівська політехніка”. — 1998. — № 353. — С. 78–82.
16. Пунгарієс А. // Еженедельник Аптека. — 1998. — № 11 (132). — С. 4.
17. Сакс В. // Комп&ньон. — 1999. — № 7. — С. 50–51.

Надійшла до редакції 13.09.99.

*Б.П.Громовик, А.М.Новикевич, Л.Н.Буряк*

#### ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОНАЛЬНОГО ОПТОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Разработана и обоснована модель физического распределения лекарственных средств. Проведен анализ оптового фармацевтического рынка Львова с позиций АВС-анализа. Обоснованы перспективы развития оптового фармацевтического рынка.

*В.Р.Громовык, А.М.Новикевич, Л.М.Буряк*

#### RESEARCH OF THE REGIONAL WHOLESALE PHARMACEUTICAL MARKET

#### SUMMARY

Is developed and model of drugs physical distribution is developed and justified. The analysis of the wholesale pharmaceutical market of Lviv from items of the ABC-analysis is conducted. The perspectives of development of the wholesale pharmaceutical market are justified.

*О.П.МІНЦЕР, д-р мед. наук, проф., М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., А.А.БАБСЬКИЙ, Н.Б.ВОВК, канд. фармац. наук, доц., В.М.ПЛОЩИК, О.О.КУХАР, провізор, В.В.КРАСНОВ, аспірант*

## **КОНЦЕПТУАЛЬНА МОДЕЛЬ ІНФОРМАТИЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО МАРКЕТИНГУ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ**

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

На початку 90-х років академіком І.І.Юзвішиним було введено нове поняття — інформаціологія, яке він визначив як науку, що вивчає процеси пізнання Всесвіту з єдиної інформаційної точки зору.

Принцип інформаційного підходу полягає в тому, що спочатку виробляється аналіз відносин всередині об'єктів та їх відносини із зовнішнім навколишнім світом, а після цього аналізуються матеріальні властивості та якості об'єктів.

За теорією інформаціології усе у Всесвіті має інформаційно-кодову основу і сотову структуру. Сотовість інформаційного поля дозволяє окремим інформаціям (елементарна одиниця інформації) здійснювати оптимальну маршрутизацію інформації, що передається в сотових мережах [1]. Найбільш точній моделі сотової структури інформаційного поля відповідають комп'ютерні мережі.

На нинішній час комп'ютерні мережі займають не останнє місце в медицині і особливо у фармації.

Сьогодні на світовому фармацевтичному ринку існує понад 260 тисяч лікарських препаратів. Постачальнику, посереднику, споживачу, провізору, лікарю важко орієнтуватися без сучасних комп'ютерних технологій накопичення, обробки та подання інформації щодо лікарських засобів та різноманітних фармацевтичних послуг, які є в арсеналі фармацевтичного сектора охорони здоров'я.

Зважаючи на це, кафедрами інформатики й обчислювальної техніки, організації та економіки фармації КМАПО і представництвом Угорського хімічного заводу "Гедеон Ріхтер" в Україні розробляється система забезпечення суб'єктів фармацевтичної діяльності незалежно від форм власності, щодо сервісного обслуговування всіх користувачів необхідною спеціалізованою інформацією про постачальника, виробника і реалізатора лікарських засобів, їх реєстрацію в Україні, про аналоги, дженерики, синоніми, номенклатуру, фармакологічну та побічну дію тощо. Основна увага приділяється інформаційно-довідковому аспекту дії системи у сфері фармацевтичної діяльності на новому якісному рівні, здатному забезпечити доступ до необхідної інформації усіх без винятку користувачів через локальні інформаційні системи та їх мережу.

При створенні системи акцент зроблено на технології організації та дії мереж Intranet, Extranet та Internet. Ми зробили наукове обґрунтування проекту програмного забезпечення інформаційною продукцією аптечної мережі України, використовуючи можливості системи зв'язку Internet, комерційних суб'єктів діяльності і підприємств фармацевтичної індустрії. При цьому довелося зіткнутися з неочікуваними складностями, насамперед зумовленими тим, що в Україні до недавнього часу не існувало єдиного (зведеного) Реєстра лікарських засобів, зареєстрованих в державі.

Аналіз існуючих систем регіональних комунікаційних ліній зв'язку з проблем фармацевтичного інформаційного забезпечення показав, що більшість з цих програм не інтегрується в єдині міжнародні комп'ютерні мережі, як найбільш прогресивні сучасні системи для бізнес-партнерів. Одночасно характер та зміст інформації здебільшого спрямований на монопрофільного користувача [2–4].

Розроблена нами система орієнтована на будь-якого користувача, оскільки містить у собі повну інформацію, починаючи від фірми-виробника і кінчаючи реалізатором продукції фармацевтичного асортименту. Одночасно за бажанням можна отримувати вичерпні дані про побічну дію, порядок зберігання, відпуску, доповнюючи цю інформацію нормативно-правовою базою, яка регламентує особливий порядок роздрібної та оптової реалізації, порівняльні характеристики аналогів, дженериків, стану постачання ліків на фармацевтичний ринок України, цін на них тощо.

Основними принципами логічної побудови системи є:

1. “Прозорість” системи;
2. Безпека мережі;
3. Збереження принципу Hypertext;
4. Забезпечення “типових” запитів;
5. Аналіз запитів;
6. Структуризація інформаційного масиву.

Розглянемо докладніше ці принципи.

Система повинна забезпечувати прозорість і, разом з тим, безпеку мережі для об'єднання у галузі фармації різноманітних партнерів з бізнесу, організацій або окремих осіб за допомогою Internet-технологій. Однією з найважливіших умов для системи є безпека. Користувачі повинні мати можливість безперешкодно взаємодіяти й обмінюватися даними, будучи в той же час впевненими, що конфіденційна інформація надійно захищена як від несанкціонованого доступу до неї з Internet, так і від тих користувачів системи, для яких вона не призначена. Наприклад, постачальники вважають за доцільне надати інформацію дистриб'юторам, але для роздрібних продавців вона лишається недоступною. Модель безпеки повинна мати гнучку архітектуру і забезпечувати управління доступом за різноманітними критеріями, що базуються на характеристиках окремих користувачів, груп, організацій, особливостях поставки або інших бізнес-критеріях [5, 7].

Для визначення привілеїв і прав доступу до системи кожному користувачу або групі може присвоюватися ідентифікаційний код і пароль. Управління бюджетами великої кількості користувачів може бути достатньо трудомістким завданням, тому для того, щоб знизити видатки і забезпечити необхідну ефективність управління, система повинна володіти відповідними інструментальними засобами.

Система повинна мати можливість управляти будь-якими запитами до неї, такими, як закупівля продуктів в режимі on-line, запит про стан або умови поставки тощо, і забезпечувати результати, що задовольняють як користувачів, так і системних адміністраторів. Рівень інтерфейсу є містком між системним ПЗ і графічним інтерфейсом для користувача, що нині вбудовується до будь-якого програмного продукту. Для системи ефективність і надійність цього рівня особливо важлива, оскільки дозволяє окремим користувачам і групам зосереджувати увагу на суті праці, що виконується кожним програмним додатком і компонентом системи.

Інтерфейсний рівень повинен забезпечити чотири основних сценарії взаємодії: індивідуальний, один з багатьма, двонапрямовий спрямований і багато з багатьма.

Ураховуючи наведені характеристики системи, можна твердити, що вона дозволяє встановити індивідуальні стосунки з кожним клієнтом, надаючи користувачу сервіс, що орієнтується на нього, і може динамічно змінюватися залежно від його привілеїв, переваг або іншої схеми споживання. Відомості про замовників, які отримують за допомогою реєстраційних анкет, можуть бути об'єднані з іншою комерційною інформацією. Після статистичної обробки вони дають компанії повну характеристику кожного відвідувача. Такі вичерпні дані про користувача забезпечують безпрецедентну можливість надати найбільш значущі для нього відомості про лікарські засоби, послуги, а також супутню комерційну інформацію [6].

Структура організації системи показана на схемі.

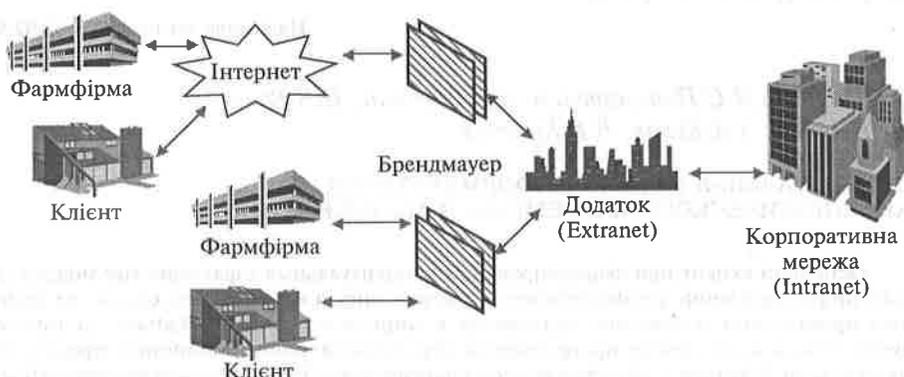


Схема системи забезпечення суб'єктів фармацевтичної діяльності необхідною їм інформацією

Одним з основних технічних компонентів мережі є брендмауер — звичайний бар'єр проміж двома мережами: внутрішньою, яку також називають довірливою мережею, та зовнішньою — так званою недодвірливою мережею. Ці пристрої забезпечують проходження вхідних і вихідних пакетів відповідно до правил, визначених адміністратором мережі.

Більшість брендмауерів у режимі, заданому адміністратором, використовують від одного до трьох засобів фільтрації пакетів: пакетні фільтри читають заголовки пакетів, перевіряють адресу джерел і адресу призначення (для фармацевтичного маркетингу це може бути інформація про фармакологічну групу препарату; адресу постачальника та отримувача товару тощо). Брендмауер вирішує, пропускати чи не пропускати пакети [8, 9].

Отже, інформація у фармацевтичній практиці з широким використанням системи Internet своєю новизною, глибиною суті, безумовно, має велику наукову перспективу і практичну цінність у сфері товарного обігу фармацевтичної продукції і відіграє велику роль у подальшому науково-технічному розвитку.

## Висновок

Основний акцент при формуванні концептуальних характеристик моделі системи інформатизації фармацевтичного маркетингу та ме-

недждменту зроблено на технології організації та дії визнаних у світі мереж Intranet, Extranet та Internet. Науково обґрунтовано проект програмного забезпечення інформаційною продукцією аптечної мережі України, з використанням системи зв'язку Internet, комерційних суб'єктів діяльності і підприємств фармацевтичної індустрії.

1. Информациология распределенной обработки информации: Академ. сб. науч. тр. — М., 1998. — 183 с.
2. Секреты создания интрасетей на основе Microsoft Office 97 и FrontPage 97: Пер. с англ. — СПб: Питер, 1998. — 590 с.
3. Казаков С.И. Основы сетевых технологий. — М., 1994.
4. Яцкевич Ю.Э. Сети ЭВМ: уч. пособие. — С-Петербург: С-Пб ГЭТИ, 1995. — 124 с.
5. Водовозов В.М., Осипов В.О., Пожидаев А.К. Практическое введение в информационные системы. — С-Петербург: С-Пб ГЭТИ, 1995, — 275 с.
6. Локальные вычислительные сети / Под ред. С.В. Нефедова. — М.: Финансы и статистика, 1994. — Кн. — 205 с.
7. Эд Крал. Все об Internet: Руководство и каталог. — К., 1995. — 591 с.
8. М. Борисов. // Открытые системы. — 1994. — № 3. — С. 20—27.
9. Бодров И. // Там же. — С. 17.

Надійшла до редакції 05.02.99.

*О.П.Минцер, Н.С.Пономаренко, А.А.Бабский, Н.Б.Вовк,  
В.Н.Площик, А.А.Кухар, В.В.Краснов*

#### КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНФОРМАТИЗАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО МАРКЕТИНГА И МЕНЕДЖМЕНТА

Основной акцент при формулировании концептуальных характеристик модели системы информатизации фармацевтического маркетинга и менеджмента сделан на технологии организации и действий признанных в мире сетей Intranet, Extranet и Internet. Научно обосновано проект программного обеспечения информационной продукцией аптечной сети Украины, с использованием системы связи Internet, коммерческих субъектов и предприятий фармацевтической индустрии.

*O.P.Mintser, N.S.Ponomarenko, A.A.Babskiy, N.B.Vovk,  
V.N.Ploshchik, A.A.Kukhar, V.V.Krasnov*

#### A CONCEPTUAL MODEL OF PHARMACEUTICAL MARKETING AND MANAGEMENT COMPUTERISATION

#### SUMMARY

While forming conceptual characteristics of a model of a system of pharmaceutical marketing and management computerization, we stressed the technology of organisation and using of widely spread world networks such as Intranet, Extranet and Internet. We scientifically proved a project of software to commercial subjects and factories of pharmaceutical industry.

---

**“ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ”**

**включено до переліку видань,  
визнаних ВАК України**

---

*В.А.ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., В.В.ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, М.Л.СЯТИНЯ, д-р фармац. наук, А.А.БАБСЬКИЙ, провізор, В.М.ПЛОЩИК, провізор, О.О.КУХАР, провізор*

## **ДІАЛОГОВІ ФОРМИ НАВЧАННЯ ЯК ПЕДАГОГІЧНІ ПРИЙОМИ ФОРМУВАННЯ ТВОРЧОЇ, ІНІЦІАТИВНОЇ ОСОБИСТОСТІ ФАХІВЦЯ**

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

Останнім часом кафедрами організації і економіки фармації та промислової фармації КМАПО проводяться спільні наукові дослідження з проблем соціально-психологічної та виробничої адаптації фахівців в умовах праці в недержавних, акціонерних підприємствах (аптеках) та співпраці з державними суб'єктами фармацевтичної діяльності [2, 3, 5]. Це спонукало нас на деяку переорієнтацію традиційної організації учбового процесу, зокрема, на використання в навчанні новачійних елементів, які б відбивали сучасну реальність і були б адекватним відгуком на нововведення.

Але на психологічну готовність до сприйняття нової інформації з вирішенням питань іншими методами, іншими прийомами та засобами відчутно впливає консервативний менталітет (явище відоме як у нас, так і в інших країнах). І на це потрібно зважати при організації безперервного післядипломного навчання, особливо за умов обмеженого учбового часу.

Попереднє опитування слухачів кафедр свідчить про те, що майже всі вони висловили впевненість щодо необхідності постійного підвищення кваліфікації. До речі, ідея постійного безперервного навчання та розробка її концепції почала реалізовуватися в світі з кінця 50-х років. Найбільш активно цим займалися різні міжнародні організації, особливо ЮНЕСКО [1, 10, 11].

Як спромогтися в короткий термін навчання формувати особистості творчі, ініціативні, здатні самостійно аналізувати виробничу ситуацію і приймати рішення в межах своїх професійно-посадових обов'язків у сфері реалізації ліків та їх промислового виробництва?

Відповіддю може бути не емпірично знайдений метод навчання, а конкретні педагогічні приклади, один з яких — діалогова форма навчання. Рішення обрати цей вид прийшло після аналізу численних форм проведення занять на кафедрі ОЕФ різними викладачами, їх особистого, незалежного підходу до вдосконалення діючих форм та методів навчання. Результати аналізу було обговорено на кафедрах та внесено корективи щодо змісту форм і засобів моделювання таких занять.

До діалогових форм навчання у максимально малих групах (так званих тьюторних) активно залучаються самі слухачі, де як тьютор замість викладача виступає найбільш кваліфікований слухач. Таке моделювання навчання створює умови, за яких слухачі ніби і рівноправні, але разом з тим їх функції розмежовуються під час тренінг-діалогу. І, що надзвичайно важливо, обидва співучасники діалогу одночасно здійснюють контроль (самоконтроль) і поповнюють свої знання. Іноді, особливо у фахівців з більш низьким рівнем знань, це викликає спочатку прихований психологічний дискомфорт, який згодом переходить в активний діалог, на що і розраховує викладач. У цьому разі знижується прихована амбіціозність, переоцінка власних знань. Отже, не принижуючи гідність слухача, стимулюється нормальне професійне самолюбство. Цей надзвичайно важ-

ливий психологічний фактор дидактичних прийомів тактовно і педагогічно стимулює мотивацію до поповнення професійних знань, підвищення професійного іміджу.

На наступному занятті роль тьютора в діалозі надається саме такому слухачеві, про що його попереджують заздалегідь.

Деякі вузлові теми фармацевтичної науки та практики об'єктивно орієнтують слухачів на вихідні труднощі, невирішені проблеми. В таких випадках як арбітр виступає викладач. При зустрічі з нововведеннями фахівці досить часто потрапляють в ситуацію конкуренції різних типів мислення, відкидаючи або утримуючи їх [1, 2, 9]. У зв'язку з цим виникає необхідність в особливому підході та осмисленні заняття-діалогу. Поза цього осмислення педагогічна співпраця, орієнтована на діалог викладача із слухачем, може легко перетворитися з діалогу-дискусії у традиційний монолог викладача, чого слід уникати [6, 7, 10, 11].

За традиційною, авторитарною методикою слухач опановує загальні для всіх знання, вміння, навички, якими володіє педагог, що передає їх слухачам.

Зовні таке навчання може бути активним за формою, але ніколи по суті, оскільки в ньому не може бути нічого нового, що змогло б розширити кругозір педагога і слухача, змінити погляди, мотивацію до сприйняття професійної інформації. У цьому випадку педагог-викладач лишається сам на сам, як і слухач. Відбувається робота думки наодинці, а не спілкування різних суб'єктів розуміння, необхідне, щоб отримати результат різних точок зору в рамках однієї логіки [4, 12].

Колективне навчання повинно бути доповнене індивідуальним мисленням [7, 8, 13]. З цією метою ми моделюємо заняття не за класичним принципом, а провокуємо під час його проведення мікродискусії в діалоговому режимі. В моделюванні такого фрагменту сам викладач виступає спочатку як рівноправний учасник діалогу-дискусії, змінюючи згодом цю роль на арбітра дискусії і роблячи заключний висновок. У даному випадку заняття є активною формою навчання.

Безумовно, важко вести діалог з широкою аудиторією; у викладача повинна бути велика логічна переконаність, щоб відповісти кожному, висловити свою думку, зрозуміти думку іншого, а, можливо, і змінити свою точку зору.

Основна учбова мета і завдання проведення навчання в діалоговому режимі (формі) — це не просто виявлення стосунків між слухачами-фахівцями, по-різному мислячими, і не просто проблема, яка постала перед ними і вирішена остаточно, а як проблемна ситуація ними ж пропонується. В критичних точках діалогу, в момент найбільшої напруги — зведення думок — проблема діалогу стає завданням, яке вирішують разом і слухачі, і викладачі [1, 7, 11].

Багато авторів під активною формою в технології навчання провізорів розуміють моделювання проблемних та професійних ситуацій (метод конкретних ситуацій, метод інциденту, психологічний тренінг, діалог, дискусія, лекція, ділові ігри) і відзначають їх ефективність [1, 11]. А тому діалогова форма (діалог-дискусія) відрізняється від традиційного навчання насамперед появою первинної теоретичної версії рішення проблеми, формулювання припущень, гіпотез, питань, розробки концепцій, створення моделей. Підхід “від проблеми — до знань”, а не навпаки “від готових знань — до практичної проблеми” визнається багатьма вченими [6–9].

Важливим принципом в моделюванні діалогових форм навчання є те, що їх зміст набагато ширше, цікавіше нав'язливої, хоча і близької до істини, позиції педагога.

Існує думка, що у процесі діалогу, діалогу-дискусії викладач “відпочиває”, оскільки діалог-дискусією нібито важко прогнозувати, а тому немає необхідності проводити ретельну підготовку проведення такого навчання, але вона помилкова, оскільки дискредитує саму ідею діалогових форм навчання.

Викладач повинен в кожному конкретному випадку і в конкретній темі діалогу проводити величезну роботу щодо реконструкції логіки діалогу та діалогу-дискусії. Це потребує від нього великої напруги фізичних сил, розумової праці, професійної та інтелектуальної творчості, і, насамперед, психологічної готовності до різних ситуацій, які можуть виникнути під час проведення занять, а також високої ерудиції.

Дидактичні дослідження діалогових форм навчання як на початку їх впровадження, так і на етапах їх вдосконалення, особливо пов'язаних з нововведенням та істотними змінами в усіх сферах фармацевтичної діяльності, дозволяють привернути увагу до організації учбового діалогу з його багатими різноманітними дидактичними можливостями вдосконалення навчання й основної мети — підвищення рівня професійної компетентності. Запропонована діалогова форма навчання з успіхом може моделюватися в системі післядипломного навчання фахівців практичної та промислової фармації.

## Висновки

1. Доведено перевагу діалогових форм навчання в учбовому процесі післядипломної підготовки фахівців порівняно з традиційними формами.

2. Визначено деякі найбільш актуальні і прийнятні форми та методи вдосконалення учбового процесу із застосуванням діалогового (діалого-дискусійного) моделювання в системі післядипломного навчання.

1. Грановская Р.М., Сляднева О.В. // Вестн. высш. шк. — 1989. — № 1. — С. 40—43.
2. Загорій В.А. // Досягнення сучасної фармації — в мед. практику// Матер. Наук.-практ. конф., присв. 75-річчю Укр. фармац. акад. — Х., 1996. — С. 394—395.
3. Загорій В.А., Пономаренко М.С., Огородник В.В. та ін. // Фармац. журн. — 1997. — № 4. — С. 84—88.
4. Молибог А.Г. Вопросы научной организации педагогического труда в высшей школе. — М.: Высш. шк., 1971. — 296 с.
5. Пономаренко М.С., Огородник В.В., Вовк Н.Б. та ін. // Фармац. журн. — 1997. — № 3. — С. 104—108.
6. Петерсоне Э.Ю., Баренс И.А., Ротберг Ю.Т. // Актуальные вопросы последипломного обучения провизоров. — Л., 1996. — С. 28—29.
7. Попков В.А. // Фармац. журн. — 1986. — № 3. — С. 16—18.
8. Толочко В.М. // Актуальные вопросы последипломного обучения провизоров. — Л., 1986. — С. 62.
9. Фейгенберг И.М. // Вестн. высш. шк. — 1989. — № 1. — С. 33—36.
10. Cohen W.I. // Educ. Digest. — 1976. — Vol. 41, № 6. — P. 20—21.
11. Learning to be. // Harrap UNESCO. — 1972. — 313 p.
12. Keys P.W. // Amer. J. Hosp. Pharm. — 1976. — Vol. 33, № 1. — P. 52—55.
13. Knowles M.S. // Educ. Leadersh. — 1975. — Vol. 33, № 2. — P. 85—88.

Надійшла до редакції 25.11.97.

*В.А.Загорій, Н.С.Пономаренко, В.В.Огородник, М.Л.Сятыня,  
А.А.Бабський, В.М.Плоцик, А.А.Кухар*

## ДИАЛОГОВЫЕ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ КАК ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТВОРЧЕСКОЙ, ИНИЦИАТИВНОЙ ЛИЧНОСТИ СПЕЦИАЛИСТА

Реформирование и реконструкция системы последипломной подготовки специалистов фармации — динамический процесс, который требует внедрения в практику традиционно существующих и современных методов проблемно-программированного обучения, активизирующих познавательную деятельность слушателя.

Наиболее приемлемыми и распространенными из таких форм обучения являются диалоги, диалоги-дискуссии, лекции и их комбинации.

*V.A.Zagorij, M.S.Ponomarenko, V.V.Ogorodnik, M.L.Sjatunja, A.A.Babski,  
V.M.Plosctchik, O.O.Kukhar*

## DIALOGUES IN THE PROCESS OF EDUCATION AS PEDAGOGICAL APPROACHES TO FORM CREATIVE AND INITIATIVE SPECIALISTS

### SUMMARY

Reforms which are under way in the system of further education of pharmacists is a dynamical process requiring time approved up-to date problem solution methods attracting programming to the practical work to make more effective apprehensive activity of students among well-known types of activity are dialogues, dialogues-disputes, lectures and different variations of them, because they are considered as the most popular and efficient methods.

### ОГЛЯДИ

---

УДК: 615.24.244:615.355

*В.В.НИКОЛЕНКО, аспірант, С.М.ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, проф.,  
С.М.ОСАДЧЕНКО, аспірант, Л.М.ЧЕРЕПАК, аспірант,  
З.П.ОМЕЛЬЯНЕНКО, канд. фармацевт. наук*

## ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СУЧАСНИХ НПЗЗ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ З ПЕРЕВАГОЮ ЯВИЩ АЛЬТЕРАЦІЇ ТА ПРОЛІФЕРАЦІЇ

*Національна фармацевтична академія України*

Проблема фармакологічної регуляції запальних процесів в сучасній медицині, як і раніше, залишається актуальною і до кінця не вирішеною. Це пов'язано з великим розповсюдженням та різноманітністю запальних синдромів, складністю патогенетичних механізмів формування запалення, не завжди достатньою ефективністю та безпечністю ліків, які використовуються для боротьби із ним [3, 7].

Як свідчить клінічна практика, терапія за допомогою одних і тих самих НПЗЗ (нестероїдних протизапальних засобів) може бути більш або менш ефективною залежно від характеру захворювання. Вивчення даних літератури виявило, що різноманітні запальні захворювання сполучної тканини потребують адекватної терапевтичної корекції, яка повинна визначатися індивідуально з урахуванням характеру етіології та патогенезу зазначених захворювань [2, 5].

У фармакодинаміці НПЗЗ певну роль відіграють антиальтеративні й антипроліферативні ефекти [1, 6].

Багато із протизапальних препаратів нестероїдної структури мають антиальтеративну та антипроліферативну дію. Однак ці ефекти у різних НПЗЗ проявляються різною мірою. Таким чином, питання адекватного вибору протизапального препарату повинно вирішуватися залежно від ступеня вияву у хворого тієї або іншої стадії запалення. Тому було цікаво за однакових умов, на одних і тих же моделях вивчити вплив класичних (індометацин, диклофенак, піроксикам) та нових (глюкозамін та оксаглюкамін) НПЗЗ на розвиток альтеративного запалення [3, 4, 6]. Досліди проводили на моделі некротичних виразок у щурів шляхом підшкірного введення розчину оцтової кислоти й одночасного введення розчину декстрану.

Після ін'єкції шурам оцтової кислоти та декстрану протягом перших 7 днів відбувалося формування виразкової поверхні (відторгнення некротичної тканини, в деяких випадках гнійного ексудату). До 8-го дня досліджувані НПЗЗ вводили в дозі  $ED_{50}$  один раз на добу протягом 25 днів від першого дня експерименту.

Для характеристики здатності речовин пригнічувати альтеративне запалення використали чотири показники, зокрема зміну площі виразок; антиальтеративну активність та швидкість загоювання ран, виражені у відсотках відносно контролю; відсоток тварин з ранами, що загоїлися.

У контрольних тварин в динаміці спостереження рани загоювалися зі швидкістю 45,2–86,7 % до 20–25-го дня досліджу.

Досліджувані препарати (“Індометацин”, “Диклофенак”, “Піроксикам”, “Глюкозамін”, “Оксаглюкамін”) неоднозначно впливали на репаративні процеси при альтеративному запаленні.

Як свідчать результати проведених досліджень, наведені в табл. 1, найбільшу антиальтеративну активність мав оксаглюкамін. До 25-го дня вона становила 98,8 %. При цьому для динаміки його ефекту характерне різке зростання процесу грануляції, починаючи з 12-го дня застосування. Так, у даний період середня площа виразок у дослідних шурів у 2,7 разу менша, ніж у контрольних, а антиальтеративна активність становить 75,9 %. До 20-го дня площа виразок зменшується до 2,2  $mm^2$ , що в 41 раз менше, ніж у контролі, а швидкість загоєння ран становить до 99,2. До закінчення досліджу практично у всіх тварин, яким вводили оксаглюкамін, спостерігалось 100 % рубцювання ран.

Таблиця 1

Дані про альтеративну активність індометацину, диклофенаку, піроксикаму, глюкозаміну, оксаглюкаміну на моделі некротичних виразок у шурів

Досліджувані препарати	$ED_{50}$ , мг/кг	Кількість тварин	Показники антиальтеративної активності в динаміці лікування:				Відсоток тварин з ранами, що загоїлися
			Площа ран, $S$ , $mm^2$				
			Швидкість загоювання ран, $V$				
8 день	12 день	20 день	25 день				
Індометацин	10,0	7	$294,9 \pm 74,2$	$220,8 \pm 52,6$	$130,2 \pm 36,5$	$80,2 \pm 23,6$	26
			51,2 $p > 0,05$	0 $p > 0,05$	0 $p > 0,05$	0 $p > 0,05$	
Диклофенак	8,0	8	$364,2 \pm 74,1$	$318,1 \pm 52,7$	$74,9 \pm 21,1$	$34,6 \pm 10,2$	52
			0 $p > 0,05$	0 $p > 0,05$	51,2 $p > 0,001$	28,4 $p > 0,05$	
Піроксикам	1,2	9	$360,4 \pm 20,0$	$394,6 \pm 58,2$	$238,1 \pm 100,8$	$216,0 \pm 108,4$	0
			0 $p > 0,05$	0 $p < 0,01$	0 $p > 0,05$	0 $p > 0,05$	
Глюкозамін	50	8	$100,8 \pm 26,1$	$164,1 \pm 30,8$	$44,8 \pm 16,0$	$16,1 \pm 3,00$	73,2
			5,3 $p < 0,001$	22,2 $p > 0,05$	52,8 $p < 0,02$	70,6 $p < 0,01$	
Оксаглюкамін	16,4	10	$312,9 \pm 58,3$	$78,1 \pm 14,3$	$2,2 \pm 0,9$	0	96,8
			15,2 $p > 0,05$	61,8 $p < 0,001$	99,5 $p < 0,001$	100 $p < 0,001$	

Примітка. Тут і в табл. 2 р розраховано відносно контролю.

Високу антиальтеративну активність виявив глюкозамін: до 25-го дня досліджу вона становила 86 %. При застосуванні цього препарату рубцювання спостерігалось у 73,2 % тварин у групі. Однак стимулюючого впливу на репарацію в зазначеній дозі він, очевидно, не має, оскільки загоєння ран проходило лише до 20-го дня експерименту.

У контрольних тварин загоєння ран спостерігалось між 16–21 днем дослідження і становило в середньому 18,8 %.

Як видно з результатів, наведених в табл. 1, індометацин був активним (попереджував розвиток ран) тільки до 4-го дня дослідження, рубцювання мало місце у 26 % тварин у групі. Надалі його активність знижувалась і до 25-го дня дослідження становила 28 %, практично не відрізняючись від аналогічної у контрольних тварин.

Диклофенак виявив незначну антиальтеративну активність, прискорював загоєння ран, починаючи з 20-го дня досліду. Загоєння ран до закінчення досліду спостерігалось у 52 % тварин.

Препарат “Піроксикам” не виявив антиальтеративної активності на даній моделі, тобто не мав ранозагоювального ефекту. У жодної тварини рани повністю не зарубцювалися до закінчення експерименту (25 днів).

Виходячи з отриманих результатів, досліджувані препарати можна розташувати за зменшенням антиальтеративної активності в такий ряд: оксаглукамін > глюкозамін > диклофенак > індометацин > піроксикам.

На останніх етапах запального процесу провідна роль належить процесу проліферації. Ця стадія запалення характеризується розвитком грануляційної тканини в зоні ураження.

Механічна функція грануляційної тканини полягає в заповненні дефекту або області пошкодження; трофічна — у регуляції мікроциркуляції, транспорті кисню та метаболітів, вибірковій фільтрації речовин; морфогенетична — у впливі на диференціювання епітелію та м'язової тканини.

Антипроліферативну активність (властивість речовин зменшувати утворення грануляційно-фіброзної тканини) у препаратів “Індометацин”, “Диклофенак”, “Піроксикам”, “Глюкозамін”, “Оксаглукамін” вивчали на моделі ватної гранульоми у щурів. Досліджувані препарати вводили перорально щоденно один раз на добу в дозах  $ED_{50}$  протягом 7 днів.

Антипроліферативну активність досліджуваних препаратів у відсотках визначали за їх здатністю пригнічувати утворення грануляційної тканини порівняно з контролем. Результати експерименту наведено в табл. 2.

Таблиця 2

*Дані про антипроліферативну активність досліджуваних препаратів*

Препарати	$ED_{50}$	n	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність, %	P
Індометацин	10,0	8	22,4±1,8	44	< 0,01
Диклофенак	8,0	9	31,6±2,4	18	> 0,05
Піроксикам	1,2	9	17,3±1,2	50	< 0,001
Глюкозамін	50,0	8	24,9±3,3	33	< 0,05
Оксаглукамін	16,4	9	28,3±1,9	30	= 0,05

Результати дослідження показали, що всі досліджувані препарати пригнічували утворення проліферативної тканини в ділянці запалення.

Найактивнішим у цьому досліді був препарат “Піроксикам” — 50 %. Диклофенак виявив тенденцію до пригнічення процесу проліферації, пригнічуючи утворення грануляційної тканини на 18 %.

За зменшенням активності при пригніченні процесу проліферації препарати, що вивчалися, можна розташувати у наступний ряд: піроксикам < індометацин < глюкозамін < оксаглукамін < диклофенак.

За результатами вивчення антиальтеративної та антипроліферативної активності досліджуваних препаратів ми встановили, що індометацин не виявив антиальтеративної активності, але мав виражений антипроліферативний ефект, пригнічуючи утворення грануляційної тканини на 44 %.

Антиальтеративна активність диклофенаку — 52 %, але при цьому препарат виявив незначну тенденцію до пригнічення процесу проліферації (18 %).

Піроксикам інтенсивно пригнічував утворення грануляційної тканини (50 %), але зовсім не сприяв загоєнню ран.

Найбільше сприяв регенерації тканин оксаглукамін (96,8 %), виявляючи при цьому антипроліферативну активність (30 %).

Глюкозамін також був більш активним як при альтеративному, так і при проліферативному запаленні, проявляючи активність 73,2 та 33 % відповідно.

## Висновки

1. Аналіз результатів проведених досліджень показав, що найбільшу протизапальну активність у стадії альтерації виявили препарати "Глюкозамін", "Оксаглукамін", "Диклофенак". Таким чином, ці препарати можуть бути рекомендовані для застосування в клініці для терапії запальних захворювань з перевагою альтеративних процесів, зокрема міокардитів.

2. Препарати, які виявили найбільшу антипроліферативну активність (індометацин, піроксикам, глюкозамін), необхідно застосовувати при запальних захворюваннях суглобів з подальшими проліферативними процесами: остеоартрозах та артритах.

1. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
2. Дзяк Г.В. // Лікування та діагностика. — 1997. — № 3. — С. 1—4.
3. Доброходова Т.М. // Фельдшер и акушерка. — 1990. — № 9. — С. 37—42.
4. Насонов Е.Л., Лебедева О.В. // Новости фармации и медицины. — 1996. — № 1. — С. 3.
5. Нестероидные противовоспалительные препараты. // Клини. фармакология и терапия. — 1994. — № 3 (1).
6. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П. Лекарственная терапия воспалительного процесса. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
7. Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Ганжа И.М. и др. Фармакологическая регуляция воспаления. — К.: Здоров'я, 1987. — 144 с.

Надійшла до редакції 12.10.99.

*В.В.Николенко, С.М.Дроговоз, С.М.Осадченко,  
Л.М.Черепак, З.П.Омельяненко*

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СОВРЕМЕННЫХ НПВС ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЯВЛЕНИЙ АЛЬТЕРАЦИИ И ПРОЛИФЕРАЦИИ

Проведено сравнительное изучение информативных фармакологических показателей антиальтеративной и антипролиферативной активности в одинаковых условиях (на одних и тех же моделях воспаления с учетом выясненных хроноособенностей) современных и новых НПВС и экспериментальное обоснование выбора их в клинике для лечения воспалительных заболеваний, а также их взаимозаменяемости при воспалениях, сопровождающихся альтерацией и пролиферацией.

*V.V. Nykolenko, S.M. Drogovoz, S.M. Osadchenko,  
L.M. Cherepak, Z.P. Omelyanenko*

## THE SUBSTANTIATION OF A CHOICE MODERN NSAID FOR WANT OF INFLAMMATORY DISEASES WITH A DOMINANCE OF APPEARANCES ALTARATION AND PROLIFERATION

### SUMMARY

The purpose of our research was comparative study informative pharmacological of indexes antialterative and antiproliferative of activity in identical conditions (on the same models of an inflammation with allowance for clarified chronic specialities) modern and new NAfM and experimental substantiation of alternative of a choice them in clinic for treatment inflammatory of diseases, and also to solve the problem their interchangeabilities for want of inflammation accompanying alteration and proliferation.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ВИДІВ РОДУ ЗВІРОБІЙ (*HYPERICUM L.*)

Центральний ботанічний сад ім. М.М.Гришка НАН України

## ПОВІДОМЛЕННЯ VI

Секції *Olympia* (Spach) Nyman, *Campylopus* Boiss. та *Origanifolia* Stef.

Секції *Olympia* (Spach) Nyman, *Campylopus* Boiss. та *Origanifolia* Stef. становлять незалежну гілку еволюційного розвитку роду *Hypericum L.*, і їх вихідна секція *Olympia* походить від секції *Ascyreia* Choisy [10]. Секції є спеціалізованими, пристосованими до конкретних умов існування і нараховують відповідно два, один та чотири види. Життєва форма — трав'янисті багаторічники; листки невеликі; квітки зібрані у волотевидні або щитковидні суцвіття, до 5 см (*Olympia*) або до 2,5 см у діаметрі (*Campylopus*, *Origanifolia*); пелюсток та чашолистків по 5; пелюстки світло-жовті; плід — коробочка [11]. Види секції *Olympia* дуже декоративні. Місцезростання — гірські схили, альпійські та субальпійські луки (до 2700 м над рівнем моря), кам'янисті місця, гірські ліси. Загальне розповсюдження — Балкано-Малоазійське [10]. На території України у дикорослому стані не зустрічаються.

Результати вивчення біохімічного складу видів з секцій, що розглядаються, наведено у небагатьох роботах. Найбільш дослідженою можна вважати секцію *Olympia*. В тканинах обох видів, що належать до однієї секції (звіробій олімпійський — *Hypericum olympicum L.*, з багатолістий — *H. polyphyllum* Boiss. & Balansa), знайдено діантрони (гіперидин) [2], флавоноїди (флаванолі — лейкоціанідин, лейкодельфінідин, флаволи та флавонолі — аглікони кемпферол, кверцетин, мірицетин, глікозиди — гіперозид, рутин) [4], фенолкарбонові кислоти (кофейна, хлорогенова), дубильні речовини [2]. Відзначено, що кількісний вміст суми флавоноїдів у видів звіробою секції *Olympia* невеликий — 0,66 % (з олімпійський), 1,50 % (з багатолістий) [1], дубильних речовин — до 5,16 % (з олімпійський) [3]. У виду з секції *Origanifolia* з гірчаколистого наявні діантрони [4], флавоноїди (кверцетин та кверцитрин) і вітамін С [7]. В єдиного виду секції *Campylopus* з рогатого (*H. cerastoides* (Spach) N.Robson) показано наявність діантронів [4] і дубильних речовин із сумарним кількісним вмістом 8,35 % [3].

**Матеріали та методи.** Досліджували екстракти з надземної частини двох видів *Hypericum L.*, які належать до секції *Olympia* (Spach) Nyman, — з олімпійського (*H. olympicum L.*) та з багатолістого (*H. polyphyllum* Boiss. & Balansa), одного виду секції *Campylopus* Boiss. — з рогатого (*H. cerastoides* (Spach) N.Robson) та одного виду секції *Origanifolia* Stef. — з материнколистого (*H. origanifolium* Willd.), інтродукованих на дослідних ділянках Центрального ботанічного саду НАН України. Вивчено якісний склад похідних антрацену та флавоноїдів; визначено їх кількісний вміст. Більш докладні відомості про матеріали та методи дослідження наведено в повідомленні I.

**Результати та їх обговорення.** Результати досліджень наведено в табл. 1—4. Як свідчать дані, подані в табл. 1, наявність антраценподібних є характерною для всіх вивчених видів звіробою. При цьому виявлено діантрони (гіперидин, псевдогіперидин, протогіперидин, протопсевдогіперидин), а також похідні оксиметилантрахінонів — емодини (емодин, фран-

гулін) та відновлених форм антрахінонів — антрону та антранолу (емодинантрон та емодинантранол). Згідно з інтенсивністю плям на хроматограмах найбільший вміст діантронів відзначений у видів секції *Olympra*. Для всіх досліджених видів показаний високий вміст псевдогіперичину, який перевищує вміст гіперичину (для видів із секцій *Campylopus* та *Origanifolia* — значно). У видів секції *Olympra* виявлено також високий вміст протопсевдогіперичину, який майже збігається з таким псевдогіперичину і значно переважає за вмістом протогіперичин. Вміст емодинів та відновлених форм антрахінонів у досліджуваних видів у цілому невисокий. Таким чином, основу якісного складу антраценпохідних у видів з досліджених секцій становлять діантрони, особливо псевдогіперичин та протопсевдогіперичин. Відзначено, що якісний склад похідних антрацену не залежить від фази розвитку рослин звіробою (дані в табл.1 не наведено).

Показано (табл. 2), що склад флавоноїдів у досліджуваних видів дещо відрізняється. За даними табл. 2, всі види містять флавоноїдні аглікони кверцетин та мірицетин, глікозиди — рутин та гіперозид. У видів секції *Olympra* та з. рогатого (секція *Campylopus*) ідентифіковано аглікони кемпферол (його вміст порівняно невисокий). Слід зазначити, що вміст агліконів (особливо кверцетину) у видів із секцій, що розглядаються, невисокий. Дуже цікавою з точки зору еволюційної біохімії є поява в усіх видів з даних секцій аглікону мірицетину, який не було ідентифіковано в тканинах видів із секцій, розглянутих нами раніше (див. повідомлення I—V). Тобто можливо припустити, що поява цього аглікону у видів певної секції може вказувати на її більшу еволюційну розвиненість.

У всіх досліджених видів ідентифіковано глікозиди рутин та гіперозид, у більшості видів (крім з. олімпійського, секція *Olympra*) — також глікозиди кверцитрин та ізокверцитрин (табл. 2). Причини відсутності цих глікозидів у надземній частині з. олімпійського не з'ясовано. Можливо, це може бути пояснено специфікою метаболізму даного виду у зв'язку

Таблиця 1

Якісний склад антраценпохідних у деяких видів звіробою з секцій *Olympra*, *Campylopus* та *Origanifolia*

Вид (секція)	Антрахінони							
	діантрони				оксиметил-антрахінони		відновлені форми антрахінонів	
	Г*	ПсГ	ПрГ	ПрПсГ	емодин	франгулін	емодин-антрон	емодин-антранол
З.олімпійський ( <i>Olympra</i> )	+++*	+++	+	+++	+	+++	++	+
З.багатолистий ( <i>Olympra</i> )	++	+++	+	+++	+	++	++	+
З.рогатий ( <i>Campylopus</i> )	+	+++	+	++	++	++	++	+
З.материнколистий ( <i>Origanifolia</i> )	+	+++	++	++	++	++	+	+

\* Г — гіперичин, ПсГ — псевдогіперичин, ПрГ — протогіперичин, ПрПсГ — протопсевдогіперичин

\*\* у табл. 1 та 2 — відсутність речовини; + — наявність невеликої кількості речовини (згідно з інтенсивністю плями на хроматограмі); ++ — наявність середньої кількості речовини; +++ — наявність великої кількості речовини

Таблиця 2

Якісний склад флавоноїдів у деяких видів звіробою з секцій *Olympra*, *Campylopus* та *Origanifolia*

Вид (секція)	Флавоноїди						
	кемпферол	кверцетин	мірицетин	кверцитрин	гіперозид	ізокверцитрин	рутин
З.олімпійський ( <i>Olympra</i> )	+	+	++	—	+++	—	++
З.багатолистий ( <i>Olympra</i> )	+	+	++	++	+++	+	++
З.рогатий ( <i>Campylopus</i> )	++	++	+	++	+++	+	+++
З.материнколистий ( <i>Origanifolia</i> )	—	+	++	+++	+++	+++	++

з умовами місцезростання і є ознакою вторинної редукції, пов'язаної зі спеціалізацією. Для всіх досліджених видів відзначено високий вміст гіперозиду. Встановлено, що вид з материнколистий (секція *Origanifolia*) містить велику кількість флавоноїдних глікозидів і переважає інші види за вмістом кверцитрину та ізокверцитрину. Найвищий вміст рутину виявлено у з. рогатого (секція *Campulopus*). Встановлено, що всі види містять також інші флавоноїдні глікозиди, які відрізняються за хроматографічною рухомістю від ідентифікованих глікозидів. Їх кількість залежить від виду та фази розвитку рослин і є в цілому високою. Так, у фазу масового цвітіння максимальну кількість таких глікозидів виявлено у видів із секції *Olympra* — у з. олімпійського — 7, у багатolistого — 6, мінімальну — у виду з секції *Campulopus* — 4. До кінця вегетації кількість флавоноїдних глікозидів зростає (до 14 у з. олімпійського) (дані в табл. 2 не наведено).

Як свідчать одержані результати (табл. 3), кількісний вміст суми похідних антрахінону залежить від виду та фази розвитку рослин і є порівняно з іншими видами роду звіробій досить високим. Динаміка вмісту діантронів у досліджуваних видів, незалежно від секції, має вигляд одновіршинної кривої (парабола) з максимумом у фазу цвітіння. Найбільший вміст суми діантронів у перерахунку на гіперіцин виявлено у з. материнколистого (секція *Origanifolia*), трохи нижчий — у видів секції *Olympra*. Слід також зазначити, що порівняно з видами звіробою з інших секцій, що були досліджені нами раніше і містили діантрони (див. повідомлення IV—V), практично всі види звіробою, розглянуті в даній роботі, значно переважають розглянуті раніше види і секції за накопиченням діантронів (тільки вид з. рогатий з секції *Campulopus* за кількісним вмістом діантронів близький до деяких видів із секції *Hypericum*, див. повідомлення V).

Дані, подані в табл. 4, свідчать, що кількісний вміст суми флавоноїдів (у перерахунку на кверцетин) також має пряму залежність від виду та фази розвитку досліджуваних рослин. Для всіх видів, що вивчалися, динаміка вмісту суми флавоноїдів, як і діантронів, має вигляд параболи з максимумом у фазу цвітіння. Визначено, що найбільший вміст флавоноїдних сполук характерний для виду секції *Origanifolia* з. материнколистого. Показано, що в цілому вміст флавоноїдів у видів з розглянутих у роботі секцій малий, особливо у видів секції *Olympra*. Таким чином, багатий якісний склад флавоноїдів у видів з досліджених секцій не корелює з сумарним кількісним вмістом цих сполук. Порівнюючи одержані результати з відповідними даними, отриманими нами раніше для інших секцій звіробою (повідомлення I—V), можливо відзначити, що види секції *Olympra* мають найнижчий кількісний вміст флавоноїдних сполук серед усіх розглянутих нами секцій, а види з секцій *Campulopus* і *Origanifolia* за вмістом флавоноїдів близькі до видів із секцій *Inodora*, *Roscyna* та *Vupleuroides* і значно поступаються видам з інших секцій.

Отримані результати підтверджуються даними літератури щодо якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у видів з секцій, що вивчалися [1, 4—6]. Слід також зазначити, що у всіх досліджуваних видів (особливо — у видів з секції *Origanifolia*) достатньо високий вміст діантронів, який значно перевищує вміст діантронів у тканинах інших, широковідомих видів звіробою з секцій *Hypericum* та *Taeniocarpium* і близький до таких із секції *Adenosepalum* [2, 5]. Це дозволяє розглядати досліджені в даній роботі види як можливі потенційні джерела для отримання діантронів, що є сьогодні суттєво важливим, особливо у зв'язку з виявленням у діантронів протипухлинної та протиретровірусної дії [8, 9, 12, 13].

Таким чином, доведено, що в межах секцій, які вивчалися, якісний склад антраценпохідних ідентичний, якісний склад флавоноїдів — практично ідентичний. Якісний склад цих двох груп біологічно активних речовин близький і для всіх трьох секцій. Особливо цікавою уявляється поява аглікону мірицетину у представників усіх досліджених в роботі

Таблиця 3

Кількісний вміст суми діантронів (у перерахунку на гіперичин) у деяких видів звіробою з секцій *Olympra*, *Samylopus* та *Origanifolia*

Вид (секція)	Вміст суми діантронів залежно від фази розвитку, %				
	вегетативна фаза	бутонізація	цвітіння	плодоношення	кінець вегетації
З.олімпійський ( <i>Olympra</i> )	1,20±0,075	1,65±0,101	1,89±0,114	1,73±0,106	1,76±0,109
З.багатолистий ( <i>Olympra</i> )	1,05±0,066	1,68±0,099	1,76±0,106	1,52±0,094	1,49±0,091
З.рогатий ( <i>Samylopus</i> )	0,63±0,038	0,87±0,052	1,05±0,064	0,75±0,046	0,78±0,046
З.материнколистий ( <i>Origanifolia</i> )	1,66±0,104	2,09±0,129	2,24±0,137	1,93±0,117	1,45±0,090

Таблиця 4

Кількісний вміст суми флавоноїдів (у перерахунку на кверцетин) у деяких видів звіробою з секцій *Olympra*, *Samylopus* та *Origanifolia*

Вид (секція)	Вміст суми флавоноїдів залежно від фази розвитку, %				
	вегетативна фаза	бутонізація	цвітіння	плодоношення	кінець вегетації
З.олімпійський ( <i>Olympra</i> )	0,46±0,028	0,69±0,042	0,77±0,048	0,57±0,034	0,48±0,026
З.багатолистий ( <i>Olympra</i> )	1,48±0,090	1,57±0,098	1,64±0,101	1,52±0,094	1,40±0,085
З.рогатий ( <i>Samylopus</i> )	3,24±0,196	3,56±0,220	3,58±0,217	3,45±0,202	3,31±0,206
З.материнколистий ( <i>Origanifolia</i> )	3,79±0,225	4,08±0,249	4,15±0,261	3,85±0,234	3,68±0,232

секцій і відсутність кемпферолу у виду з секції *Origanifolia* з. материнколистого. Цей факт дозволяє припустити, що наявність аглікону мірицетину та, можливо, відсутність аглікону кемпферолу є прогресивною набутою еволюційною ознакою, яка вказує на розвиненість секції.

Слід також відзначити, що види звіробою, які належать до секцій *Origanifolia* та *Olympra*, відрізняються достатньо високим вмістом діантронів протягом усього вегетаційного періоду і можуть розглядатись як потенційні джерела їх отримання.

## Висновки

1. Вивчено якісний склад та кількісний вміст суми похідних антрацену та флавоноїдів у зразках чотирьох видів *Nuregicum* L. (з. олімпійський, з. багатолистий, секція *Olympra*; з. рогатий, секція *Samylopus*; з. материнколистий, секція *Origanifolia*).

2. У всіх досліджених видів ідентифіковано антраценпохідні (діантрони гіперичин, псевдогіперичин, протогіперичин, протопсевдогіперичин, а також емодин, франгулін, емодинантрон та емодинантранол) і флавоноїди (кверцетин, мірицетин, рутин та гіперозид). У видів секції *Olympra* та *Samylopus* виявлено кемпферол; у більшості досліджених видів (крім з. олімпійського, секція *Olympra*) — кверцитрин та ізокверцитрин. Для всіх видів відзначено високий вміст гіперозиду.

3. У всіх досліджених видів встановлено високий кількісний вміст суми діантронів і невеликий вміст суми флавоноїдів. Виявлено, що динаміка накопичення як суми діантронів, так і суми флавоноїдів у вегетаційний період має вигляд параболи з максимумом у фазу цвітіння. Відзначено найбільший кількісний вміст діантронів та флавоноїдів у з. материнколистого (секція *Origanifolia*).

4. Види з секцій *Olympra* та *Origanifolia* можуть розглядатись як потенційні джерела для отримання діантронів протягом усього вегетаційного періоду.

1. Алюкина Л.С. // Тр. Ин-та ботаники АН Каз. ССР. — 1970. — Т.28. — С.161—169.
2. Китанов Г.М. Сравнительное фитохимическое изучение видов рода *Hypericum* L., произрастающих в Болгарии: Автореф. дисс. ... канд. фармац. наук. — Л., 1981. — 21 с.
3. Китанов Г.М. // Фармация (София). — 1987. — Т.37, № 3. — С. 24—29.
4. Китанов Г.М., Блинова К.Ф. // Химия природ. соединений. — 1987. — Вып.2. — С. 185—203.
5. Маковецкая Е.Ю. // Особенности акклиматизации многолетних интродуцентов, накапливающих биологически активные вещества. — Краснодар, 1995. — С. 146—149.
6. Маковецкая О.Ю., Марковський А.Л., Лебеда А.П. // Фармац. журн. — 1993. — № 4. — С. 70—75.
7. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Рагноіасеае — Тумеласеае. — Л.: Наука, 1985. — 336 с.
8. Eshraghi A.A., Castro D.J., Paiva M.B. et al. // J. Clin. Laser Med. Surg. — 1997. — Vol.15, № 1. — P.15—21.
9. Fox F.E., Niu Z., Tobia A. et al. // J. Invest. Dermatol. — 1998. — Vol. 111, № 2. — P. 327—332.
10. Robson N.K.B. // Bull. Brit. Mus. (Nat. History), Botany. — 1977. — Vol.5, № 6. — P. 293—355.
11. Robson N.K.B. // Ibid. — 1981. — Vol.8, № 2. — P.55—226.
12. Ugwu F., Vandenbogaerde A.L., Merlevede W.J. et al. // Anticancer Res. — 1998. — Vol.18, № 2A. — P. 1181—1184.
13. Vlietinck A.J., De Bruyne T., Apers S. et al. // Planta Med. — 1998. — Vol.64, № 2. — P.97—109.

Надійшла до редакції 15.12.98.

*Е.Ю.Маковецкая*

#### ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ВИДОВ РОДА ЗВЕРОБОЙ (*HYPERICUM* L.)

Сообщение VI

*Секции Olympia (Spach) Nyman, Campylopus Boiss. и Origanifolia Stef.*

Определен качественный состав и количественное содержание производных антрахинона и флавоноидов у четырех видов *Hypericum* L. (*H. olympicum* L., *H. polyphyllum* Boiss. & Balansa, секция *Olympia (Spach) Nyman*; *H. cerastoides (Spach) N.Robson*, секция *Campylopus Boiss.*, *H. origanifolium* Willd., секция *Origanifolia Stef.*).

У всех видов идентифицированы гиперичин, псевдогиперичин, протогиперичин, протопсевдогиперичин, эмодин, франгулин, эмодинантрон, эмодинантранол, кверцетин, миридетин, гиперозид и рутин. У видов секции *Olympia* и *Campylopus* выявлен кемпферол; у большинства видов (кроме *H. olympicum*, секция *Olympia*) — кверцитрин и изокверцитрин. Для всех видов отмечено высокое содержание гиперозида.

Показано, что динамика содержания как суммы диантронов, так и суммы флавоноидов у исследованных видов имеет вид параболы с максимумом в фазу цветения.

Установлено высокое количественное содержание диантронов и малое — флавоноидов у всех исследованных видов (максимальное — у *H. origanifolium*, секция *Origanifolia*).

*О.Ю.Маковецкая*

#### RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF *HYPERICUM* L. SPECIES

Report VI

*Sections Olympia (Spach) Nyman, Campylopus Boiss. and Origanifolia Stef.*

#### SUMMARY

Qualitative contents and quantitative contents of anthraquinone derivatives and flavonoids in four *Hypericum* L. species — *H. olympicum* L., *H. polyphyllum* Boiss. & Balansa (*Olympia (Spach) Nyman*), *H. cerastoides (Spach) N.Robson (Campylopus Boiss.)*, *H. origanifolium* Willd. (*Origanifolia Stef.*) have been determined.

The availability of hypericin, pseudohypericin, protohypericin, protopseudohypericin, emodin, frangulin, emodinanthrone, emodinanthranol, quercetin, myricetin, hyperoside and rutin in all investigated species is revealed. Kaempferol are found in species from *Olympia* and *Campylopus* sections; quercitrin and isoquercitrin — in all species except *H. olympicum (Olympia)*.

It is established that dynamics of dianthrones and flavonoids sum contents in investigated species has a type of parabola with a maximum in a phase of flowering. The greatest contents both sum of dianthrones, and sum of flavonoids in species of section *Origanifolia* is revealed.

УДК 616.12.-009-02:616.379-008.64

*Д.В.КИРІЄНКО, лікар*

### **ПРОЛОНГОВАНИЙ ЕФЕКТ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ (ЕСПА-ЛІПОНУ) ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ АВТОНОМНОЇ НЕЙРОПАТІЇ СЕРЦЯ**

*Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня*

Діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС) — тяжке ускладнення цукрового діабету, пов'язане з низкою біохімічних і метаболічних зрушень та розладом вегетативної регуляції серцево-судинної системи. Вона характеризується постійним серцебиттям, яке становить 86—100 уд/хв у спокої, не змінюється при різних фізіологічних станах і в тяжких випадках може сягати 130 серцевих скорочень у хвилину (уд/хв). Другою важливою ознакою цього ускладнення є постуральна гіпотонія. Проявом ДАНС вважають також “німі” інфаркти міокарда і синдром “раптової” смерті.

На сьогодні ця проблема за значимістю для клінічної ендокринології та інтенсивністю розробки виходить на перший план. Такий стан зумовлений, по-перше, наявністю простих неінвазивних методів діагностики, а, по-друге, — тяжким перебігом самого ускладнення. Різка втрата працездатності, атипів форми коронарної патології, відсутність ефективної стратегії в лікуванні та висока смертність привертають увагу лікарів до цієї недуги. За даними різних авторів смертність від ЦД, ускладненого ДАНС, становить від 19 до 53 % [13].

Патогенез ДАНС розглядають у контексті загальних уявлень про розвиток полінейропатії. Порушення фізіологічного гомеостазу спричиняється низкою метаболічних зрушень, які виникають внаслідок хронічної гіперглікемії [12]. На сьогодні в розвитку механізмів невральних ускладнень відомо кілька напрямків.

Високий рівень глюкози у крові приводить до активації поліолового шляху її обміну, накопичення сорбітолу та зниження активності міоїнозитола. Ці зміни спричиняють порушення метаболізму окису азоту в ендотелії судин та симпатичних гангліях.

Неферментативне глікозилювання білків, у т.ч. і мієліну, порушує провідність нервових імпульсів. У плані порушення функціональної активності нервів розглядають і зменшення неврального фактора росту.

Велике значення надається аутоімунним механізмам. Знайдено комплексні антибіотики до структур нервової тканини, декарбоксілази глютамінової кислоти (анти — GAD), фосфоліпідів, гангліозидів [1, 9, 13].

В останні роки на перший план в розумінні патогенезу нейропатій виходить концепція “оксидативного стресу” [11]. Зменшення кровотоку в нервах та внутрішньоневральні мікросудинні зрушення приводять до гіпоксії і утворення вільних кисневих радикалів. Негативну роль відіграє порушений метаболізм W-6 жирних кислот, у т.ч. гамма-ліноленової кислоти [1, 8, 10].

На порушення внутрішнього гомеостазу реагує вегетативна нервова система, роль якої давно сформульована як адаптаційно-трофічна. Включаються надсегментарні її структури (лімбако-ретикулярний комплекс)

та сегментарні (знаходяться у стовбурі спинного мозку та головному мозку). Залежно від глибини метаболічних уражень виникає баланс/дисбаланс центральних та периферійних вегетативних структур [3].

Лікування ДАНС складне, не розроблене і малоефективне. Поява похідних альфа-ліпоевої кислоти вселила оптимізм у перспективу. Дві програми щодо вивчення альфа-ліпоевої кислоти (ALADIN і Decan) та вітчизняний досвід застосування цієї кислоти показали її високу ефективність як при дистальній, так і при вісцеральній нейропатії [2, 5—7, 13, 14]. Розширились уявлення про неї як про зв'язувач вільних радикалів [2, 14, 15]. Але на сьогодні нема досвіду пролонгованого використання препаратів альфа-ліпоевої кислоти (еспа-ліпону), об'єктивного обґрунтування продовженого лікування.

У даній роботі ми поставили собі за мету оцінити вплив еспа-ліпону на перебіг ДАНС протягом 12 місяців лікування у вигляді монотерапії. Терапевтичну ефективність оцінювали у відкритому дослідженні без плацебо-контролю.

### Матеріали та методи

Хворих для дослідження відбирали за нижченаведеними критеріями.

В основну групу для дослідження було включено пацієнтів:

— у яких після попереднього курсу вживання препарату “Еспа-ліпон” (серпень-грудень 1997 р.) було отримано добрі та задовільні результати і не виявилось токсичних та алергічних реакцій на препарат;

— у яких за період попереднього лікування не з'явилося нових супутніх захворювань внутрішніх органів;

— за відсутності кетозу, тяжких ускладнень ЦД з боку печінки та нирок, декомпенсації серцево-судинної системи, супутньої патології нервової системи недиабетичного генезу.

Клінічна характеристика хворих на ЦД з ДАНС: кількість хворих — 21, стать, ч/ж — 10:11, вік — 44,9 ± 1,8, ІМТ, кг/м<sup>2</sup> — 25,8 ± 1,2, тривалість діабету, роки — 18,4 ± 2,3, креатинін, ммоль/л — 0,73 ± 0,06, ІЗД: ІНД — 19:2, артеріальний тиск: СТ/ДТ (мм рт. ст. — 136/92), діабетична ретинопатія — 19, діабетична нефропатія — 13.

У 9-ти з 21-го хворого (42,8 %) було помірне підвищення артеріального тиску до 140 — 150 мм рт.ст./85 — 95 мм рт. ст., 2 пацієнти мали жовчнокам'яну хворобу, а ще 2 — хронічний пієлонефрит у стані ремісії. У всіх пацієнтів спостерігалися порушення різних видів чутливості.

Серед вісцеральних ускладнень цукрового діабету в 38,1 % хворих (8 пацієнтів) спостерігалось порушення потенції, в 23,8 % (5 пацієнтів) — ентеропатія, а в трьох випадках мала місце невропатія сечового міхура.

Методика пролонгованого прийому препарату “Еспа-ліпон” включала два етапи. На першому етапі, який проходив у 1997 р., препарат призначали спочатку внутрішньовенно, краплинно в дозі 600 мг на 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (курс лікування — 20 інфузій), а потім перорально одноразово 600 мг/добу протягом 4-х тижнів. На другому етапі частина хворих з основної групи продовжувала вживати препарат в дозі 600 мг/добу внутрішньо протягом 10 міс.

Оцінку ефективності лікування проводили кожних три місяці. Вона включала загальний аналіз крові, сечі, визначення креатиніну, холестерину, тригліцеридів, рівня глікемії, зміну кардіоваскулярних тестів та варіаційної пульсометрії.

### Результати та їх обговорення

Протягом усього курсу лікування спостерігався нормальний або майже нормальний рівень глікемії. Коливання глікемії натще було в ме-

жах 8—11 ммоль/л, глюкозурії — 10—20 г/л. Під час лікування дозу інсуліну на короткий час зменшували у зв'язку з виникненням короткотривалої гіпоглікемії, але сумарно за рік дозу інсуліну жодному з пацієнтів суттєво зменшити не вдалося.

Прийом препарату за весь період лікування не викликав у хворих погіршення загального стану та функцій життєво важливих органів (за загальними аналізами крові та сечі, біохімічними показниками). Рівень креатиніну збільшився за період лікування з  $73,4 \pm 6,5$  до  $84,7 \pm 5,8$  мкмоль/л, або на 15,4 %, що є статистично недостовірним.

Показники ліпідного обміну мали позитивні зрушення протягом усього періоду лікування. Так, рівень холестерину зменшився з 5,72 до 5,29 ммоль/л на 7,5 %, а тригліцериди відповідно зменшились з 1,62 до 1,45 ммоль/л на 10,5 %. Якщо зважити на те, що більш значних позитивних зрушень у ліпідах було досягнуто на першому етапі лікування, то результати, одержані через рік, вказують на те, що еспа-ліпон має в своєму механізмі дії значний гіполіпідемічний ефект.

Динаміка артеріального тиску вказує на цікаву тенденцію: спостерігається зниження систолічного тиску з 136,2 до 132,7 мм рт.ст., а діастолічний — дещо збільшується — з 92,3 до 93,8 мм рт.ст.

У перші 6 місяців пролонгованого курсу вживання препарату продовжувалась нормалізація проявів периферійної нейропатії (рис. 1). У хворих значно зменшились відчуття болю й оніміння в ногах, зменшились судоми в м'язах. Особливо різко зменшувалось відчуття холоду в ногах та їх замерзання. У значній кількості пацієнтів з'явилось відчуття "жару" і тепла в ногах.

За рік лікування еспа-ліпоном у хворих відчутно зменшились прояви вісцеральної нейропатії (за їх суб'єктивними оцінками) (рис. 2). Нейропатія сечового міхура перестала турбувати одного хворого, прояви ентеропатії стабілізувалися у 3-х з 5-ти хворих, а потенція поліпшилась у 4-х хворих.

Динаміка змін кардіоваскулярних рефлексів вказує на поліпшення вагусної регуляції серцево-судинної діяльності. Так, показник тесту на глибоке дихання достовірно змінювався у позитивний бік протягом року, особливо в перші 6 міс.: з 13,1 до 22,3 уд/хв через 3 міс. та до 19,7 уд/хв через 6 міс. ( $P < 0,05$ ).

У подальшому його коливання було в межах 17—18 уд/хв, що вказує на стабілізацію вагусної активності.

Коефіцієнт тесту Вальсальви тісно пов'язаний з тестом на глибоке дихання фізіологічною суттю, бо також проводиться на напруженні дихальної системи. Напрямок змін цього дослідження повторює закономірності попереднього: в перші 3 міс. коефіцієнт збільшився з 1,20 до 1,32 ( $P < 0,05$ ),

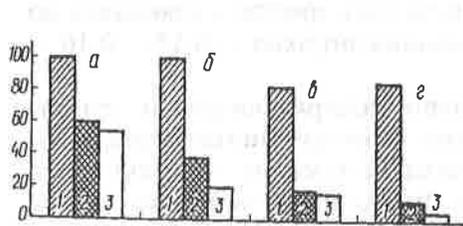


Рис. 1. Динаміка клінічних ознак діабетичної дистальної нейропатії під впливом пролонгованого прийому еспа-ліпону (600 мг/добу — 12 міс.):

а — біль, б — парестезія, в — судоми, г — холод в ногах; 1 — до лікування, 2 — через 6 міс. лікування, 3 — через 12 міс. лікування

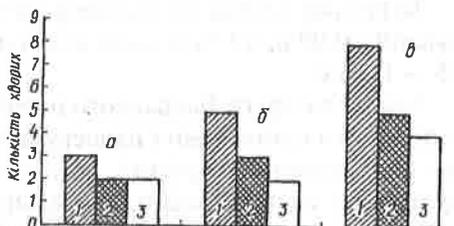


Рис. 2. Пролонгований вплив еспа-ліпону на прояви вісцеральної нейропатії (600 мг/добу — 12 міс.):

а — нейропатія сечового міхура, б — ентеропатія, в — порушення потенції; 1 — до лікування, 2 — через 6 міс. лікування, 3 — через 12 міс. лікування

а через 6 міс. становив 1,24. На наступних етапах лікування коефіцієнт Вальсальви утримувався в межах 1,21. Зваживши на такі результати зазначених тестів, можна припустити, що еспа-ліпон стимулює вільнорадикальне окислення в легенях, за рахунок чого підвищується функціональна активність дихальної системи, а разом з тим і поліпшується регуляція серцевого ритму [4].

Важливою є динаміка інших трьох тестів (індекс 30:15, ортопроба, тест з кистьовим динамометром), які пов'язані із зміною положення тіла і вказують на стан надсегментарних структур головного мозку.

Індекс 30:15 поліпшується на всіх етапах контролю (через 3, 6, 9, 12 міс.), що становить до лікування 1,02, а після — 1,08 — 1,09 — 1,12 — 1,11. Порівняно з показником до лікування на всіх етапах обстеження зміни індексу були достовірні ( $P < 0,05$ ).

Еволюція ортостатичного тесту і тесту з динамометром показана на рис. 3. Як видно з графіка, ортотест протягом усього періоду фармакологічної корекції поліпшувався, що означає, з одного боку,

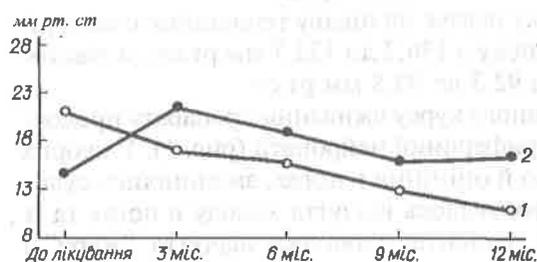


Рис. 3. Динаміка артеріального тиску на пролонгований прийом еспа-ліпону (600 мг/добу — 12 міс.): 1 — ортостатичний тест (норма —  $\leq 10$  мм рт. ст.), 2 — тест з кистьовим динамометром (норма —  $\geq 16$  мм рт. ст.)

зменшення впливу симпатичної нервової системи на вегетативний тонус, а з другого, — вказує на зниження напруги в центральних зонах нервової системи.

Як відомо, показник варіаційної пульсометрії  $M\sigma$  (мода) показує активність синусового вузла,  $\Delta x$  (варіаційна розбіжність) — вплив парасимпатичного відділу вегетативної нерво-

вої системи на серцеву діяльність, а ІН (індекс напруги) вказує на ступінь централізації управління серцевого ритму. Нормотонією прийнято вважати  $M\sigma$  в межах 0,7—0,9 с, ваготонією — в межах 0,9—1,2 с, симпатикотонією — в межах 0,5—0,7 с, а варіаційні розбіжності ( $\Delta x$ ) при цьому знаходяться відповідно в межах 0,15—0,40 с; більше 0,40 с, менше 0,15 с.

Зміни варіаційної пульсометрії у перші 6 міс. лікування вказують на нормотонічну спрямованість серцевого ритму.

Активність синусового вузла ( $M\sigma$ ) значно зменшується під впливом еспа-ліпону, що в цифровому вираженні становить до лікування 0,68 і змінюється відповідно до етапів дослідження: 0,70 — 0,74 — 0,71 — 0,73 с.

Вагусний вплив на серцеву діяльність ( $\Delta x$ ) зростає і становить до лікування 0,09 с, а потім відповідно до етапів контролю — 0,12 — 0,16 — 0,15 — 0,15 с.

Індекс напруги Баєвського інтегрально віддзеркалює рівень централізації, тобто напруження надсегментарних структур: гіпоталамуса, таламуса, ретикулярної формації, риненцефальної структури, через які також регулюється серцево-судинна діяльність. Індекс напруги в нормі становить 68—150 ум. од. При цукровому діабеті з ДАНС його рівень збільшується і становить до лікування  $640,9 \pm 51,7$  ум.од. Під впливом еспа-ліпону його значення зменшується до  $410,8 \pm 31,2$  ум. од. наприкінці року ( $P < 0,05$ ). Тобто альфа-ліпоєва кислота при довготривалому вживанні здатна зменшувати напруження надсегментарних структур, а отже, і централізацію в управлінні серцевою діяльністю.

## Висновки

1. Встановлено, що препарат “Еспа-ліпон” має виражений терапевтичний вплив в лікуванні дистальної та вісцеральної нейропатії.

2. Препарат ефективний у хворих з ДАНС при пролонгованому прийомі і має ваготропний ефект в дозі 600 мг/добу.

3. Переносимість препарату хворими протягом усього курсу лікування (12 міс.) добра. Максимальна терапевтична ефективність препарату виявляється на п'ятому — шостому місяцях лікування.

4. Пролонгований прийом еспа-ліпону чинить стабільний гальмуючий вплив на надсегментарний ланцюг патогенезу ДАНС.

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. — К.: Здоров'я, 1999. — 320 с.
2. Кириченко Д.В., Боднар П.М., Щербак О.В. // Ліки — 1998. — № 2. — С. 19—24.
3. Храмов Ю.А., Вебер В.Р. Вегетативное обеспечение и гемодинамика при гипертонической болезни. — Новосибирск: Наука, 1985. — 128 с.
4. Яковлева О.А. // Избранные лекции по терапии. — Винница, 1996. — С. 179—187.
5. Bahlo E., Jäger H. Die diabetische Polyneuropathie und ihre Folgeschäden. — Gräfenberg, 1997. — 56 s.
6. Boulton A.J.M. Diabetic Neuropathy. — Exeter: Marius Press, 1997. — 207 p.
7. Cameron N.E., Cotter M.A., Horrobin D.H. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 390—399.
8. Giugliano D., Ceriello A. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 257—267.
9. Pfützner A., Seydlitz F., Ambrosch A. et al. // Diabet. Nutr. Metab. — 1994. — Vol. 7. — P. 3—9.
10. Packer L., Witt E., Tritschler H.J. // Free radical biology and medicine. — 1995. — Vol. 19, № 2. — P. 227—250.
11. Paolisso G., Giugliano D. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 357—363.
12. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. // Ibid. — P. 1377—1384.
13. Ziegler D. // Diabetes Metabolism Reviews. — 1994. — Vol. 10. — P. 339—383.
14. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.
15. Ziegler D., Schartz H., Conrad F. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 369—373.

Надійшла до редакції 25.10.99.

*Д.В.Кириченко*

### ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ (ЕСПА-ЛИПОНА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ СЕРДЦА

Еспа-ліпон являється ефективним препаратом в ліченні діабетическої дистальної і вісцеральної нейропатії. Найбільш ефективна схема лічення: начало терапії с внутривенного капельного введения 600 мг препарата (на курс 20 инфузий) и как продолжение ее — прием еспа-ліпона в дозе 600 мг/сутки на протяжении 5—6 месяцев.

*D.V.Kyryienko*

### THE PROLONGATED EFFECT OF THE $\alpha$ -LIPOIC ACID (ESPA-LIPON) IN TREATMENT OF DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

#### SUMMARY

The medicine called “Espa-lipon” is an effective treatment of diabetic distal and visceral neuropathia. The most effective scheme of treatment is the beginning of intravenous injection of a 600 mg dosage medicine (20 infusions per course) and the continuation of taking the Espa-lipon in the dosage of 600 mg per day in the course of 5—6 months.

УДК 615.276-015.11.074

*Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, академік АН ВШУ, О.В.КЛЕНІНА, аспірант*

### **КВАНТОВО-ХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ САЛІЦИЛАТІВ**

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

Дотепер нагромаджено величезний емпіричний матеріал щодо синтезу біологічно активних речовин. Стратегія синтезу базується на апріорній, добутій дослідним шляхом інформації щодо класу речовин органічної природи та їх впливу на процеси, які мають місце при патологічних змінах у живому організмі. Ерліх, наприклад, використовував з цією метою метод “проб і помилок”. У зв’язку з застосуванням квантової механіки в розрахунку електронно-просторової структури частинок складної будови накреслилась тенденція переходу до науково обґрунтованих методологій вирішення проблеми. Щоб під процес синтезу підвести теоретичний фундамент, робляться спроби пов’язати біологічну активність цих речовин з їх геометрією, наявністю тих або інших функціональних груп, зарядами, локалізованими на атомах, конформацією молекул, енергіями граничних молекулярних орбіталей [4]. Багатообіцяючими є спроби пояснити на молекулярному рівні процеси, що проходять у живому організмі, та механізм дії медичних препаратів.

Метою даного повідомлення є встановлення кореляції між електронно-просторовою структурою саліцилатів та їх протизапальною дією, а також механізму пригнічення запального процесу.

**Методика дослідження.** Об’єктами дослідження були саліцилати: саліцилова та ацетилсаліцилова кислоти, саліцилат та пара-аміносаліцилат натрію.

Дослідження зв’язку “структура—дія” саліцилатів у першому наближенні здійснювалося на рівні встановлення факту залежності антифлогістичної активності речовин даної групи від електронно-просторової структури їх молекул, а також виявлення основних закономірностей такої залежності. При цьому ми виходили з того, що фармакологічна активність досліджуваних речовин безпосередньо пов’язана з рядом їх молекулярних параметрів, а саме: розподілом електронної густини та значеннями енергій вищої зайнятої і нижчої вакантної молекулярних орбіталей (ВЗМО і НВМО), що визначають реакційну здатність молекул, конформацією молекулярної ланки, гідрофільно-гідрофобним балансом молекул, кількісним критерієм якого є величина дипольного моменту, а також молекулярними енергетичними параметрами. Аналізуючи одержані значення наведених параметрів для певного класу сполук, можна з певною достовірністю встановити основні закономірності їх зв’язку з біологічною активністю речовин.

Розрахунок параметрів електронно-просторової структури молекул саліцилатів проводили в рамках наближення лінійної комбінації молекулярних орбіталей з самоузгодженням розв’язків у варіанті напівемпіричного методу Модифікованого нехтування диференціальним перекриванням (MNDO) [5]. Процедура розрахунку було здійснено на персональному комп’ютері типу PENTIUM за допомогою пакета програм MOPAC, версія 6.0 [3].

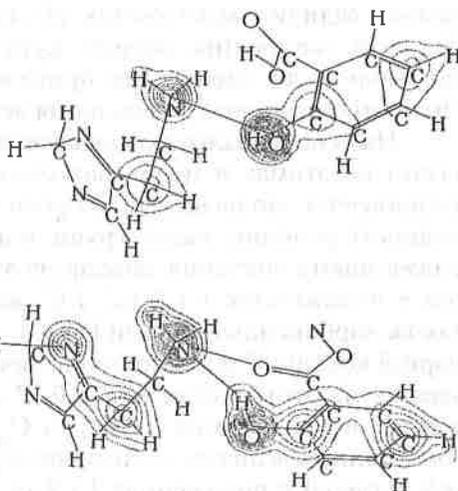
Як кількісний параметр для оцінки фармакологічної активності саліцилатів було взято величини  $ED_{50}$  (мг/кг), визначені на моделі карагені-нового набряку лапи кролів [1].

Як відомо, у процесі протизапальної дії нестероїдних протизапальних засобів взагалі і саліцилатів зокрема (вплив на реактивність організму, нейро-ендокринну регуляцію, імунні реакції, проникність клітинних мембран тощо), значну роль поряд з іншими відіграють біохімічні механізми дії цих речовин на клітинному та субклітинному рівнях. У даній роботі робиться спроба довести наявність та кількісно обґрунтувати антагонізм між саліцилатами та ендogenousними біологічно активними речовинами — медіаторами запалення, зокрема гістаміном та серотоніном. Вплив саліцилатів на процеси утворення та метаболізму простагландинів не розглядався у зв'язку з багатоступеневою схемою перебігу цих процесів, а також складною будовою простагландинів.

Запропонована схема протизапальної дії саліцилатів у випадку гістаміну полягала у зв'язуванні останнього саліцилатами з утворенням адуктів різної будови за рахунок донорно-акцепторної взаємодії за місцем аміногрупи гістаміну та гідроксильної і карбоксильної груп саліцилатів і була розглянута на прикладі саліцилової кислоти. Будову двох можливих адуктів, утворених внаслідок такої взаємодії, а також розподіл електронної густини в молекулах таких адуктів зображено на рис.

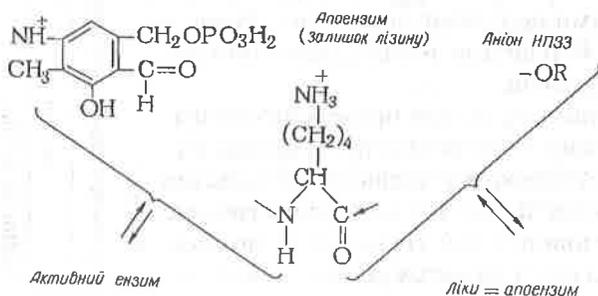
Було також здійснено аналіз здатності саліцилатів пригнічувати утворення гістаміну, в основі якої згідно із схемою, запропонованою M.W. Whitehouse [6], лежать процеси конкурентної взаємодії протизапального засобу та коензиму гістидиндекарбоксилази за аміногрупи лізину, що є рецептором апоферменту цього ензиму. Загальну схему такої взаємодії наведено нижче. Механізм цього процесу розглянуто на прикладі саліцилату натрію та ацетилсаліцилової кислоти.

Механізм дії саліцилатів на інший біогенний амін — серотонін було досліджено на прикладі саліцилової та ацетилсаліцилової кислот, виходячи з припущення, що молекули серотоніну можуть зв'язуватися молекулами саліцилатів шляхом утворення донорно-акцепторного зв'язку між аміногрупою серотоніну та карбоксильною групою саліцилатів [2].



Молекулярна будова адуктів, утворених гістаміном та саліциловою кислотою, із зображенням розподілу електронної густини

Схема механізму пригнічення саліцилатами процесу утворення гістаміну



## Результати та їх обговорення

При дослідженні протизапальної активності саліцилатів у першому наближенні було виявлено основні закономірності зв'язку антифлогістичної активності з геометричними та енергетичними параметрами їх молекул. Результати розрахунку параметрів молекулярної будови саліцилатів та величини їх антифлогістичної активності (значення  $ED_{50}$ ) наведено в табл. 1.

Аналіз одержаних результатів дозволяє встановити, що серед параметрів геометричної будови молекул досліджуваних речовин найбільш чітка кореляція між величиною параметра та антифлогістичною активністю спостерігається для міжатомних відстаней  $d_{C=O}$  та  $d_{C_1-C_2}$ , а також для валентного кута  $\angle C_1-C_2-O$ , що характеризує просторове розміщення гідроксильної групи. Для кількісної характеристики таких залежностей було розраховано коефіцієнти парної кореляції  $R$ . Для залежностей  $ED_{50} = f(d_{C=O})$ ,  $ED_{50} = f(d_{C_1-C_2})$  та  $ED_{50} = f(\angle C_1-C_2-O)$  він становить відповідно 0,96, 0,92 та -0,73. Одержані результати дозволяють стверджувати, що збільшення величин міжатомних відстаней  $d_{C=O}$  та  $d_{C_1-C_2}$  та зменшення значень кута  $\angle C_1-C_2-O$  призводить до зменшення протизапальної активності саліцилатів (збільшення величин  $ED_{50}$ ).

На основі аналізу розподілу електронної густини на атомах в молекулах саліцилатів було встановлено, що на величину протизапальної активності речовин даної групи найсуттєвіший вплив мають значення зарядів на атомах вуглецю в положеннях 1 і 2 ( $C_1$  і  $C_2$  відповідно), а також карбоксильної групи ( $C_{\text{карб.}}$ ). Коефіцієнти парної кореляції залежностей величини  $ED_{50}$  від зарядів на атомах становлять 0,47, 0,68 та 0,61 відповідно для атомів  $C_1$ ,  $C_2$  та  $C_{\text{карб.}}$ . Отже, із збільшенням величин негативних зарядів на атомах вуглецю в положеннях 1 і 2 та карбоксильної групи антифлогістична активність саліцилатів зменшується (зростають значення  $ED_{50}$ ). Такий розподіл електронної густини в молекулах саліцилатів та досліджена кореляція протизапальної активності з ефективними зарядами на певних атомах свідчать про те, що зменшення реакційної здатності молекул даної групи речовин за місцем атомів  $C_1$ ,  $C_2$  та  $C_{\text{карб.}}$  при взаємодії з електрофільними центрами молекули субстрату приводять до збільшення антифлогістичної активності саліцилатів.

Таким чином, на основі проведених розрахунків параметрів електронно-просторової будови молекул саліцилатів у першому наближенні можна стверджувати, що між антифлогістичною активністю речовин даної групи та їх молекулярною структурою простежується певна за-

Таблиця 1

Параметри електронно-просторової структури саліцилатів

Препарат	Заряд $C_1^*$	Заряд $C_2$	Заряд $C_{\text{карб.}}$	Заряд $O_{\text{гир}}$	$d_{C=O}$ , Å	$d_{C_1-C_2}$ , Å	$\angle C_{\text{карб.}}-C_1-C_2$ , градус	$\angle C_1-C_2-O_3$ , градус	$E_{\text{в'яз.}}$ , eV	$E_{\text{н'яз.}}$ , eV	мк, Db	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг
Саліцилат натрію	-0,3475	-0,2028	-0,2334	-0,3002	1,2405	1,4091	120,775	125,374	-6,2986	0,4695	4,572	60,0
Саліцилова кислота	-0,2141	0,1634	0,3651	-0,2520	1,3386	1,4142	117,029	118,748	-9,4665	-0,5852	2,221	87,5
Ацетилсаліцилова кислота	-0,1615	0,2735	0,4857	-0,1555	1,3398	1,4198	117,199	118,597	-8,1750	-1,3727	0,605	167,0
п-Аміносаліцилат натрію	-0,2028	0,3013	0,4905	-0,3009	3,4328	1,4249	115,775	120,489	-6,1257	0,5973	2,757	400,0

\* Нумерація атомів у бензольному кільці молекул саліцилатів починається з атома вуглецю, з'єданого з карбоксильною групою. Відповідно  $C_2$  — атом вуглецю бензольного кільця, з'єданий з гідроксильною групою.

лежність, що особливо стосується деяких параметрів геометричної будови їх молекул та ефективних зарядів на певних атомах. Було знайдено основні закономірності відповідних залежностей.

Для гістаміну, що є біогенним аміном, розраховано параметри молекулярної електронно-просторової структури. Знайдені значення ефективного заряду на атомі азоту ( $-0,354$ ), енергій вищої зайнятої та нижчої вакантної молекулярних орбіталей ( $-8,444$  та  $0,378$  eV відповідно), а також ширини забороненої зони ( $8,066$  eV) дали можливість встановити, що гістамін є сильним відновним та нуклеофільним агентом за місцем атома азоту аміногрупи.

Для адуктів (рис.), які можуть утворюватися при зв'язуванні гістаміну саліциловою кислотою, було здійснено квантово-хімічний розрахунок параметрів електронно-просторової структури. Аналіз молекулярних енергетичних параметрів адуктів, значення яких наведено в табл. 2, дає підставу стверджувати, що утворення таких комплексів з точки зору термодинаміки не вигідне, оскільки суми відповідних енергетичних параметрів ізольованих молекул гістаміну та саліцилової кислоти є значно нижчими порівняно з такими ж параметрами, одержаними для адуктів. Отже, антифлогістична дія саліцилатів не може бути пов'язана з їх здатністю зв'язувати гістамін.

Таблиця 2

*Молекулярні енергетичні параметри адуктів, утворених гістаміном та саліциловою кислотою*

Об'єкт дослідження	Загальна енергія, ккал/моль	Енергія зв'язків, ккал/моль	Електронна енергія, ккал/моль	Теплота утворення, ккал/моль
Адукт I	-76650,60	-3402,96	-452310,08	-53,07
Адукт II	-76658,64	-3411,00	-446290,31	-61,11
Гістамін	-50258,75	-2618,69	-270314,09	0,99
Саліцилова кислота	-62610,81	-4844,61	-223246,67	-3183,34
Сума відповідних параметрів ізольованих молекул гістаміну та саліцилової кислоти	-112869,56	-7463,30	-493560,76	-3182,35

Розглядаючи процеси пригнічення утворення гістаміну саліцилатами (на прикладі саліцилату натрію та ацетилсаліцилової кислоти), ми досліджували процеси конкурентної взаємодії останніх та коензиму гістидиндекарбоксилази за лізин — рецептор цього ензиму. Кількісно опис таких процесів полягав у розрахунку молекулярних енергетичних параметрів вихідних речовин, а також сполук, що утворюються внаслідок вищезазначених процесів. Результати розрахунків наведено в табл. 3.

Зіставлення одержаних значень загальної енергії зв'язків для продуктів конкуруючих реакцій — комплексів коензиму гістидиндекарбо-

Таблиця 3

*Молекулярні енергетичні параметри коензиму гістидиндекарбоксилази, апоензиму, аніонів саліцилатів, а також комплексів, утворених внаслідок їх конкурентної взаємодії*

Об'єкт дослідження	Загальна енергія, ккал/моль	Енергія зв'язків, ккал/моль	Електронна енергія, ккал/моль	Теплота утворення, ккал/моль
Коензим гістидиндекарбоксилази	-39281,56	-1997,64	-184883,18	94,79
Апоензим (залишок лізину)	-83847,63	-3877,99	-505214,32	-150,14
Комплекс коензиму гістидиндекарбоксилази з апоензимом	-121801,80	-5014,14	-876099,28	-212,55
Аніон саліцилату натрію	-44470,69	-1784,97	-182996,12	-149,55
Комплекс апоензиму з аніоном саліцилату натрію	-83849,36	-3879,71	-489180,37	-151,87
Аніон ацетилсаліцилової кислоти	-97565,73	-4208,62	-609937,83	24,77
Комплекс апоензиму з аніоном ацетилсаліцилової кислоти	-58285,77	-2212,57	-285329,23	-71,61

ксилази з апоензимом та аніонів саліцилатів з апоензимом — дозволяє стверджувати, що аніон саліцилату натрію може конкурувати з коензимом гістидиндекарбоксилази за аміногрупи лізину (відповідні значення енергій є зіставними) і, відповідно, гальмувати процес утворення гістаміну. У той саме час утворення комплексу апоензиму з аніоном ацетилсаліцилової кислоти є менш термодинамічно вигідним порівняно з утворенням відповідного комплексу апоензиму з коензимом гістидиндекарбоксилази. Такі результати добре узгоджуються з величинами антифлогістичної активності саліцилату натрію та ацетилсаліцилової кислоти: величина  $ED_{50}$  для першого є набагато нижчою. Отже, для саліцилату натрію інгібування процесу утворення гістаміну можна вважати одним з аспектів його протизапальної дії на відміну від ацетилсаліцилової кислоти. На підставі розрахунків параметрів електронно-просторової структури молекули серотоніну встановлено, що він є сильним нуклеофільним агентом за місцем атома азоту аміногрупи (величина ефективного заряду на атомі азоту становить  $-0,350$ ). На це ж вказують і значення енергій ВЗМО та НВМО молекули серотоніну, а також ширина забороненої зони ( $-8,316$  eV,  $0,219$  eV та  $8,097$  eV відповідно).

Найбільш вражаючі результати було одержано при вивченні процесу зв'язування саліцилатами серотоніну. Можливість зв'язування серотоніну саліциловою або ацетилсаліциловою кислотою, яке відбувається за рахунок донорно-акцепторної взаємодії за місцем карбоксильної групи саліцилатів і аміногрупи серотоніну, встановлювалася на основі розрахунку молекулярних енергетичних параметрів для вихідних речовин і утворених адуктів. Результати розрахунків наведено в табл. 4.

Таблиця 4

*Молекулярні енергетичні параметри серотоніну, саліцилової та ацетилсаліцилової кислот, а також адуктів, утворених внаслідок їх зв'язування*

Об'єкт дослідження	Загальна енергія, ккал/моль	Енергія зв'язків, ккал/моль	Електронна енергія, ккал/моль	Теплота утворення, ккал/моль
Серотонін	-50258,91	-2618,85	-270024,16	0,83
Саліцилова кислота	-44750,60	-1802,07	-188503,40	-114,55
Сума параметрів ізольованих молекул серотоніну і саліцилової кислоти	-95009,51	-4420,92	-458527,56	-113,72
Адукт серотоніну з саліциловою кислотою	-94976,37	-4387,78	-624284,62	-80,57
Ацетилсаліцилова кислота	-58517,01	-2181,02	-285175,90	12,04
Сума параметрів ізольованих молекул серотоніну і ацетилсаліцилової кислоти	-108775,92	-4799,87	-555200,06	12,87
Адукт серотоніну з ацетилсаліциловою кислотою	-108729,96	-4753,91	-787515,38	58,84

Аналіз одержаних результатів показує, що внаслідок зв'язування спостерігається зниження електронної енергії адукту порівняно із сумою електронних енергій незв'язаних речовин на  $165757,06$  та  $232315,32$  ккал/моль для саліцилової та ацетилсаліцилової кислот відповідно.

Отже, можна стверджувати, що антифлогістична активність саліцилатів на ранніх стадіях запального процесу реалізується завдяки їх здатності зв'язувати один з медіаторів запалення — серотонін.

## Висновки

1. Напівемпіричним методом в наближенні Модифікованого нехтування диференціальним перекриванням (MNDO) розраховано параметри електронної та геометричної будови молекул чотирьох похідних саліцило-

вої кислоти. Виявлено основні закономірності залежності антифлогістичної активності саліцилатів від параметрів їх молекулярної будови.

2. Досліджено деякі аспекти механізму антифлогістичної дії саліцилатів по відношенню до двох медіаторів запалення — гістаміну та серотоніну.

3. При дослідженні впливу саліцилатів на гістамін встановлено, що деякі речовини даної групи (зокрема, саліцилат натрію) мають здатність пригнічувати процес утворення гістаміну, конкуруючи з коензимом гістидиндекарбоксилази за  $\Sigma$ -аміногрупи лізину — рецептори цього ензиму. Проте не можна пов'язувати протизапальну активність саліцилатів з їх здатністю зв'язувати гістамін.

4. Процес зв'язування саліцилатами гістаміну є термодинамічно вигідним, з ним можна пов'язувати протизапальні властивості речовин групи саліцилатів.

1. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захарня Е.А. и др. Лаб. животные. — К.: Виш. шк., 1983. — 382 с.
2. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Либерман С.С. и др. Лекарственная терапия воспалительного процесса. — М.: Медицина, 1988. — С. 28—32.
3. Coolidge M.B., Stewart J.J.P. MOPAC 6.0 Manual (DEC-3100 Edition). — 1990. — P. 42—55.
4. Pastor M., Cruciani G. and Clementi S. // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 40. — P. 1455.
5. Pilar F.L. Elementary Quantum Chemistry. — Hightstown N.Y. Mc Graw-Hill Publishing Company, 1990. — 599 p.
6. Whitehouse M.W., Rainsford K. // Toxicol. Appl. Pharm. — 1983. — Vol. 68. — P. 325.

Надійшла до редакції 18.03.99.

*Б.С.Зименковский, Е.В.Кленина*

#### КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ САЛИЦИЛАТОВ

Проведено исследование связи между антифлогистической активностью саліцилатов и электронно-пространственной структурой их молекулы. Процедура расчета параметров молекулярного строения была найдена в приближении полуэмпирического метода MNDO при помощи пакета компьютерных программ MOPAC, версия 6.0. Были установлены основные закономерности зависимости противовоспалительной активности саліцилатов от параметров их электронно-пространственной структуры, а также рассчитаны коэффициенты парной корреляции для соответственных зависимостей. Кроме того, сделана попытка объяснить механизм противовоспалительного действия саліцилатов, основываясь на рассмотрении их влияния на процессы образования, а также их способности связывать медиаторы воспаления — гистамин и серотонин.

*B.S.Zimenzkovsky, O.V.Klenina*

#### QUANTUM-CHEMICAL ANALYSIS OF SALICYL ACID DERIVATIVES ANTI-INFLAMMATORY EFFECT

#### SUMMARY

In the present paper the salicyl acid derivatives antiflogistic activity and their molecules electron-space structure relationship was investigated. The molecular structure parameters calculation procedure was realized with semi-empirical MNDO method approximation with the help of computer programs MOPAC packet, 6.0 version. The main regularities for the salicyl acid derivatives anti-inflammatory activity and their electronspace structure parameters relationship were established and the double correlation coefficients for certain regularities were calculated. The attempt to explain the salicyl acid derivatives anti-inflammatory effect mechanism was also made based on the examining of their influence to the processes of formation and their ability to associate with the inflammation mediators — histamine and serotonin.

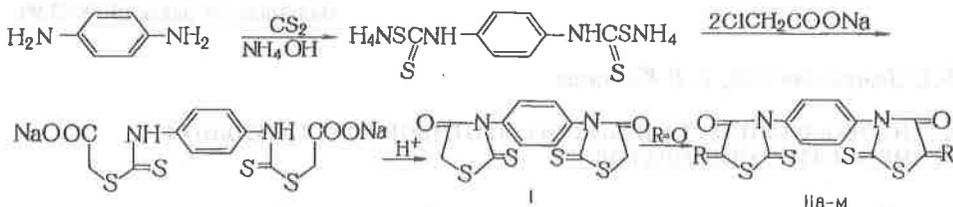
Й.Д.КОМАРИЦЯ, *д-р фармац. наук, проф.*, Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ,  
академік АН ВШУ, ТРУОНГ ПХУОНГ

## СИНТЕЗ, ПРОТИМІКРОБНА І ФУНГІСТАТИЧНА АКТИВНІСТЬ 3,3'-(1,4-ФЕНІЛЕН)БІСРОДАНИНУ ТА ЙОГО СИМЕТРИЧНИХ 5,5'-ДІЛІДЕНПОХІДНИХ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Відомо, що похідні тiazолідонів-4 проявляють широкий спектр біологічної активності [5]. Слід також зауважити, що фрагмент *n*-фенілендіаміну входить до складу молекул лікарських препаратів з різноманітною фармакологічною дією [4]. У цьому зв'язку метою нашої роботи був пошук сполук з протимікробною і фунгістатичною активністю серед похідних 3,3'-(1,4-фенілен)бісроданіну з 5,5'-діліденовими замісниками.

Дослідження показали, що цільовий 3,3'-(1,4-фенілен)бісроданін структури I з виходом понад 60 % вдається синтезувати через дитіокарбамінати [3], виходячи з *n*-фенілендіаміну, сірковуглецю та монохлороацетатної кислоти. При альдольній конденсації сполуки I з ароматичними альдегідами та деякими кетонами з високими виходами утворюються симетричні 5,5'-діліденпохідні структури IIа-м.



Оптимальними умовами конденсації є нагрівання сполуки I з двократною кількістю карбонільної сполуки в середовищі ацетатної кислоти у присутності каталітичної кількості первинного аміну за запропонованим нами способом [1], який забезпечує високі виходи та чистоту продуктів IIа-м. Синтезовані речовини IIа-м наведено в табл. (знайдені величини елементного аналізу відповідають розрахованим значенням).

Це жовті або червоні кристалічні речовини з високою температурою топлення, нерозчинні у воді та більшості органічних розчинників. При нагріванні розчиняються в ДМСО, ДМФА і піридині.

УФ-спектри синтезованих речовин підтверджують їх будову. Зокрема, УФ-спектр сполуки I дуже подібний до УФ-спектра 3-фенілроданіну, а УФ-спектри 5,5'-діліденпохідних — до таких в аналогічних роданінах, однак інтенсивність смуг вища.

Характерним для ІЧ-спектра вихідної сполуки I є наявність валентних коливань метиленових груп близько  $2920\text{--}2850 \pm 10 \text{ см}^{-1}$ , які зникають у 5,5'-діліденових похідних. В усіх синтезованих сполук IIа-м спостерігається інтенсивна смуга вбирання в ділянці близько  $1750 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu \text{ C=O}$ ) та  $1250$  і  $1175 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu \text{ C=S}$ ), що характерно для похідних роданіну [2].

Протимікробну і фунгістатичну дію синтезованих сполук вивчали на тест-культурах мікроорганізмів: стафілокока золотистого, стафілокока епідермального, бацили антракоїду, палички синьо-зеленого гною, протею, кишкової палички, клебсієли, сальмонели, шагели, грибів роду кандиди, трихофітону.

Симетричні 5,5'-діліденпохідні 3,3'-(1,4-фенілен)бісроданіну (II-м)

Сполука II	R	Емпірична формула	T. топл., °C	Вихід, %	УФ-спектр (діоксан) : $\lambda_{\text{макс}}$ (lg $\epsilon$ )
а	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> СН	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	345—349	71	278 (4,25);381 (4,60)
б	o-НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	216—218	81	285 (4,27)
в	n-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	331—335	82	319 (4,07);465 (4,61)
г	n-(С <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>34</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	298—301	75	321 (4,20);470 (5,00)
г	m-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub>	321—325	62	273 (4,43);377 (4,28)
д	o-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub>	298—301	58	366 (4,81)
е	n-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>26</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub>	321—324	59	295 (4,25);375 (4,38)
е	n-СН <sub>3</sub> ОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	330—334	69	295 (4,78);407 (4,72)
ж	3,4-(СН <sub>3</sub> О) <sub>2</sub> С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub>	296—300	65	295 (4,03);411 (4,50)
з	n-СН <sub>3</sub> С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> СН	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	338—340	46	285 (4,07);389 (4,52)
и	Фурфуриліден	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	336	56	293 (4,62);398 (4,97)
і	5-Нітрофурфуриліден	C <sub>22</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S <sub>4</sub>	238	81	300 (4,22);415 (4,53)
ї	(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> С	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	312—314	51	286 (4,20);347 (4,48)
й	Циклогексиліден	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	295—298	55	286 (4,19);350 (4,47)
к	С <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (СН <sub>3</sub> )С	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	265—268	50	287 (4,05);347 (4,44)
л	С <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (СН <sub>3</sub> )С	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>4</sub>	304—308	48	282 (4,22);359 (4,48)
м	n-СlС <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (СН <sub>3</sub> )С	C <sub>28</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	346—350	45	283 (4,19);358 (4,46)

Встановлено, що протимікробна і фунгістатична дія синтезованих речовин на зазначені мікроорганізми проявляється в концентрації у середньому 500 мкг/мл. Більшу активність проявляє незаміщена сполука I, особливо проти грибів роду кандиди, а найвищу протимікробну активність показав продукт конденсації з 5-нітрофурфуролом (II і).

**Експериментальна частина**

УФ-спектри речовин було знято на приладі СФ-26 в діоксані, ІЧ-спектри — на спектрофотометрі ІКС-29 у таблетках з броміду калію.

**3,3'-(1,4-Фенілен)бісроданін (I).** До охолодженої (близько 0) °C суміші 5,4 г (0,05 моль) n-фенілендіаміну і 70 мл 25 % водного розчину аміаку при перемішуванні краплями додають 7,6 г (0,1 моль) сірковуглецю, підтримуючи температуру 0—1 °C. Реакційну суміш перемішують при цій температурі ще 3 год. Утворений жовтий осад відфільтровують і промивають на фільтрі спиртом. Одержаний 1,4-бідитіокарбамінат амонію розчиняють у 500 мл води і до нього додають розчин монохлорацетату натрію. Реакційну суміш залишають на 18 год при кімнатній температурі, після чого її підкислюють 20 мл концентрованої хлоридної кислоти і нагрівають протягом 2 год на киплячому водяному огрівнику. Осад відфільтровують, промивають на фільтрі водою і висушують при 90—100 °C.

Вихід 3,9 г (63,2 %).

Після перекристалізації з ДМФА одержують білий кристалічний порошок, нерозчинний у воді та більшості органічних розчинників, розчинний у ДМСО і ДМФА. Температура топлення — понад 265 °C (з розкладом). УФ-спектр —  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 296 (4,52).

**Загальна методика одержання симетричних 5,5'-діліден-3,3'-(фенілен)бісроданінів (II а-м).** Суміш 0,05 моль 3,3'-(1,4-фенілен)бісроданіну, 0,1 моль карбонільної сполуки, 15 мл льодяної оцтової кислоти і 5—10 крапель моноетаноламіну кип'яють у колбі зі зворотним холодильником протягом 1—2 год. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду, осад відфільтровують, промивають водою і спиртом та висушують. Очистку речовин проводять перекристалізацією з ДМФА.

**Висновки**

1. Здійснено синтез 3,3'-(1,4-фенілен)бісроданіну та його симетричних 5,5'-діліденпохідних.

2. Синтезовані речовини проявляють слабку протимікробну і фунгістатичну дію.

1. А. с. 743998 СССР, МКИ<sup>2</sup> С О 7 Д 277/34. Способ получения 5-метилентиазолидин-дионов-2,4 или их производных / И.Д.Комарица. — № 2584573/23-04; Заявлено 20.02.78; Оpubл. 30.06.80, Бюл. № 24.
2. Girard M.L., Dreux C. // Bull. Soc. Chim. France. — 1969. — Fasc. 8. — P. 3477.
3. Miolati A. // Ann. — 1891. — Н. 262. — S. 82—88.
4. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms. — Berlin: Acad. Verl., 1987. — Vol. 2. — P. 1367.
5. Singh S.P., Parmar S.S., Raman K. et al. // Chem. Revs. — 1981. — Vol. 81, № 2. — P. 175—203.

Надійшла до редакції 27.01.99.

*И. Д. Комарица, Б. С. Зименковский, Труонг Пхуонг*

#### СИНТЕЗ, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ФУНГИСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3,3'-(1,4-ФЕНИЛЕН)БИСРОДАНИНА И ЕГО СИММЕТРИЧНЫХ 5,5'-ДИИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ

Исходя из *p*-фенилендиаминa, сероуглерода и монохлоруксусной кислоты, был синтезирован 3,3'-(1,4-фенилен)бисроданин; путем альдольной конденсации последнего с карбонильными соединениями получены его 5,5'-диилиденпроизводные. Установлено слабое противомикробное и фунгистатическое действие синтезированных соединений

*J. D. Komarytsia, B. S. Zimenkowsky, Truong Phuong*

#### SYNTHESIS, ANTIBACTERIAL AND FUNGISTATIC ACTIVITY OF 3,3'-(PHENYLENE)BISRODANINE AND ITS SYMMETRICAL 5,5'-DIILIDENE DERIVATIVES

#### SUMMARY

3,3'-(1,4-Phenylene)bisrodanine has been synthesised from *p*-phenylenediamine, carbon disulphide and chloroacetic acid. This compound condenses with aldehydes and ketones in aldol-type reaction to form symmetrical 5,5'-diilidene derivatives. The obtained compounds show mild antibacterial and fungistatic activity.

УДК 541.427.2:543.872:547.569.1/3:54.063:541.459

*М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук*

#### НАДКИСЛОТНОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ЦИСТЕЇНУ Й АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В ОЧНИХ КРАПЛЯХ

*Національна фармацевтична академія України*

Цистеїн (ЦТ), або L-1-аміно-2-меркаптопропіонова кислота, HS CH<sub>2</sub> CH(NH<sub>2</sub>)COOH належить до сірковмісних замісних амінокислот і значною мірою впливає на стан обміну речовин в організмі [12]. Його випускають у флаконах місткістю по 10 г сухого порошку [7]. Наявність у молекулі сульфгідрильного угруповання зумовлює високу спорідненість цистеїну до окисників, завдяки чому у водних розчинах при контакті з повітрям він легко окислюється з утворенням нерозчинного цистину [4].

В медичній практиці цистеїн застосовують головним чином у вигляді очних крапель — 0,2 ... 5 % розчинів часто в поєднанні з аскорбіновою кислотою (АК) та іншими вітамінними препаратами для лікування катаракти. Він входить до складу комбінованого препарату "Віцеїн", котрий містить глютамінову і нікотінову кислоти, аденозинтрифосфат натрію, тіаміну бромід, калію йодид, кальцію, натрію і магнію хлориди [7].

Виходячи з цього, цілком зрозумілі вимоги до аналітичної методики контролю якості лікарських форм цистеїну: достатня селективність визначення в присутності інших складників, а також продукту його окислення — цистину [6].

Більшість відомих методів кількісного визначення цистеїну ґрунтується на реакції осадження (утворення важкорозчинних меркаптидів) із солями аргентуму (I) і ртуті (II) [1, 11, 14], кобальту (II) [15] або окислення вільним йодом [6], солями свинцю (IV), купруму (II) [2], феріціанідом калію [15], перйодатом [10], N-бромідами [16], реактивом Елмана [8], нітритом натрію [10] тощо.

Очевидно, що методи осаджувального титрування непридатні для аналізу комбінованих лікарських форм цистеїну з йодидом або аскорбіновою кислотою, оскільки солі аргентуму (I) та ртуті (II) не селективні відносно цистеїну в їх присутності.

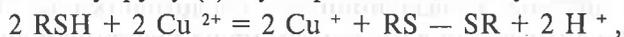
При порівнянні оксидиметричних методів за точністю, простотою і швидкістю виконання перевагу слід віддати класичному методу йодометрії. Визначення цистеїну в порошок і краплях "Віцеїн" здійснюють прямим титруванням 0,1 н. розчином йоду при 2...4 °С [6]. За таких умов цистеїн окислюється до цистину, а тому можлива присутність останнього в краплях не заважає аналізу.



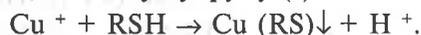
Зрозуміло, що при йодометричному визначенні разом з цистеїном буде титруватися й аскорбінова кислота і тому при її присутності необхідно внести поправку, титруючи розчин з 2,6-дихлорфеноліндофенолятом натрію в незалежному досліді [18].

Додавання йодиду калію в досліджувані кислі розчини дає можливість використовувати для титрування замість відносно нестійкого йоду розчини інших окисників — йодату [13], солей купруму (II) [2], N-бромідів або хлорамінів [15] та ін., які генерують йод безпосередньо в досліджуваному розчині.

Особливу увагу заслуговує метод куприметрії, переваги якого полягають в тому, що ним можна визначати цистеїн у присутності тих речовин, які окислюються йодом. Іони купруму (II) відновлюються цистеїном спочатку до іонів купруму (I) з утворенням цистину



потім іони купруму (I) реагують з надлишком тіоспірту з утворенням малодисоційованого цистеїнату купруму (I)



Виконання аналізу в умовах перебігу лише окисно-відновної реакції з утворенням цистину дозволяє уникнути заважаючого впливу аскорбінової кислоти і калію йодиду. Такі умови забезпечуються у спосіб проведення аналізу прямим титруванням у присутності роданіду амонію потенціометрично [9] або візуально — з металохромним індикатором 1-(2-піридилазо)-2-нафтолом і натрію сульфатом [5]. Проте для цієї реакції не характерний значний стрибок потенціалу електрода, визначення відбувається відносно повільно, а перехід забарвлення індикатора у присутності аскорбінової кислоти — не чіткий.

Отже, наведені методи кількісного визначення цистеїну або недостатньо селективні, або надто складні у виконанні, а встановлення кінцевої точки утруднене. Загальним недоліком їх є неможливість здійснення суцільного визначення цистеїну й аскорбінової кислоти в лікарській формі.

Ми дослідили можливість проведення такого визначення методом потенціометричного титрування з використанням нового оксидиметричного реагента — аліфатичної динадкарбонної кислоти.

## Експериментальна частина

У роботі використовували: L-цистеїн, L-цистин, аскорбінову кислоту, калію йодид, глютамінову і нікотинову кислоти, аденозинтрифосфат натрію, тіаміну бромід, кальцію, натрію і магнію хлориди фармакопейної чистоти (вміст основної речовини не менше 99 %), калію гідроксид та ін. кваліфікації ч.д.а.

Розчини очних крапель готували щотижнево і зберігали в холодильнику.

Титрування виконували з використанням електродної пари платиновий електрод ЭПВ-1 — насичений хлорсрібний електрод порівняння (н.х.е). Зміну потенціалу реєстрували цифровим потенціометром-іономіром И-130 після встановлення постійного значення приблизно через 2 хв після додавання наступної порції титранта. Використовували бюретку з ціною поділок 0,02 мл. Поблизу точки еквівалентності титрант додавали порціями по 0,02...0,05 мл. Аналізовані розчини при визначенні мали рН 4,6, яке встановлювали, додаючи сухий калію дигідрофосфат.

Вимірювання рН розчинів здійснювали електрометричним методом на потенціометрі-іономірі И-130 зі скляним електродом ЭСЛ-43-07 в парі з хлорсрібним, насиченим хлоридом калію.

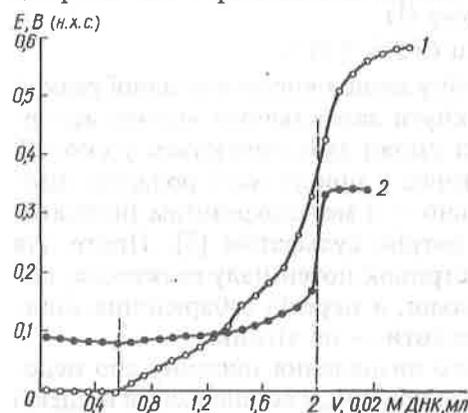
Необхідні зважування проводили на електронних терезах з точністю  $\pm 0,1$  мг.

Як реагенти використовували динададипінову (ДНАК) і динадсебацінову (ДНСК) кислоти, які одержували ацилуванням пероксиду водню відповідною дикарбоною кислотою в середовищі сульфатної кислоти за методикою [17]. Вміст основної речовини в продуктах за даними йодометрії становив не менше 96 %. Концентрацію водних розчинів динадкислот (ДНК) встановлювали методом йодометричного титрування [3].

Було встановлено, що при прямому титруванні суміші цистеїну і аскорбінової кислоти динадкислотою відбувається послідовне окислення спочатку аскорбінової кислоти, а потім — цистеїну, внаслідок того, що редокс-потенціал останнього вищий за такий спряженої системи аскорбінова/дегідроаскорбінова кислота.

На рис. наведена типова крива послідовного титрування аскорбінової кислоти і цистеїну динададипіновою кислотою (крива 1).

Упродовж титрування динадкислотою на початковій ділянці потенціограми спостерігається незначна зміна потенціалу аж до самої кінцевої



Потенціограма послідовного титрування аскорбінової кислоти і L-цистеїну динададипіновою кислотою:

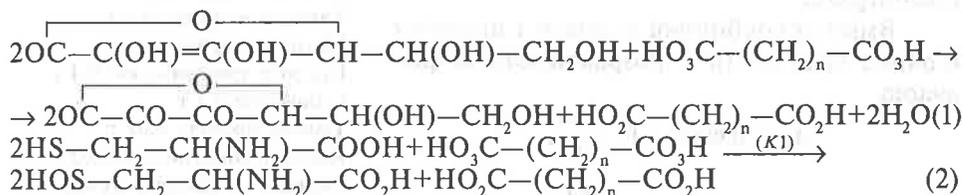
1 —  $C_{\text{ДТ}} = 2,475 \cdot 10^{-2}$  М;  $C_{\text{ДНАК}} = 0,02$  М; рН 4,7

2 —  $C_{\text{АК}} = 1,135 \cdot 10^{-2}$  М; додатково 1 мл 5 % розчину калію йодиду

точки (к.т.1). Після її досягнення в реакцію з динадкислотою починає вступати цистеїн, концентрація продукту окислення якого збільшується, а відтак — симбатно їй змінюється і величина е.р.с. кола. Кінцева точка титрування визначається за перетином прямих, одержаних екстраполяцією нижньої частини кривої титрування і кривої залежності потенціалу від надлишку титранта (ділянка нагромадження продукту окислення цистеїну), як це показано на рис.

При подальшому титруванні потенціограма набуває класичного S-подібного вигляду. Потенціал, що виникає на платиновому електроді

після додавання кожної порції титранта, пропорційний логарифмові відношення активностей окисленої і відновленої форм цистеїну. В кінцевій точці титрування, тобто в момент, коли цистеїн повністю окислений, відбувається різка зміна величини логарифму відношення активностей, і, як наслідок спостерігається різкий стрибок потенціалу електрода (к.т.2). На 1 моль аскорбінової кислоти або цистеїну витрачається 0,5 моля ди-надкислоти незалежно від її природи. Очевидно, окислення досліджуван-них речовин відбувається за схемою



Еквімолярні кількості цистину не впливали на результати титрування цистеїну й аскорбінової кислоти в наперед штучно виготовлених сумішах.

Об'єм титранта, витрачений на титрування на обох ділянках потенціограм, в межах похибки експерименту відповідав стехіометричним співвідношенням взаємодії досліджуваних речовин з динадкислотою згідно з наведеними вище рівняннями. Виходячи зі сприятливих умов для досягнення належного диференціювання на потенціограмах, оптимальним рН середовища слід вважати 4,5... 4,7.

Як варіант методики здійснення визначення для прискорення досягнення рівноваги в редокс-системі нами запропоновано титрування цистеїну виконувати в присутності каталітичних кількостей йодиду калію. Слід зауважити, що незалежно від того, яка речовина є окисником — динадкислота чи генерований в реакції йодид-іонів з надкислотою йод, — а відтак і йодат-іони, стехіометричні відношення речовин, що реагують, не змінюються; титрування за даним способом проводять при рН середовища 4,6, яке є оптимальним для титрування аскорбінової кислоти і цистеїну динадкислотою одночасно. Час досягнення стабільних значень потенціалу індикаторного платинового електрода за таких умов скорочується до 1 хв, а потенціограма набуває характерного вигляду кривої “Т-титрування”. На першій стадії титрування динадкислота витрачається на взаємодію з аскорбіновою кислотою і цистеїном, тому аж до досягнення точки еквівалентності е.р.с. змінюється незначно; поява надлишку титранта відразу після досягнення точки еквівалентності призводить до різкого зростання його активності в титрованому розчині, — а відтак і до значного зростання е.р.с. кола.

З потенціограм видно, що величина стрибка потенціалу при титруванні цистеїну становить 300—350 мВ, а в присутності калію йодиду — 200—350 мВ в межах 95—105 % ступеня відтитрованості.

Експериментально встановлена можливість кількісного визначення цистеїну і в присутності помірних кількостей йодиду калію, регламентованих відомими прописами (рис., крива 2).

Аналізували штучно виготовлені розчини очних крапель нижченаведеного складу (с. 68).

Приклад 1. Об'єм 2,00 мл очних крапель цистеїну з аскорбіновою кислотою (розчин 1) переносять у склянку на 50 мл, додають 20 мл дистильованої води, 0,2 г калію дигідрофосфату і вмикають магнітну мішалку. В одержаний розчин занурюють електроди і через кожні 120 с порціями по 0,05—0,1 мл вносять титрант (0,02 М розчин дианададипіно-

вої кислоти), фіксуючи величину е.р.с. кола. Після досягнення кінцевої точки до склянки вносять 0,1 мл 0,01 М розчину калію йодиду і продовжують титрування, реєструючи е.р.с. кола через кожні 60 с після приливання чергової порції титранта. Об'єм витраченого на титрування розчину визначають графічно за кривою титрування потенціограми.

Вміст аскорбінової кислоти і цистеїну в очних краплях (в г) розраховують за формулою

$$X_{AK} = 0,00697 \cdot V_1 \cdot \frac{V_0}{V_a},$$

$$U_{цт} = 0,004846 \cdot V_2 \cdot \frac{V_0}{V_a}, \text{ де}$$

$V_1$  і  $V_2$  — об'єми титранта, витрачені на титрування аскорбінової кислоти і цистеїну відповідно, мл;

$V_a$  — об'єм очних крапель, взятих на аналіз, мл;

$V_0$  — загальний об'єм очних крапель, мл.

Таблиця 1

Результати сумісного визначення L-цистеїну й аскорбінової кислоти в очних краплях надкислотнометричним методом

Визначуваний інгредієнт	Вміст інгредієнта в аліквоті, г	Кількість витраченого титранта*, мл	Знайдено в краплях	
			г/20 мл	%
Розчин 1:				
аскорбінова кислота	0,00381	0,55	0,0383	100,52
	0,00381	0,56	0,0389	102,10
	0,00381	0,54	0,0376	98,69
	0,00381	0,54	0,0376	98,69
	0,00381	0,53	0,0369	96,85
Метрологічні характеристики:				
$\bar{X} = 0,0379$ (99,37 %); $S = 7,635 \cdot 10^{-4}$ ;				
$S\bar{X} = 3,41 \cdot 10^{-4}$ ; $\Delta\bar{X} = \pm 9,49 \cdot 10^{-4}$ ;				
$\epsilon = \pm 2,51$ %; $\delta = -0,63$ %				
L-цистеїн	0,00625	1,29	0,0625	100,00
	0,00625	1,30	0,0630	100,80
	0,00625	1,28	0,0620	99,20
	0,00625	1,29	0,0625	100,00
	0,00625	1,30	0,0629	100,64
Метрологічні характеристики:				
$\bar{X} = 0,0626$ (100,97 %); $S = 4,18 \cdot 10^{-4}$ ;				
$S\bar{X} = 1,87 \cdot 10^{-4}$ ; $\Delta\bar{X} = \pm 5,19 \cdot 10^{-4}$ ;				
$\epsilon = \pm 0,83$ %; $\delta = +0,16$ %				

\* 0,0198 М ДНАК.

Приклад 2. Наважку близько 0,5 г очних крапель (розчин 2), що містить 0,200 % цистеїну, вміщують у склянку на 50 мл, додають 20 мл дистильованої води, 0,2 г калію дигідрофосфату і вмикають магнітну мішалку. В одержаний розчин занурюють електроди і через кожні 60—120 с порціями по 0,05—0,1 мл вносять титрант (0,01 М розчину динадкислоти), реєструючи величину е.р.с. кола. Об'єм витраченого на титрування розчину визначають графічно.

Розрахунок масової частки (у відсотках) L-цистеїну у краплях виконували за формулою

$$X (\%) = \frac{0,2423 \cdot V_{\text{ДНК}}}{m_{\text{н}}}, \text{ де}$$

$V_{\text{ДНК}}$  — об'єм титранта, витрачений на титрування цистеїну, мл;

$m_{\text{н}}$  — маса наважки очних крапель (розчин 2), г.

1 мл 0,02 М розчину ДНК відповідає 0,003523 г аскорбінової кислоти і 0,002423 г L-цистеїну відповідно.

Як видно з наведених даних (табл. 1, 2), запропонований надкислотнометричний метод вигідно відрізняється від дотепер відомих можливістю одночасного співвизначення відразу обох компонентів очних крапель — L-цистеїну й аскорбінової кислоти.

Таблиця 2

Результати кількісного визначення L-цистеїну в очних краплях "Віцеїн" надкислотометричним методом

Складник	Наважка, г	Кількість витраченого титранта**, мл	Знайдено в краплях	
			мас.частки, %	%
L-цистеїн (розчин 2)*	0,5483	0,45	0,1988	99,50
	0,6515	0,54	0,2008	100,40
	0,7074	0,57	0,1987	99,43
	0,5673	0,47	0,2007	100,35
	0,5094	0,42	0,1997	99,50
Метрологічні характеристики: $\bar{X} = \pm 99,84 \%$ ; $S = 0,49$ ; $S\bar{X} = 0,22$ ; $\Delta\bar{X} = \pm 0,61$ ; $\epsilon = \pm 0,61 \%$ ; $\delta = -0,16 \%$ .				

\* За даними йодометрії вміст цистеїну в розчині становив 0,1998 %.

\*\* 0,0101 М ДНСК.

Мінімально визначувана концентрація становить 0,05—0,1 мг до 1 мл; відносна похибка визначення 6,25 мг L-цистеїну не перевищує  $\pm 0,83 \%$ ; помилка співвизначення 3,8 мг аскорбінової кислоти — 2,5 %.

Результати аналізу очних крапель "Віцеїн" розробленим методом свідчать, що відносна помилка визначення цистеїну не перевищує  $\pm 0,6 \%$ .

## Висновки

1. Як аналітичний реагент на L-цистеїн і аскорбінову кислоту запропоновано аліфатичні динадкарбонові кислоти.

2. Показана можливість диференційованого потенціометричного титрування аскорбінової кислоти і L-цистеїну у водних розчинах аліфатичною динадкислотою.

3. Розроблено методики співвизначення L-цистеїну й аскорбінової кислоти, а також визначення L-цистеїну у присутності калію йодиду в очних лікарських формах.

1. Байулеску Г., Кошофрець В. Применение ионселективных мембранных электродов в органическом анализе: Пер. с англ. В.В.Соболя. — М.: Мир, 1980. — С. 100—106.
2. Берка А., Вултерин Я., Зыка Я. Новые редокс-методы в аналитической химии: Пер. с чешск./ Под ред. А.М.Бусева. — М.: Химия, 1968. — 320 с.
3. Блажеєвський М.Є. // Наукові розробки лікарських препаратів: Матер. Наук. сесії Відділення хімії НАН України. — Х.: Основа, 1998. — С. 352—358.
4. Гринштейн Дж., Вилиц М. Химия аминокислот и пептидов: Пер. с англ. / Под ред. акад. М.М.Шемякина. — М.: Мир, 1965. — 821 с.
5. Ковальчук Т.В., Медведовский А.А. // Фармация. — 1989. — № 1-А. — С. 66—68.

6. *Максютина Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А. и др.* Методы анализа лекарств — К.: Здоров'я, 1984. — 224 с.
7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. — 13-е изд., нов. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1. — С.131—132.
8. Практическая химия белка: Пер. с англ. *А.Дарбре.* — М.: Мир, 1989. — 605 р.
9. *Пришибил Р.* Комплексоны в химическом анализе: Пер. с чеш. — 20-е изд. — М.: Изд-во иностр. лит., 1960. — 188 с.
10. *Сиггиа С., Ханна Дж. Г.* Количественный органический анализ по функциональным группам. — М.: Химия, 1983. — 671 с.
11. Справочное руководство по применению ионоселективных электродов: Пер. с англ. / Под ред. *О.М.Петрухина.* — М.: Мир, 1986. — С.106.
12. Справочник биохимика: Пер. с англ. *Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот и др.* — М.: Мир, 1991. — С.36.
13. *Эшворт М.Р.Ф.* Титриметрические методы анализа органических соединений. Методы прямого титрования.: Пер. с англ. *Д.А.Крешкова* / Под ред. *А.П.Крешкова.* — М.: Химия, 1968. — 555 с.
14. *Bralic M., Radic Nj.* // Croat. Chem. Acta. — 1994. — Vol. 67, № 4. — P.543—551.
15. *Campiglio A.* / Analyst. — 1992. — Vol. 117, № 9. — P.1507—1508.
16. *Das S.M. Talanta.* — 1991. — Vol. 38, № 3. — P.347—350.
17. *Parker W.E., Witnauer L.P., Swern D.* // J. Am. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 79, № 8. — P.1929—1931.
18. *Srivastava A., Kochar R., Verma A.* // Abstr. Pap. Pittsburg Conf. And Expos. Anal. Chem and Appl. Spectrosc., New Orleans, La, 25 Febr. — 1 March, 1985. — S.1.

Надійшла до редакції 28.10.99.

*Н.Е.Блажеевский*

#### НАДКИСЛОТНОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИСТЕИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ

Как аналитический реагент на цистеин и аскорбиновую кислоту предложены алифатические дипероксикислоты.

Показана возможность дифференцированного потенциометрического титрования аскорбиновой кислоты и L-цистеина в водных растворах посредством алифатической дипероксикислоты.

Разработаны методики совместного определения L-цистеина и аскорбиновой кислоты, а также L-цистеина в присутствии калия йодида в глазных лекарственных формах.

*М. Ye. Blazheevskiy*

#### PEROXYACID OXYDIMETRIC ANALYSIS OF CYSTEINE AND ASCORBIC ACID IN AN EYE-DROP

##### SUMMARY

Aliphatic diperoxy acids are proposed as analytical reagent on the L-cysteine and ascorbic acid.

The possibility to use potentiometric titration by aliphatic diperacids differentiated determination of cysteine and ascorbic acid in the solution has been demonstrated. A method of co-determination of L-cysteine and ascorbic acid, and method determination of L-cysteine.

## ФОТОЕЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОГО ЗАСОБУ СІОФОРУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Сіофор (синоніми: метформін, гліформін, глюфаг, диформін) за хімічною будовою являє собою N', N'-диметилбігуанід, що використовується в медичній практиці як пероральний гіпоглікемічний засіб для лікування цукрового діабету другого та першого типів [1—6].

В літературі методик кількісного визначення цієї сполуки нами не знайдено. Тому ми поставили собі за мету розробити чутливу та специфічну методику фотоколориметричного визначення сіофору у субстанції та лікарських формах (таблетках). Дослідження проводили за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2. У результаті розроблено чутливу і специфічну методику фотоелектроколориметричного визначення цієї сполуки в субстанції та в лікарських формах (таблетках) за реакцією взаємодії речовини зі свіжовиготовленим водним розчином нітропрусиду натрію в лужному середовищі і пероксидом водню. Одержані забарвлені розчини фотоколориметрують при довжині хвилі 490 нм. Підпорядкування інтенсивності забарвлення закону Бугера—Ламберта—Бера знаходиться в межах концентрацій 0,1—0,8 мг/мл.

Визначення вмісту сіофору в субстанції та в лікарських формах (таблетках) проводили за допомогою калібрувального графіка.

**Побудова калібрувального графіка та методика визначення сіофору в субстанції.** Точну наважку (близько 1,0 г) порошку сіофору вносять в мірну колбу місткістю 100 мл і розчиняють у 40—50 мл дистильованої води, витримують на водяному огрівнику протягом 5—10 хв при температурі 50—60 °С. Після охолодження об'єм розчину доводять до мітки дистильованою водою і змішують. Для побудови калібрувального графіка і кількісного визначення сіофору в субстанції об'єми 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0 одержаного розчину вміщують у мірні колби місткістю 50 мл і додають 1,0 мл 1 % свіжовиготовленого водного розчину нітропрусиду натрію в 0,1 М розчині гідроксиду калію, а потім 0,1 мл пероксиду водню. Колби витримують 1—2 хв на водяному огрівнику при температурі 50—60 °С. Після охолодження об'єми доводять дистильованою водою до мітки. Одержані розчини забарвлені в темно-малиновий колір, стійкий протягом доби. Тому їх оптичну густину вимірюють відразу (15—20 хв) при довжині хвилі 490 нм у кюветах з поглинаючим шаром завтовшки 10,0 мм відносно водного розчину нітропрусиду натрію в лужному середовищі та розчину пероксиду водню.

Коефіцієнти  $a = 0,019$  та  $b = 0,608$  визначено за допомогою методу найменших квадратів після обробки калібрувального графіка.

**Методика кількісного визначення сіофору в лікарських формах (таблетках).** Точну наважку (близько 1,0 г) розтертої у порошок таблеткової маси сіофору вносять у мірну колбу місткістю 100 мл і розчиняють у 40—50 мл дистильованої води, витримують на водяному огрівнику 5—10 хв при температурі 50—60 °С, охолоджують, доводять об'єм розчину до мітки дистильованою водою і збовтують, після чого фільтрують через скляний фільтр у другу мірну колбу місткістю 100 мл. Об'єми від 0,5 до 4,0 мл одержаного розчину відбирають в мірні колби місткістю 50 мл і проводять всі зазначені вище операції.

Результати кількісного аналізу речовини наведено в табл. Відносна помилка становить  $\pm 0,67\%$  для субстанції та  $\pm 1,22\%$  для лікарських форм (таблеток).

Результати кількісного визначення сіофору в субстанції та в лікарських формах (таблетках)

Об'єми розчину, мл	Вміст препарату, мг	Оптична густина вбирання, D	Знайдено		Метрологічні характеристики
			мг	%	
Субстанція					n = 6
0,5	0,1	0,080	0,1003	100,30	$\bar{x} = 100\%$
1,0	0,2	0,140	0,1990	99,51	$\sigma = 0,6347$
1,5	0,3	0,203	0,3026	100,87	$\sigma_{\bar{x}} = 0,259$
2,0	0,4	0,260	0,3964	99,10	$I_{0,95} = 0,67$
3,0	0,6	0,385	0,6019	100,33	
4,0	0,8	0,505	0,7993	99,91	A = $\pm 0,67\%$
Таблетки					n = 6
0,5	0,1	0,078	0,09703	97,03	$\bar{x} = 98,99\%$
1,0	0,2	0,140	0,1990	99,51	$\sigma = 1,1487$
1,5	0,3	0,200	0,2977	99,23	$\sigma_{\bar{x}} = 0,469$
2,0	0,4	0,258	0,3931	98,28	$I_{0,95} = 1,21$
3,0	0,6	0,383	0,5987	99,78	
4,0	0,8	0,506	0,8010	100,13	A = $\pm 1,22\%$

Допоміжні речовини, що входять до складу таблеток (желатин білий, магнію стеарат, тальк, стеарин, лактоза), не заважають визначенню цієї сполуки в лікарських формах (таблетках).

### Висновок

Розроблено чутливу і специфічну фотоелектроколориметричну методику визначення сіофору у субстанції та в лікарських формах (таблетках) з використанням реакції взаємодії речовини з нітропрусидом натрію у лужному середовищі і пероксидом водню.

1. Баранов В.Г., Гаспарян Э.Г. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 1. — С. 3—7.
2. Лиманская Г.Ф., Щербак А.В. и др. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 84—87.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 ч. — Вильнюс, 1994. — Ч. 1. — С. 491.
4. Метформин // Новости фармации и медицины. — 1989. — № 5. — С. 128.
5. Метформин // Vadecum (Polfa), Warszawa, 1993, — С. 144—145.
6. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 1996. — С. Б-409; Б-185.

Надійшла до редакції 07.07.98.

В.П.Калашников, А.Ф.Мынка

### ФОТОЭЛЕКТРОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА СИОФОРА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Разработана чувствительная и специфическая фотоэлектроколориметрическая методика количественного определения гипогликемического средства в субстанции и лекарственных формах (таблетках) с использованием реакции взаимодействия препарата с нитропрусидом натрия в щелочном растворе и пероксидом водорода. Образующие интенсивно окрашенные в темно-малиновый цвет продукты реакции с максимумом поглощения при 490 нм, оптическую плотность которых измеряют с помощью фотоэлектроколориметра КФК-2. Относительная ошибка определения не превышает 1,22 %.

Разработанная методика может быть использована в практике провизоров-аналитиков аптек и контрольно-аналитических лабораторий, а также химиков-аналитиков ЦЗЛ и ВТК фармацевтических предприятий.

PHOTOELECTROCOLORIMETRIC DETERMINATION OF  
HYPOGLYCEMIC REMEDY SIOFOR (METHFORMIN) IN DRUG FORMS

SUMMARY

The authors developed a sensitive and specific photoelectrocolorimetric method of quantitative determination of the hypoglycemic remedy — siofor (synonyms: diformin, methformin etc) in substance and drug forms (tablets) with using of reaction of siofor with of sodium nitroprusside in basic solution and with hydrogen peroxide. Products of reaction have an intensive navy crimson colour with maximum of absorbtion of light under 490 nm.

Their optical density is measured with using photoelectrocolorimeter. Relative error of determination of siofor in substance and tablets not exceed  $\pm 1,22$  %.

УДК 340.67:615.917-074:582.287.238

Ю.І.БІДНИЧЕНКО, асистент

ВИЗНАЧЕННЯ ГРИБНИХ ТОКСИНІВ  
ЗА ДОПОМОГОЮ ДИСК-ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Гриби роду мухомор (*Amanita*) є найбільш отруйними з усіх відомих грибів. Білий мухомор (*A. verna* = *A. virosa*) та зелений мухомор, або ж бліда поганка (*A. phalloides*), спричинюють 95 % смертельних випадків при отруєнні грибами. З олігопептидів, які продукуються грибами роду мухомор, три класи є отруйними: аматоксини, або аманітини, — біциклічні октапептиди, фалотоксини, або фалоїдини, — біциклічні гептапептиди та віротоксини — моноциклічні гептапептиди. Аматоксини діють повільніше, але є найбільш отруйними, ніж інші токсини-пептиди. Типовий гриб блідої поганки містить 3—5 мг аматоксинів. Смертельна доза аматоксинів для людини становить близько 0,1 мг/кг маси тіла [3].

Незважаючи на досить великий обсяг різноманітної інформації про хімічний склад і токсичні властивості пептидів блідої поганки, практично не розроблено методи виявлення та кількісного визначення цих токсинів у рідинах і тканинах організму людини у випадках отруєння. Аналіз витяжок з об'єктів хіміко-токсикологічного дослідження є достатньо складним через велику кількість домішок (білків, пептидів, пігментів тощо), які переходять у витяжки під час ізолювання. Ефективним методом розділення таких складних сумішей з одночасною ідентифікацією компонентів є електрофорез у гелі (диск-електрофорез) [2].

Для досліджень нами було використано витяжки з плодкових тіл грибів роду мухомор, які містять токсичні пептиди: бліда поганка, мухомор білий, або ж смердючий (*Amanita virosa*), а також з їстівних грибів, замість яких випадково збирають отруйні: рядовка-зеленушка (*Tricholoma equestre*), поплавок сірий (*Amanitopsis vaginata*), сиріожка велика зелена (*Russula aeruginea*), печериця їстівна (*Agaricus edulis*). Крім того, досліджувалися і витяжки із штучно затравлених пептидними токсинами органів трупів, кров та сеча.

Ізолювання токсинів-пептидів з твердих об'єктів дослідження (плодові тіла грибів, печінка, шлунок та кишечник) проводили наступним чином: досліджувані проби (по 50 г) протягом години гомогенізували з такою ж кількістю дистильованої води у мікроподрібнювачі тканин. Го-

могенізовані проби вміщували у магнітну мішалку та протягом доби настоювали при постійному перемішуванні з 250 мл 95 % етанолу, після чого проби центрифугували 10 хв при 5000 об/хв і осад повторно настоювали з 250 мл 95 % етанолу протягом 2 год. Об'єднані витяжки впарювали під вакуумом і доводили їх об'єм 95 % етанолом до 20 мл.

Виділення токсинів-пептидів з біологічних рідин (10 мл крові або 50 мл сечі) проводили шляхом екстракції бутанолом. Досліджувані рідини підкислювали 50 % розчином оцтової кислоти до рН 4—5 (за універсальним індикатором) і збовтували з бутанолом 3×10 мл. Об'єднані бутанолові витяжки випаровували насухо на водяному огрівнику і розчиняли сухий залишок у 5 мл етанолу.

Диск-електрофорез проводили у вертикальній електрофоретичній системі (виробництва фірми "Pharmacia LKB", Швеція) у стовпчиках з поліакриламідного гелю заввишки 16 см.

Розділюючий гель виготовляли шляхом змішування чотирьох розчинів: 10 мл 45 % розчину акриламідів з 2,25 % розчином N,N'-метиленабіс-акриламідів, 3 мл 5 % розчину N, N, N', N'-тетраметиленаміну, 3 мл 1,5 % свіжовиготовленого розчину амонію персульфату та 3 мл льодяної оцтової кислоти. Після змішування цих компонентів ще додавали 10,65 г сечовини і об'єм розчину доводили дистильованою водою до 30 мл.

Буферний розчин з рН 4,5 виготовляли шляхом розчинення в 1 л дистильованої води 31,2 г β-аланіну та 8 мл розведеної (1:1) льодяної оцтової кислоти.

На верхню частину кожного стовпчика гелю нашаровували по 0,1 мл досліджуваних витяжок, кілька крапель 0,02 % розчину метиленового голубого (як маркер просування речовин по стовпчику гелю) та кілька кристаликів сахарози.

Електрофоретичне розділення проводили під дією постійного електричного струму силою по 5 мА на кожний стовпчик гелю (позитивний електрод у нижній камері) до досягнення маркером нижнього кінця стовпчика. Гелеві стовпчики тиском води витіснили з трубочок і занурювали у пробірки з реагентами-проявниками. Гель обробляли протягом 30 хв розчином Драгендорфа; діазотованою сульфаніловою кислотою (виготовлення реактиву див. нижче); 1 % розчином коричневого альдегіду в суміші етанолу і концентрованої соляної кислоти (1:1).

Амідо чорний та Кумасі голубий, які традиційно застосовують для забарвлення зон пептидів у гелях, можна використовувати так само, але ці барвники однаково взаємодіють з будь-якими пептидами, що не дозволяє провести їх ідентифікацію.

**Виготовлення діазотованої сульфанілової кислоти [1]:** у мірну колбу місткістю 100 мл вносять 5 мл розчину сульфанілової кислоти (4,5 г сульфанілової кислоти і 4,5 мл концентрованої соляної кислоти розчиняють у 500 мл дистильованої води). Колбу охолоджують на льоду і додають 2,5 мл 10 % розчину нітриту натрію. Суміш залишають на льоду 5 хв, а потім додають ще 10 мл 10 % розчину нітриту натрію, збовтують, залишають на льоду ще на 5 хв, а потім об'єм розчину доводять дистильованою водою до мітки 100 мл.

При застосуванні реактиву Драгендорфа та діазотованої сульфанілової кислоти зони токсинів забарвлювалися у червоний колір. Застосування для проявлення електрофореграм розчину коричневого альдегіду є більш інформативним порівняно з вищезазначеними реактивами. При взаємодії з цим реактивом аманітини утворюють сполуки фіолетового, а інші токсини — блакитного кольору.

Для ідентифікації токсинів в одержаних витяжках було використано стандартні зразки  $\alpha$ -аманітину (виробництва фірми "Serva", ФРН), фалоїдину (виробництва фірми "Boehringer", ФРН) та віроїдину.

Мобільність (відносна електрофоретична рухливість) токсинів блідої поганки становить:  $\alpha$ -аманітину — 0,87, фалоїдину — 0,74, віроїдину — 0,69. Чутливість цього методу — 5–10 мг токсинів у пробі для різних об'єктів токсикологічного дослідження.

Присутність сторонніх домішок не заважає виявленню токсинів, оскільки зони білків та інших забруднень локалізуються у верхній частині стовпчиків гелю.

Цей метод дозволяє виявляти та ідентифікувати будь-який токсин блідої поганки як у продуктах харчування, так і у біологічних рідинах та органах трупів без попередньої складної і довготривалої очистки проб.

У їстівних грибах, з якими плутають отруйні гриби роду мухомор, токсини-пептиди не виявлено.

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. — К.: Виш. шк., 1982. — 272 с.
2. Скоунс Р. Методы очистки белков. — М.: Мир, 1985. — С. 213–223.
3. Bresinsky A., Besl H. A Colour Atlas of Poisonous Fungi. — London: Wolf Publishing Ltd., 1990. — P. 18–24.

Надійшла до редакції 14.07.98.

*Ю.И.Бидниченко*

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРИБНЫХ ТОКСИНОВ ПРИ ПОМОЩИ ДИСК-ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

Исследована возможность применения электрофореза в полиакриламидном геле для выявления циклических токсических пептидов грибов рода мухомор. Были исследованы вытяжки из бледной поганки и мухомора весеннего, из съедобных грибов, вместо которых ошибочно собирают ядовитые, и из внутренних органов и жидкостей организма человека. Определена подвижность аманитинов, фаллоидинов и виротоксинов. Чувствительность этого аналитического метода составляет 5–10 мг токсинов в пробе. Диск-электрофорез позволяет обнаруживать токсины грибов рода мухомор в любых объектах химико-токсикологического анализа.

*Ju.I.Bidnicenko*

#### DETERMINATION OF FUNGI TOXINS BY DISK-ELECTROPHORESIS

#### SUMMARY

Were investigated possibility of application of electrophoresis in polyacrylamide gel for definition of cyclic toxic peptides of mushrooms genus Amanita. Were researched extracts from poisonous mushrooms Amanita verna and Amanita phalloides, from edible mushrooms which confuse with poisonous, and from artificially poisoned internal organs and fluids of human body. Determined mobility of amanitins, phalloidins, and virotoxins. Sensitivity of this analytic method are 5–10 mg of toxins in sample. Electrophoresis able to detect Amanita-toxins in any objects of toxicological and forensic investigation.

*О.І.ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, Т.Г.ЯРНИХ, д-р фармац. наук,  
Л.І.ЯКОВЕНКО, канд. фармац. наук, Т.О.ТОМАРОВСЬКА, канд. фармац.  
наук, С.С.ЗУЙКІНА, аспірант*

## **ФІЗИКО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВУШНИХ КРАПЕЛЬ З ПРОПОЛІСОМ**

*Національна фармацевтична академія України*

У наш час оториноларингологічні захворювання є однією з найскладніших проблем медицини й охорони здоров'я внаслідок широкої розповсюдженості, високої захворюваності, частого розвитку затяжних та хронічних форм у хворих різних вікових груп. Це зумовлено появою великої кількості збудників захворювань, резистентних до більшості препаратів, які раніше застосовувались для лікування вуха, горла та носа [2, 3].

Зіставляючи та аналізуючи дані з терапії оториноларингологічних захворювань, слід відмітити, що патологія, як правило, проявляється не одним фактором, а сукупністю одночасно перебігаючих процесів. Разом з тим, використовувані препарати екстемпоральної та офіціальної рецептури, кожен сам по собі, мають вузький спектр терапевтичної дії, а клінічні умови вимагають застосування комплексного лікування. Тому існує необхідність у розробці лікарських препаратів, які б мали одночасно протизапальну, анальгезуючу, антимікробну і репаративну дію і до яких не розвивалася б стійкість мікроорганізмів [2, 5].

Народна та наукова медицина довели ефективність використання продуктів бджільництва, зокрема прополісу, в оториноларингологічній практиці як протизапальних, антимікробних, репаративних засобів [4, 5].

При захворюваннях вуха, горла та носа препарати на основі прополісу значно зменшують інфікування слизової оболонки, знеболюють її та сприяють відторгненню некротизованих тканин, позитивно впливаючи на процеси регенерації епітелію слизових оболонок, а також активізують діяльність захисних сил організму, що забезпечує якнайшвидше видужання [5].

Добрі результати при лікуванні гнійних запалень середнього та зовнішнього вуха одержано при застосуванні тампонів, просочених екстрактом прополісу [2, 4].

Метою даної роботи було створення лікарського препарату, який би мав виражений протизапальний, антимікробний, ранозагоювальний ефекти в поєднанні з м'якою та пролонгованою дією.

Для реалізації поставленої мети було підібрано кілька складів вušних крапель, які містять в різних кількостях настойку прополісу (10 % спиртовий розчин); димексид в кількості 10 % від загального об'єму препарату для посилення протизапальної та антимікробної дії; гліцерин, що застосовується як пом'якшувач шкіри і збільшує в'язкість середовища.

Оптимальний склад вušних крапель визначали за допомогою фізико-хімічного аналізу [1].

Відомо, що фізико-хімічні методи аналізу широко використовуються для прогнозування властивостей різних систем. Багато робіт присвячено зв'язку між будовою речовин та їх біологічною активністю, а отже, й ефективністю дії на організм. Оскільки фізико-хімічні властивості, передусім, зумовлені структурою діючої та присутністю допоміжних речовин, можна за величиною або зміною будь-якого фізико-хімічного показника передбачити вплив лікарської форми на організм людини.

Нами було виміряно показники заломлення, в'язкість та поверхневий натяг трьох нижченаведених складів вушних крапель з прополісом.

Одержані результати наведено в табл.

Пропис 1	Пропис 2	Пропис 3
Настойки прополісу 45 мл	Настойки прополісу 40 мл	Настойки прополісу 35 мл
Димексиду 10,0	Димексиду 10,0	Димексиду 10,0
Гліцерину 5,0	Гліцерину 10,0	Гліцерину 15,0

Результати досліджень фізико-хімічних властивостей розроблених складів вушних крапель при температурі  $18 \pm 2$  °C

Склад крапель	$n_D$	$\eta$ відносна	$\sigma \cdot 10^3$ Дж/м <sup>2</sup>	% гліцерину (за масою)
Настойки прополісу 45 мл Димексиду 10,0 Гліцерину 5,0	1,3873	3,000	42,99	11,56
Спирту етилового 45 мл Димексиду 10,0 Гліцерину 5,0	1,3775	2,400	40,25	17,10
Настойки прополісу 40 мл Димексиду 10,0 Гліцерину 10,0	1,3971	4,300	46,29	22,73
Спирту етилового 40 мл Димексиду 10,0 Гліцерину 10,0	1,3873	3,500	43,32	28,17
Настойки прополісу 35 мл Димексиду 10,0 Гліцерину 15,0	1,4333	6,200	59,5	33,52
Спирту етилового 35 мл Димексиду 10,0 Гліцерину 15,0	1,4205	5,200	55,75	39,09
Настойка прополісу	1,3771	2,857	19,84	—

Як і слід було сподіватися, збільшення кількості гліцерину тягне за собою збільшення в'язкості середовища (у майже прямолінійній залежності) (рис. 1), а зіставлення значень відносних в'язкостей аналогічних сумішей настойки прополісу з димексидом та гліцерином і спирто-гліцериново-димексидових сумішей вказує на їх незначні відхилення. При цьому чітко простежується тенденція до збільшення в'язкості сумішей настойки прополісу з гліцерином порівняно із спирто-гліцериново-димексидовими сумішами у тих самих співвідношеннях.

Вивчення залежності показника заломлення при зміні вмісту гліцерину показало, що його максимальне значення відповідає третьому пропису з вмістом гліцерину 33,52 % (за масою). Збільшення останнього від 1:9 до 1:4,5 тягне за собою незначне збільшення показника заломлення. Подальше збільшення вмісту гліцерину в сумішах викликає більш різке збільшення показника заломлення. Із зіставлених значень показників заломлення сумішей настойки прополісу з гліцерином і димексидом та спирто-гліцеринових сумішей у тих самих співвідношеннях видно, що останні мають нижчі значення. При цьому тенденція до збільшення  $n_D$  при підвищенні гліцерину в суміші зберігається (рис. 2).

Для пояснення природи поверхневих явищ у сумішах настойки прополісу з гліцерином та визначення оптимального складу щодо всмоктування вушних крапель визначали поверхневий натяг досліджуваних розчинів (рис. 3).

Як видно з рис. 3, при збільшенні вмісту гліцерину простежується тенденція до збільшення поверхневого натягу розчинів, причому більш різке збільшення поверхневого натягу спостерігається в суміші, виготов-

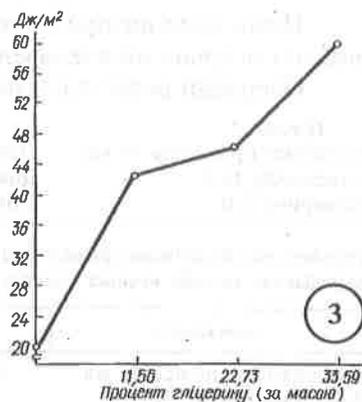
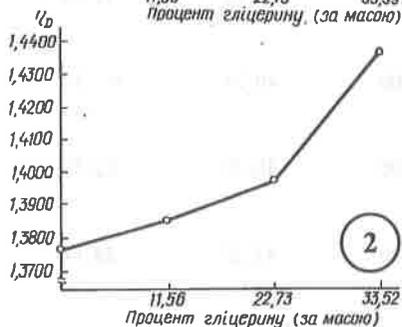
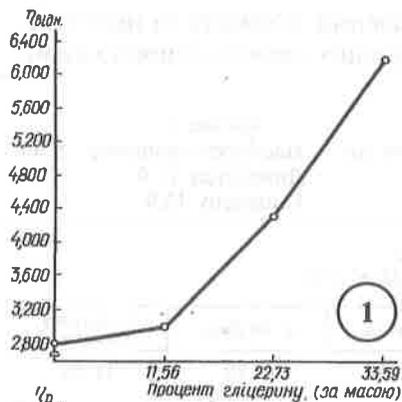


Рис. 1. Відносна в'язкість досліджуваних розчинів

Рис. 2. Значення показника заломлення досліджуваних розчинів

Рис. 3. Поверхневий натяг досліджуваних розчинів

леній за прописом 3. Хоча концентрація діючих речовин у настійці прополісу не змінюється, додавання до неї глицерину знижує вміст діючих речовин в лікарській формі, а збільшення поверхневого натягу знижує їх концентрацію на поверхні розділу фаз і, отже, зменшує їх всмоктування. Це необхідно брати до уваги в подальшому при виборі оптимального складу крапель.

## Висновки

1. Для поліпшення процесу всмоктування та пролонгування терапевтичної дії крапель досліджено залежність показників заломлення, відносної в'язкості та поверхневого натягу від концентрації глицерину у запропонованих складах. Встановлено, що із збільшенням вмісту глицерину збільшуються показники заломлення, відносної в'язкості та поверхневого натягу.

2. Запропоновано наступний склад крапель: настійки прополісу 40 мл, глицерину 10,0, димексиду 10,0 мл.

1. Государственная фармакопея СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1077 с.
2. Лавренова Т.В. Лечение заболеваний уха, горла, носа. — М.: Терра, 1997. — 256 с.
3. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Черных В.П. и др. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / Под ред. А.И.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.
4. Французов Б.Л., Французова С.Б. Лекарственная терапия заболеваний уха, носа и горла. — 3-е изд., перераб. и доп. — К.: Здоров'я, 1998. — 280 с.
5. Шеврыгин Б.В. Справочник оториноларинголога. — М.: Прогресс, 1996. — 480 с.

Надійшла до редакції 25.10.99.

А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Л.И.Яковенко, Т.А.Томаровская, С.С.Зуйкина

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УШНЫХ КАПЕЛЬ С ПРОПОЛИСОМ

Для создания нового препарата, обладающего комплексным действием, для лечения воспалительных заболеваний уха — ушных капель с прополисом проведены физико-химические исследования нескольких их составов с различным соотношением настойки прополиса, димексиды и глицерина.

PHYSICO-CHEMICAL INVESTIGATIONS  
OF EAR DROPS WITH PROPOLIS

SUMMARY

We have carried out the physico-chemical investigations of ear drop composition with various percentage of propolis tincture and glycerine in order to create a new preparation — ear drops with propolis tincture — possessing a complex action for the treatment of the inflammatory ear sickness.

УДК 541.182.615.454

*С.В. ПАХОВЧИШИН, канд. хім. наук, А.П. ШИМАНСЬКИЙ, канд. хім. наук,  
В.М. ОГЕНКО, д-р хім. наук, проф., В.Ф. ГРИЦЕНКО, канд. хім. наук*

РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕЛІВ ОКСИДІВ  
АЛЮМІНІЮ ТА МАГНІЮ

*Інститут хімії поверхні НАН України*

Дисперсні препарати оксиду алюмінію з оксидом магнію відомі своєю антацидною активністю. Чистий оксид магнію використовується як засіб проти печії та як легке проносне. З водою він утворює основу. Однак у процесі старіння антацидні властивості препаратів зменшуються. Наприклад, протягом шести місяців антацидна активність гелю гідроксиду алюмінію зменшується в декілька разів [4]. Тому при виробництві фармацевтичних препаратів для підвищення їх ефективності використовують змішані дисперсії сполук алюмінію та магнію. Метою даної роботи є вивчення реологічних та колоїдно-хімічних властивостей гелів пірогенного оксиду алюмінію й оксиду магнію.

**Експериментальна частина**

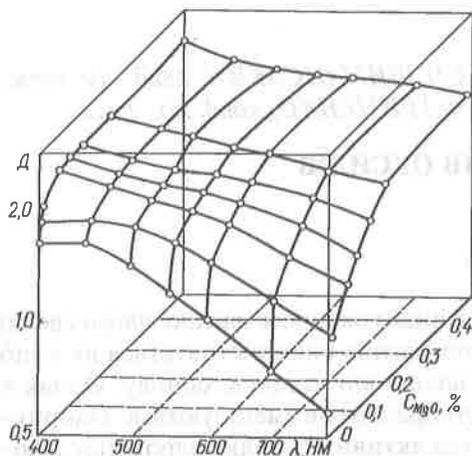
Для дослідження використовували водні дисперсії пірогенного оксиду алюмінію і оксиду магнію в різних співвідношеннях. Пірогенний оксид алюмінію одержували при високотемпературному гідролізі хлориду алюмінію у водневому полум'ї. Питома поверхня оксиду алюмінію за низькотемпературною десорбцією аргону дорівнює 140 м<sup>2</sup>/г. Дані про фазовий склад пірогенного оксиду алюмінію, його розчинність у воді та фізико-хімічні властивості подані в роботах [2, 3]. Оксид магнію використовували кваліфікації х.ч.. У водні розчини для зміни рН додавали гідроксид натрію і соляну кислоту.

Дисперсії готували шляхом перемішування інгредієнтів за допомогою лабораторної мішалки. Величину рН дисперсій визначали за допомогою лабораторного рН-метра Е-74, електрокінетичний потенціал досліджували методом електрофорезу рухомої межі [1]. Оптичну густину дисперсій вивчали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2, а динамічну в'язкість одержаних систем визначали за допомогою ротаційного віскозиметра Rheotest 2.1. Результати експериментальних досліджень подано в табл. З даних, наведених в табл., видно, що при додаванні невеликої кількості оксиду магнію до дисперсії оксиду алюмінію величина рН системи різко зростає, але не перевищує значень рН для чистої

дисперсії оксиду магнію. Слід зазначити, що в лужному середовищі частинки оксиду алюмінію змінюють позитивний заряд на негативний [1, 2], а в присутності оксиду магнію величина електрокінетичного потенціалу часток із зростанням концентрації оксиду магнію дещо зменшується, однак знак заряду при цьому не змінюється і залишається позитивним.

Для оцінки середніх розмірів агрегатів частинок в досліджуваних системах використовували залежність оптичної густини ( $D$ ) від довжини хвилі падаючого світла ( $\lambda$ ) згідно з рівнянням  $D = \text{const} \cdot \lambda^{-n}$ , де показник  $n$  залежить від розмірів частинок і не залежить від довжини хвилі.

З рис. видно, що при  $\lambda < 500$  нм лінійна залежність  $\ln D$  від  $\lambda$  порушується. При  $\lambda 300$  нм спостерігається навіть зменшення величини оптичної густини сумішей оксидів алюмінію та магнію.



Залежність оптичної густини ( $D$ ) водних дисперсій оксидів алюмінію та магнію від довжини хвилі падаючого світла ( $\lambda$ )

Збільшення вмісту оксиду магнію в досліджуваних гелях призводить до зменшення показника  $n$  (табл.), що свідчить про значне зростання середніх розмірів агрегатів і зменшення оптичної однорідності системи. Коли розміри агрегатів перевищують довжину падаючої хвилі, світлорозсіювання переходить у відбивання світла і не залежить від довжини хвилі  $\lambda$ . При масовій концентрації оксиду магнію 0,5 % поведінка одержаного гелю практично відповідає такому випадку: величина  $n$  зменшується до 0,3.

#### Колоїдно-хімічні властивості гелів оксиду алюмінію та оксиду магнію

С, % мас.		рН	$\zeta$ , мВ	n	$\eta$ , мПа·с
оксид алюмінію	оксид магнію				
5,0	0,00	5,25	32,9	1,84	26,1
5,0	0,01	7,72	32,5	1,44	37,4
5,0	0,05	8,80	21,5	1,08	59,2
5,0	0,07	9,25	17,9	0,99	61,6
5,0	0,10	9,46	19,6	0,86	71,7
5,0	0,15	9,61	17,1	0,58	66,1
5,0	0,20	9,74	17,0	0,60	53,1
5,0	0,50	10,10	12,4	0,30	82,9
0,0	0,10	10,75	13,6	—	11,8

В табл. подано також величини ефективної в'язкості  $h$ , визначеної при градієнті швидкості зсуву  $1312 \text{ с}^{-1}$ . Як бачимо, при збільшенні концентрації оксиду магнію в системі до 0,1 % мас. величина ефективної в'язкості зростає, система досягає оптимальної консистенції. З подальшим зростанням вмісту оксиду магнію в дисперсії величина в'язкості зменшується. Отже, реологічні властивості одержаної системи свідчать також про процеси агрегування при наявності оксиду магнію в суспензії оксиду алюмінію.

#### Висновки

1. Експериментально вивчено реологічні і колоїдно-хімічні властивості дисперсій оксидів алюмінію та магнію.

2. На підставі експериментальних даних виявлено, що оптимальна концентрація оксиду магнію в системі становить 0,1 % мас. При такому складі система стабільна і має оптимальну в'язкість.

1. Крулицкий Н.Н., Агабальянц Э.Г., Паховчишин С.В. // Докл. АН УССР: Сер. Б. — 1974. — № 2. — 145—147.
2. Маляренко В.В., Паховчишин С.В., Шиманский А.П. и др. // Укр. хим. журн. — 1989. — Т. 55, № 11. — С. 1141—1145.
3. Паховчишин С.В., Шиманский А.П., Курпиенко П.И. и др. // Журн. прикл. хим. — 1990. — Т. 63, № 12. — С. 2666—2669.
4. Mc Laughlin W.J., White J.L. Hem S.L. // J. Coll. & Interf. Sci. — 1993. — Vol. 158, № 2. — P. 333—341.

Надійшла до редакції 09.10.98.

*С.В.Паховчишин, А.П.Шиманский, В.М.Огенко, В.Ф.Гриценко*

#### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕЛЕЙ ОКСИДОВ АЛЮМИНИЯ И МАГНИЯ

Исследованы реологические и коллоидно-химические свойства водных дисперсий пирогенного оксида алюминия с оксидом магния. Показано, что небольшие добавки оксида магния к гелю пирогенного оксида алюминия вызывают увеличение вязкости системы.

*S.V.Pakhovchyshyn, A.P.Shimansky, V.M.Ogenko, V.F.Grytsenko*

#### RHEOLOGICAL PROPERTIES OF GELS CONTAINING ALUMINIUM AND MAGNESIUM OXIDES

##### SUMMARY

Rheological and some colloidal properties of aqueous dispersions containing pyrogenous aluminium oxide with adding of magnesium oxide were investigated. It was shown that adding of magnesium oxide minor quantities to pyrogenous alumina gels results in rising of system viscosity.

УДК 615.225.2:615.454.2.011

*В.В.НАГОРНИЙ, канд. фармац. наук*

#### ВИВЧЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУПОЗИТОРНИХ КОМПОЗИЦІЙ З НАТРІЮ НІТРОПРУСИДОМ

*Запорізький державний медичний університет*

Структурно-механічні характеристики суттєво впливають на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин з супозиторіїв, а також на їхні якісні показники [5].

При виготовленні супозиторіїв, а також при їх вживанні пацієнтом виникають зусилля, аналогічні тим, які мають місце під час зрушення в'язко-пластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі при певній швидкості зрушення і можуть бути зареєстровані інструментально [1, 3].

Супозиторії проявляють неньютоновський характер текучості, тому напруга зрушення не є величиною, прямо пропорційною швидкості зру-

шення. Для встановлення діапазону напруг зрушення, що забезпечують оптимальні якісні характеристики, необхідно встановити швидкість зрушення, зумовлюючи цей процес [2, 4].

### Експериментальна частина

Порівняльне визначення структурно-механічних показників супозиторних мас з натрію нітропрусидом на поліетиленоксидній та жировій основах проводили за допомогою віскозиметра “Реотест-2” з конусно-платівковим обладнанням. Результати визначень подано в табл.

*Значення граничної напруги зрушення й ефективної в'язкості супозиторної маси з натрію нітропрусидом на поліетиленоксидній та жировій основах*

Гradient зрушення, Дс <sup>-1</sup>	Гранична напруга зрушення, Н/м <sup>2</sup>	Ефективна в'язкість, Па · С	Гradient зрушення, Дс <sup>-1</sup>	Гранична напруга зрушення, Н/м <sup>2</sup>	Ефективна в'язкість, Па · С
<b>Поліетиленоксидна основа</b>					
11,1	43,79	394,54	180,0	85,15	47,26
20,0	64,47	322,33	100,0	72,98	72,98
33,3	94,88	284,63	60,0	63,25	105,44
60,0	149,61	249,40	33,3	49,87	149,61
100,0	187,32	187,32	20,0	38,92	194,62
180,0	231,11	128,26	11,1	27,98	252,06
<b>Жирова основа</b>					
11,1	6,56	59,06	4860,0	2,41	0,05
20,0	9,37	46,87	2700,0	2,41	0,09
33,3	10,44	31,33	1620,0	2,41	0,15
60,0	11,78	19,64	900,0	2,41	0,27
100,0	13,12	13,12	540,0	1,88	0,35
180,0	15,0	8,32	300,0	1,14	0,46
300,0	16,60	5,53	180,0	1,12	0,62
540,0	19,28	3,57	100,0	0,80	0,80
900,0	23,03	2,56	60,0	0,59	0,98
1620,0	25,44	1,57	33,3	0,40	1,21
2700,0	26,24	0,97	20,0	0,24	1,21
4860,0	26,24	0,54	11,1	0,08	0,72

Встановлено, що із збільшенням швидкості зрушення, в'язкість систем зменшується, а величина дотикової напруги зрушення зростає. Це засвідчує наявність структури в супозиторних масах.

На основі результатів залежності дотикової напруги зрушення від швидкості деформації побудовано реограми текучості супозиторних мас (рис. 1, 2). Текучість у досліджуваних системах з'являється не раптово, а лише після певних прикладених зусиль, необхідних для розриву елементів структури. Величина такого зусилля для супозиторної маси на поліетиленоксидній основі перевищує таку для супозиторної маси на

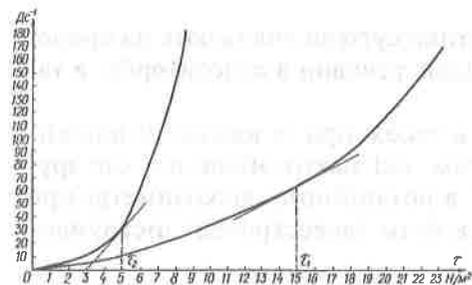


Рис. 1. Реограма текучості супозиторної маси з натрію нітропрусидом на поліетиленоксидній основі

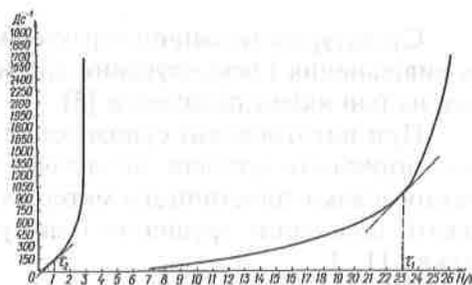


Рис. 2. Реограма текучості супозиторної маси з натрію нітропрусидом на жировій основі

жировій основі у 6,67 разу, що підтверджує значну механічну міцність мас з натрію нітропрусидом на поліетиленоксидній основі.

Дотикова напруга зрушення для системи на жировій основі зростає до значення 26,24 Н/м<sup>2</sup>, після цього йде ділянка прямої, яка вказує на руйнування структури. У період спадаючої напруги зсуву в'язкість досліджуваної системи практично не відновлюється, що разом з найбільшою величиною розходження між висхідною і низхідною кривими засвідчує домінування в системі невідновлюючих конденсаційних зв'язків.

Встановлена величина значення "механічної стабільності" дорівнює 18,67, що вказує на необоротний характер деформацій в системі на жировій основі і на її можливу нестабільність у процесі тривалого зберігання.

Аналіз реограми для супозиторної маси на поліетиленоксидній основі показав, що хоча висхідна і низхідна її частини не утворюють "петлі гістерезису", однак пологий, без ділянки прямої, характер низхідної кривої свідчить про домінування в системі в'язко-пластичних властивостей. Величина значення "механічної стабільності" для досліджуваної системи (3,0) вказує на наявність у структурі оборотних тиксотропних зв'язків, які відновлюються після докладання значних сил деформації і, відповідно, дозволяє прогнозувати стабільність такої системи при тривалому зберіганні.

Наявність у структурі супозиторної маси на поліетиленоксидній основі значної кількості коагуляційних зв'язків, а також більша величина ефективної в'язкості, ніж у супозиторної маси на жировій основі, характеризує цю систему як найбільш стійку при значному механічному впливі, який виникає, як правило, при формуванні, пакуванні і транспортуванні супозиторіїв.

## Висновки

1. Встановлено, що текучість у досліджуваних системах починається не раптово, а лише після певних прикладених зусиль, необхідних для розриву елементів структури. Величина такого зусилля для супозиторної маси на поліетиленоксидній основі перевищує таку для супозиторної маси на жировій основі у 6,67 разу, що потверджує значну механічну міцність мас з натрію нітропрусидом на поліетиленоксидній основі.

2. Величина значення "механічної стабільності" для досліджуваної системи (3,0) вказує на наявність у структурі оборотних тиксотропних зв'язків, які відновлюються після докладання значних сил деформації і, відповідно, дозволяє прогнозувати стабільність такої системи при тривалому зберіганні.

1. Головкін В.О., Дуєва О.В., Гладішев В.В. та ін. // Фармац. журн. — 1991. — № 1. — С. 51—54.
2. Головкін В.А., Боришук В.А., Нагорный В.В. // Тез. докл. Всес. науч. конф. "Современные научные, организационные и технологические проблемы высококачественного приготовления лекарств в условиях аптеки". — Кишинев, 1991. — С. 63—64.
3. Головкін В.О., Кравченко Т.М., Гладішев В.В. та ін. // Фармац. журн. — 1993. — № 2. — С. 55—58.
4. Головкін В.О., Дунаев В.В., Пешехонова Л.Л. та ін. // Вісн. фармації. — 1993. — № 1—2. — С. 81—85.
5. Мичник О.В., Степанова Э.Ф., Гладішев В.В. // Фармація. — 1993. — № 2. — Т. 44. № 1. — С. 21—24.

*В.В.Нагорный*

## ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУППОЗИТОРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ С НАТРИЯ НИТРОПРУССИДОМ

Структурно-механические характеристики оказывают заметное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из суппозиториев.

Присутствие в структуре суппозиторной массы на полиэтиленоксидной основе значительного количества коагуляционных связей, а также большая величина эффективной вязкости, чем в суппозиторной массе на жировой основе, характеризует эту систему, как более устойчивую при значительных механических воздействиях, возникающих обычно при формировании, упаковке и транспортировке суппозиториев.

Установлено, что вязкость обеих систем падает с увеличением скорости сдвига, а величина касательного напряжения сдвига возрастает, что свидетельствует о наличии структуры в изучаемых суппозиторных массах.

*V.V.Nagorni*

## STUDY OF STRUCTURAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF SUPPOSITORIAL COMPOSITIONS WITH SODIUM NITROPRUSIDE

### SUMMARY

Structural and mechanical characteristics influence enough on the processes of release and absorption of medical substances out of suppositories.

Presence of suppositorial mass on polyethylene oxide base of considerable quantity of polyethylene oxide base of considerable quantity of coagulative ties in structure, and also bigger quantity of effective toughness, than in suppositorial mass on adipose base, characterizes this system, as more steady system under considerable mechanical coercions arising usually during forming, packing and transportation of suppositories.

It has been established, that toughness of both systems diminishes with increasing of the speed of displacement, and the quantity of tangent strain of displacement increases. All this testifies about presence of structure in studing suppositoriae masses.

УДК 615.12:615.322

*В.І.ЧУЄШОВ, д-р фармац. наук., проф., С.В.СПІРИДОНОВ, аспірант*

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГРАНУЛ КАШТАНА

*Національна фармацевтична академія України*

Раніше нами було розроблено склад нового венотропного препарату на основі нетрадиційних боронованих порошків насіння каштана кінського та висівок пшеничних [6], що містить як коригент смаку цукрову пудру, а також вивчено технологічні та фізико-хімічні властивості рослинних порошків залежно від ступеня їхньої дисперсності [1, 4, 5]. Дане повідомлення присвячено обґрунтуванню вибору оптимальних параметрів рослинних порошків для розробки технології отримання лікарської форми і вивченню деяких її властивостей.

Отримані дрібні фракції порошків каштана та висівок завдяки високим значенням питомої поверхні і числа вимивання можуть забезпечувати препаратам необхідну гомогенність, біодоступність і фармакологічну активність [2]. У той же час низький вихід дрібних фракцій, їх погана

© В.І.Чуєшов, С.В.Спіридонов, 1999

сипкість, високі вологість і повітрянасищеність можуть ускладнювати технологічний процес отримання лікарської форми і не забезпечувати її стабільність при зберіганні [3]. Це зумовило необхідність підібрати більш прийнятні параметри і прийоми, щоб досягти економічності технологічного процесу і належної якості кінцевої продукції.

Спочатку ми вибирали параметри порошоків, найбільш прийнятні для забезпечення технологічності процесу отримання лікарської форми, а небажані їх властивості, що можуть справляти негативний вплив на стабільність при зберіганні, коригували шляхом відповідної технологічної обробки. Так, фракції порошоків каштана і висівок з розмірами часток 0,25 мм, що мали високі адгезивні властивості, ускладнювали процеси боронування, просіювання, змішування, транспортування та зберігання напівпродуктів [7]. Використання ж порошоків каштана та висівок з розмірами часток 0,5 мм, що мали вдвоє більшу сипкість, дозволяло без втрат для якості лікарської форми легко виконувати вищенаведені операції. Якщо фракції з більшими розмірами часток не забезпечували високої гомогенності суміші, їх не використовували.

У подальшому, незважаючи на значну об'ємну щільність порошоків, їх недостатню сипкість і високу вологість, ми вирішили зменшити значення цих показників шляхом ущільнення порошкової суміші вологою грануляцією і висушуванням.

При вивченні розпаду гранул було помічено, що в окремих випадках вони можуть утворювати суспензії, що дозволяє вживати препарат і у вигляді рідини. Ми вирішили з'ясувати умови, за яких цього можна досягти.

Визначивши коло питань для дослідження, ми розпочали відпрацювати технологію отримання лікарської форми за стадіями виробництва і вивчення її властивостей.

## Експериментальна частина

**Боронування.** Боронування насіння каштана проводили на лабораторному мікромліні з отворами сітки розміром 1 мм. Вихід порошоків з розмірами часток 0,25 мм був низький, що пов'язано з залипанням останніх у транспортних каналах млина. Внаслідок постійних зупинок і очисток безперервний процес перетворювався у періодичний, що збільшувало трудовитрати. У той же час боронування насіння до розмірів часток 0,5 мм (з удвоє більшою сипкістю) давало можливість значно збільшити продуктивність і економічність процесу без погіршення якості кінцевого продукту. Висівки також боронували до розмірів часток 0,5 мм.

**Просіювання.** Просіювання фракцій рослинних порошоків з розмірами часток 0,25 мм і менше, особливо насіння каштана, було також ускладненим через їх залипання в отворі сита. У той же час боронування і просіювання порошоків каштана та висівок через сито з отворами розміром 0,5 мм забезпечували швидкість проведення цієї операції.

**Змішування.** Ущільнення і залипання при зберіганні фракцій з розмірами часток 0,25 мм у порошоків з висівок і особливо з каштана ускладнювали наступне їх транспортування з бункерів і вимагали більш тривалого змішування в змішувачі з цукровою пудрою. Фракції досліджуваних порошоків з розмірами часток 0,5 мм при змішуванні з цукровою пудрою були більш технологічними і майже не завдавали ускладнень у роботі, забезпечуючи рівномірність змішування трикомпонентної суміші протягом 10 хв. Однак технологічні властивості отриманої порошкової суміші не поліпшилися. Як і раніше, збереглися висока об'ємна щільність, во-

логість, низька сипкість, що вимагало подальшої технологічної обробки. У зв'язку з цим було вирішено з даної порошкової суміші отримати гранули. Процес отримання гранул включав нижченаведені стадії.

**Зволоження.** Вивчаючи як зволожувач воду, 40 %- та 70 % етиловий спирт, ми встановили, що вода забезпечує отримання гранул найприйнятніших за тривкістю розпаду, економічністю і безпекою процесу.

**Гранулювання.** Грануляційну масу, отриману шляхом змішування готової порошкової суміші з водою, вибраною як зволожувач, протирали через сито з отворами розміром 2 мм.

**Сушіння і стерилізація.** Вивчення кінетики сушіння гранул (шар завтовшки 1 см, початкова температура 100 °С) показало, що найінтенсивніше випаровування вологи відбувається в перші 10—20 хв, з чим пов'язано і різке падіння температури у цей же період (до 72 °С), котра через 40—50 хв знов досягає вихідного значення. Утримання гранул у даному режимі (90 хв) забезпечує отримання їх з залишковою вологістю 2—3 % і відповідність за мікробною чистотою вимогам ДФ XI.

**Фракціонування.** Отримані після сушіння гранули внаслідок деякого їх спікання ще раз протирали через сито (гранулювали) з отворами розміром 2 мм. Далі було проведено вивчення технологічних властивостей гранул і зіставлення їхніх властивостей з аналогічними властивостями порошкових сумішей. З одержаних даних (табл.) видно, що сипкість гранул порівняно з порошковою сумішшю збільшилась у понад чотири рази, вологість зменшилась у п'ять разів, до деякої міри знизилась і порозність, у той час як пористість зросла. Це можна пояснити тим, що в гранулах під час їх сушіння під дією парів води, що випаровуються, утворюються пори і мікротріщини. Деяке зменшення порозності узгоджується з невеликим зменшенням об'ємної маси, з чого можна зробити висновок, що кількість зовнішніх порожнин дещо зменшилась, а внутрішніх — зросла.

*Технологічні показники досліджуваних матеріалів*

Досліджувані матеріали	Сипкість, г/с	Кут природного укосу	Насипна щільність, г/см <sup>3</sup>	Об'ємна щільність, г/см <sup>3</sup>	Пористість	Порозність	Вологість, %
Складний порошок	1,61	42	0,38	1,47	0,03	0,74	12,5
Гранули	7,35	37	0,45	1,25	0,14	0,64	2,9

При вивченні умов утворення суспензій після розведення гранул водою було встановлено, що в концентрації від 10 до 20 % гранули здатні утворювати суспензії, стабільність яких збільшується з підвищенням концентрації твердої фази і при вмісті останньої в межах 20 % досягається оптимальна тривкість суспензій. При цьому також встановлено, що зі збільшенням концентрації твердої фази механізм осадження часток переходить від безструктурної седиментації до ортокінетичного коагулювання.

## Висновки

1. Розроблено технологію отримання гранул венотропного препарату на основі нетрадиційних субстанцій — боронованого насіння каштана кінського і висівок пшеничних.

2. Вивчено ряд технологічних і фізико-хімічних властивостей отриманих гранул.

1. Ветров П.П., Гарна С.В., Прокопенко С.О та ін. // Фармац. журн. — 1987. — № 3. — С. 52—56.
2. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. — М.: Медицина, 1976. — 204 с.
3. Промышленная технология лекарств / Под ред. В.И. Чуешова. — Х.: Основа, 1999. — Т. 2. — 704 с.

4. Спиридонов В.Н., Чуешов В.И., Яковлева Л.В. и др. // Фармаком. — 1999. — № 5. — С. 27—28.
5. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского и Ф.А.Конева. — Х.: Рирег, 1996. — 780 с.
6. Чуешов В.И., Спиридонов С.В., Яковлева Л.В. та ін. // Матеріали Міжнародної конференції, присвяченої 75-річчю з дня народження ректора ХФІ, доктора фармацевтичних наук, професора Сала Дмитра Павловича. — Х.: Основа, 1998. — С. 327—331.
7. Чуешов В.И., Яковлева Л.В., Спиридонов С.В. // Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України.— Х.: Вид-во УкрФА, 1999. — 864 с.

Надійшла до редакції 26.10.99.

*В.И. Чуешов, С.В. Спиридонов*

#### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ГРАНУЛ КАШТАНА

Разработана технология получения гранул венотропного препарата на основе измельченных семян каштана конского и отрубей пшеничных, а также отработана технология их получения по стадиям производства. Изучен ряд технологических и физико-химических свойств полученных гранул.

*V.I. Chueshov, S.V. Spiridonov*

#### DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STUDY OF PROPERTIES GRANULES OF A CHESTNUT

##### SUMMARY

The technology of reception venotropic drugs granules on the basis of semen crushed of a chestnut and bran wheat is developed, and also the technology of their reception on stages of manufacture is fulfilled. A number of technological and physico-chemical properties of received granules is investigated.

УДК 615.012

*З.Ю.МАЗЯК, д-р техн. наук, проф., В.В.ДЯЧОК, канд. техн. наук*

#### КІНЕТИКА СУШІННЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З КОРЕНЕВИЩ ТА КОРЕНІВ ВАЛЕРІАНИ

*Державний університет "Львівська політехніка"*

За останні роки у фармакології широкого розповсюдження набули сухі фітоекстракти. Зручність у дозуванні, зберіганні, транспортуванні — ось основні критерії, які спонукають до їх одержання та застосування. Технологія одержання сухих екстрактів має три основних стадії: екстракція, концентрування, сушіння. Більшість гідрофільних сполук, стійких до окислення, сипких, добре висушуються на розпилюючих сушарках, завдяки чому технологічний процес одержання сухих екстрактів на цьому завершується. Проте для низки сполук з аморфною будовою, здатних окислятися киснем повітря, доводиться застосовувати вакуум-вальцеві, полицхові або інші види сушарок. У такому випадку до технологічного процесу додаються стадії подрібнення та просіювання.

Сухий екстракт з кореневищ та коренів валеріани (*Rhizomata cum radicibus Valerianae*) у світовій медичній практиці застосовується як препарат заспокійливої дії, а в поєднанні з іншими, аналогічними за фарма-

кологічною дією речовинами, — для лікування неврозів. Тому пошук оптимальних і дешевих методів сушіння екстракту валеріани є актуальним питанням.

Метою роботи було вивчення кінетики сушіння густого екстракту з кореневищ та коренів валеріани для розрахунку процесу і проектування обладнання для здійснення технологічного процесу одержання сухого екстракту.

Кінетику сушіння густого екстракту з кореневищ та коренів валеріани вивчали у вакуум-сушильній шафі при температурах 100, 90, 80 та 70 °С і розрідженні 0,7 кг/см. Результати кінетики сушіння наведено в табл.

Кінетика сушіння густого екстракту кореневищ та коренів валеріани

t, °C	τ, с	120	300	600	900	1500	2100	2400	2700	3000	3600
100	W, %	10,0	5,83	3,24	1,33	0,60	0,10	0,00	—	—	—
90	W, %	20,0	12,27	6,35	3,40	1,70	0,75	0,50	0,00	—	—
80	W, %	23,0	14,61	9,89	7,29	4,03	1,40	0,09	0,00	—	—
70	W, %	25,0	17,16	13,40	10,30	6,12	3,76	2,12	1,61	0,50	0,00

Кінетика процесу сушіння відображається основним рівнянням, що встановлює взаємозв'язок між вологовмістом і часом (крива сушіння) [1, 2]. На рис. представлено криві сушіння, отримані в результаті експериментування при різних температурних умовах.

Як видно з рис., процес проходить як в першому, так і в другому періодах сушіння.

Для апроксимації експериментальних даних можуть бути використані такі залежності:

— для першого періоду (постійної швидкості вологовидалення)

$$W = W_0 - Nt \quad (1),$$

де

$W$  — текучий вологовміст;  
 $W_0$  — початковий вологовміст;  
 $N$  — швидкість сушіння;  
 $t$  — час.

Швидкість сушіння залежить від температурних умов проведення процесу. Вона обчислена на основі експериментальних даних, наведених в табл., а числові її значення становлять при температурі 70 °С — 7,50, при 80 °С — 9,10, при 90 °С — 11,70, при 100 °С — 22,50 %/с;

— для другого періоду (падаючої швидкості вологовидалення)

$$\frac{W - W_p}{W_{kp} - W_p} = e^{-kt} \quad (2), \text{ де}$$

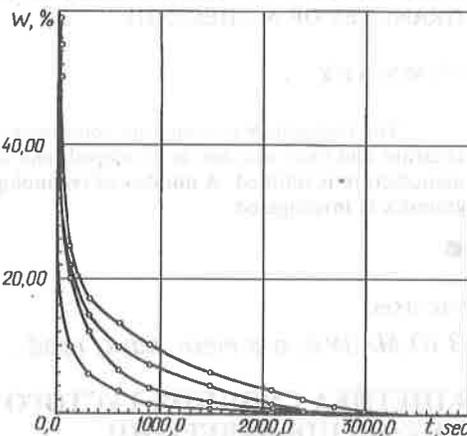
$W_p$  — рівноважний вологовміст;  
 $k$  — коефіцієнт висушування;  
 $W_{kp}$  — критичний вологовміст.

Коефіцієнт висушування може бути розрахований на основі експериментальних даних з використанням залежності

$$k = \frac{2,3[\lg(W_1 - W_p) - \lg(W_2 - W_p)]}{t_2 - t_1} \quad (3), \text{ де}$$

$W_1, W_2$  — значення вологовмісту в момент часу  $t_1, t_2$ .

Цифрові значення коефіцієнта висушування у другому періоді становлять:



при 70 °С — 0,0608, при 80 °С — 0,0888, при 90 °С — 0,1030, при 100 °С — 0,1390. Залежності (1) і (2) дозволяють апроксимувати експериментальні дані з високою точністю, оскільки рівняння (1) — це рівняння прямої лінії, а рівняння (2) — експоненціальна функція.

У процесі дослідження встановлено також, що вміст ізовалеріанової кислоти в даному інтервалі температур і при даній тривалості процесу не змінювався і становив в умовах експерименту 5,2 % в перерахунку на суху речовину. Визначено також інтервал температури розм'якшення сухого матеріалу, який становить 30—35 °С.

## Висновки

1. Вивчено кінетику сушіння густого екстракту з кореневищ та коренів валеріани.
2. Проаналізовано результати експериментального дослідження для виявлення алгоритму апроксимації.
3. Визначено швидкість сушіння в перший період процесу та коефіцієнт висушування у другому періоді сушіння.
4. Отримані результати дають підставу застосовувати для сушіння густого екстракту кореневищ та коренів валеріани вакуум-вальцеву сушарку.

1. Мазяк З.Ю. Тепло и массоперенос в пористых телах при переменных потенциалах в среде. — К.: Виш. шк., 1979. — 121 с.
2. Мазяк З.Ю., Гірник М.Л., Гердей В.М. Математичне моделювання процесів конвективного сушіння. — К.: Будівельник, 1993. — 247 с.

Надійшла до редакції 24.09.98.

*З.Ю.Мазяк, В.В.Дячок*

## КИНЕТИКА СУШКИ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ ВАЛЕРИАНЫ

Представлены результаты кинетики сушки густого экстракта корневищ с корнями валерианы (*Valeriana officinalis* L.s.l.) семейства валериановых (*Valerianaceae*). Определена скорость сушки в первом периоде процесса и коэффициент сушки во втором периоде. Выбран тип сушилки.

*Z. Yu. Mazyak, V. V. Dyachok*

## KINETICS OF DRYING FOR DENSE EXTRACT OF RHIZOME WITH ROOT VALERIANA

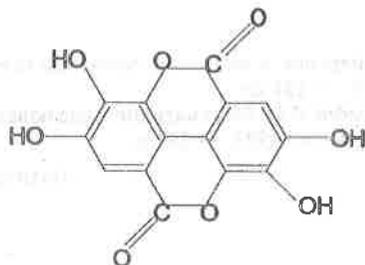
### SUMMARY

A study is presented of the kinetics of drying for dense extract of root with rhizome valeriana — *Valeriana officinalis* L.s.l., family — *Valerianaceae*. The drying rate is determined in first period of this process and for the second period of the drying coefficient is given. The type of drying apparatus is selected.

## ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ ЯК АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТУ З КАРДІОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ

Національна фармацевтична академія України,  
Центральна науково-дослідна лабораторія, Харків

Захворювання серця з перекисною патологією кардіоміоцитів (міокардити, кардіоміопатії і міокардіодистрофії) відносяться до поширених захворювань серцево-судинної системи (ССС) [4]. Хронічний перебіг цих патологій і висока частота рецидивів зумовлюють необхідність тривалої лікарської терапії, що пов'язано з реальною можливістю розвитку побічних реакцій. У зв'язку з цим є доцільним створення нових менш токсичних кардіопротекторних антиоксидантів. Зазначеній вимозі відповідають рослинні препарати, до яких відноситься елагова кислота. Субстанція елагової кислоти (ЕК) належить до дубильних речовин. Одержують її з шишок вільхи клейкої (*Alnus glutinosa*) і сіпої (*Alnus cinerea*).



ЕК містить у своїй молекулі чотири рухомих атоми водню, здатних зв'язувати вільні радикали (продукти ПОЛ) [6], що дозволяє віднести об'єкт дослідження до антиоксидантів прямої дії. У ході доклінічних досліджень було встановлено, що ЕК має антиоксидантну, УФ-протекторну, протизапальну і репаративну активність в дозі 1 мг/кг [1]. З урахуванням одержаних результатів було виготовлено лікарську форму — таблетки елагової кислоти по 5 мг. На моделях ізадринового міокардиту, хронічної етанолфуразолідонової кардіоміопатії і доксорубіцинової міокардіодистрофії у щурів було встановлено, що субстанція і таблетки ЕК в дозі 1 мг/кг показали стабільний кардіопротекторний ефект, що переважає такий препаратів порівняння, за рахунок виражених антиоксидантних властивостей [2, 5].

У цій роботі наведено результати вивчення токсичності субстанції ЕК при одноразовому введенні, субстанції і таблеток ЕК при тривалому застосуванні, а також дослідження алергізуючих властивостей.

**Методи дослідження.** Для відтворення клініки гострого отруєння і встановлення середньосмертельних доз ( $LD_{50}$ ) гостру токсичність ЕК вивчали за Т.В.Пастушенко із співавторами [3]. Досліди проводили на білих безпородних щурах при одноразовому пероральному і парентеральному (внутрішньоочеревинному) введенні. Спостереження за тваринами тривало 14 діб.

Для більш повної оцінки можливої ушкоджуючої дії при тривалому надходженні в організм, а також для виявлення найчутливіших до препарату органів і систем було проведено вивчення хронічної токсичності

субстанції і таблеток ЕК на білих безпородних щурах з урахуванням статевих відмінностей.

Тривалість досліджень токсичних ефектів препарату зумовлена строками, в які передбачалось його застосування в клініці (4–6 тижнів), і становила 6 місяців. Субстанцію і таблетки ЕК вивчали в умовно терапевтичній дозі 1 мг/кг і в 10 разів її переважаючій — 10 мг/кг.

Токсичну дію параметрів оцінювали за зміною гематологічних показників периферичної крові, функціонального стану ЦНС, печінки (рівень загального білка і білкових функцій, активності церулоплазміну й амінотрансфераз у сироватці крові, тривалості медикаментозного сну), нирок (добовий діурез, вміст креатиніну, сечовини і хлоридів у сечі, відносну щільність сечі) і підшлункової залози (кількість глюкози у крові). По закінченні періоду досліджень тварин виводили з експерименту, виділяли і зважували внутрішні органи, розраховували вагові коефіцієнти, які були інтегральними показниками функціонального стану органів тварин.

Виявлення можливих алергізуючих властивостей субстанції і таблеток ЕК проведено в реакції *in vitro*: непрямої дегрануляції тучних клітин, і в тестах *in vivo*: “кон’юнктивальна проба” й активна шкірна анафілаксія (АКА) загальноприйнятими методами.

Одержані результати оброблено методами варіаційної статистики із застосуванням коефіцієнта Стюдента (*t*).

Таблиця 1

*Результати дослідження гострої токсичності елагової кислоти на щурах при внутрішньоочеревинному введенні*

Доза, мг/кг	Кількість тварин	Спостережуваний ефект, загибель тварин / кількість тварин
562	3	0/3
630	3	1/3
668	3	1/3
708	3	2/3
750	3	3/3

Результати вивчення гострої токсичності наведено в табл. 1. Одно-разове пероральне введення субстанції ЕК щурам в максимальній дозі (20 000 мг/кг) не викликало загибелі тварин і ознак токсичної дії. Введення доз, які переважали вивчену, було утрудненим, тому подальше визначення ЛД<sub>50</sub> при пероральному введенні неможливі.

Для розширення відомостей про токсичні властивості субстанцій ЕК вивчали гостру токсичність при внутрішньоочеревинному введенні. Оскільки при парентеральному введенні значно менше інтоксикаційних бар’єрів, клас токсичності препаратів підвищувався.

Клінічна картина гострого отруєння у тварин після внутрішньоочеревинного введення токсичних доз субстанції ЕК характеризувалась зниженням рухової активності, відсутністю апетиту, порушенням координації рухів, потім наставала загибель. Одержані дані свідчать про те, що субстанція ЕК є відносно нешкідливою при пероральному введенні (ЛД<sub>50</sub> > 15 000 мг/кг) і малотоксичною при внутрішньоочеревинному введенні (101 < ЛД<sub>50</sub> < 1000 мг/кг).

У ході хронічного експерименту дослідні тварини за зовнішнім виглядом, поведінкою і відношенням до їжі не відрізнялись від тварин контрольної групи; не спостерігалось пригнічення активності і розвитку агресивності.

Результати тестування ЦНС методом “відкритого поля”, подані в табл. 2, 3, показали, що субстанція елагової кислоти в дозі 1 і 10 мг/кг

Таблиця 2

## Показники функціонального стану ЦНС шурів при тривалому застосуванні субстанції елагові кислоти

Показник	Строк дослідження	Шурі-самці						Шурі-самки									
		контроль			субстанція елагові кислоти			контроль			субстанція елагові кислоти						
		n	x ± Sx	n	x ± Sx	n	x ± Sx	n	x ± Sx	n	x ± Sx	n	x ± Sx				
Кількість перетинань	Вихідний	6	26,00±4,0				6	38,33±4,90									
	1 міс.	7	26,14±2,8	1	39,14±5,65	7	33,86±6,15	7	34,14±5,80	7	32,00±6,44	7	34,40±3,52				
	3 міс.	8	13,75±1,8	2	10,25±0,65	8	9,00±1,10*	8	11,75±2,02	8	8,0±1,57	8	10,87±2,01				
	6 міс.	8	39,15±7,8	9	18,80±4,49	8	11,40±3,69	8	29,44±2,93	8	19,20±3,85*	8	14,7±2,53*				
Кількість вертикальних стояків	Вихідний	6	4,67±0,80				6	7,50±1,28									
	1 міс.	7	3,43±0,20	7	4,71±0,87	7	3,43±0,65	7	2,43±0,61	7	3,86±1,50	7	3,43±1,09				
	3 міс.	8	2,75±0,45	8	3,25±0,67	8	3,88±0,90	8	3,43±0,58	8	4,14±1,14	8	3,75±1,16				
	6 міс.	8	3,30±1,08	8	2,40±0,55	8	1,50±0,48	8	3,55±0,94	8	2,60±0,60	8	1,30±0,42*				
	Вихідний	6	4,33±0,76	6	4,33±0,76	6	7,50±1,28	6	7,50±1,28	6	7,50±1,28	6	7,50±1,28				
	1 міс.	7	4,0±0,83	7	5,71±0,97	7	3,71±1,06	7	2,43±0,61	7	3,86±1,50	7	5,29±1,99				
3 міс.	8	5,13±0,61	8	4,25±0,63	8	6,0±0,91	8	3,43±0,58	8	4,14±1,14	8	4,88±1,11					
6 міс.	8	3,60±0,95	8	3,60±1,15	8	2,0 ±0,98	8	3,55±0,94	8	2,60±0,60	8	2,20±0,59					
Кількість дефекацій	Вихідний	6	5,00±1,21				6	0,50±0,50									
	1 міс.	7	2,71±0,68	7	3,43±1,02	7	1,40±0,53	7	1,14±0,46	7	2,71±1,02	7	2,14±0,70				
	3 міс.	8	3,50±1,19	8	2,20±0,58	8	1,33±0,33	8	2,25±0,75	8	2,33±0,67	8	4,00±0,58				
	6 міс.	8	2,11±0,56	8	2,50±0,92	8	0,80±0,44	8	0,63±0,40	8	0,50±0,31*	8	1,50±0,04				
	Вихідний	6	2,17±1,05	6	2,17±1,05	6	2,17±1,05	6	2,17±1,05	6	2,17±1,05	6	2,17±1,05				
	1 міс.	7	0,57±0,37	7	0,43±0,30	7	0,86±0,34	7	1,00±0,38	7	0,83±0,31	7	0,43±0,20				
3 міс.	8	0,00±0,00	8	0,00±0,00	8	1,00±0,00	8	0,00±0,00	8	0,00±0,00	8	0,00±0,00					
6 міс.	8	1,0±0,45	8	1,0±0,38	8	0,80±0,54	8	0,89±0,56	8	0,10±0,10	8	0,50±0,34					
Кількість умивань	Вихідний	6	0,00±0,00				6	0,00±0,00									
	1 міс.	7	0,43±0,30	7	1,75±0,19*	7	0,71±0,42	7	0,71±0,29	7	1,29±0,49	7	0,71±0,36				
	3 міс.	8	0,00±0,00	8	2,33±0,71*	8	6,00±0,00*	8	0,00±0,00	8	5,00±0,00*	8	2,25±1,25				
	6 міс.	8	0,60±0,34	8	0,30±0,26	8	0,10±0,11	8	0,78±0,28	8	0,3±0,15*	8	0,89±0,33				
	Вихідний	6	42,17±3,3	6	42,17±3,3	6	53,67±6,31	6	53,67±6,31	6	53,67±6,31	6	53,67±6,31				
	1 міс.	7	35,00±3,7	7	53,14±5,54	7	43,57±7,67	7	45,57±7,21	7	44,71±0,54	7	46,43±4,87				
Сума активностей	3 міс.	8	22,00±2,0	8	18,87±1,94	8	21,62±2,43	8	21,50±3,15	8	18,14±3,31	8	21,88±3,25				
	6 міс.	8	43,40±6,2	8	28,80±6,01	8	14,80±4,97	8	39,00±3,49	8	27,30±5,05*	8	21,10±3,05				

\* Відхилення достовірне відносно контролю (P ≤ 0,05).

Таблиця 3

Показники функціонального стану ЦНС щурів при тривалому застосуванні таблеток елагової кислоти

Показник	Строк дослідження	Щурі-самці						Щурі-самки					
		контроль			субстанція елагової кислоти			контроль			субстанція елагової кислоти		
		n	x ± Sx	10 мг/кг	n	x ± Sx	10 мг/кг	n	x ± Sx	1 мг/кг	n	x ± Sx	10 мг/кг
Кількість перетинань	Вихідний	6	26,00±4,0		6	38,33±4,9		6	23,00±2,0	6	25,33±3,8		
	1 міс.	6	20,00±2,8	1	6	19,50±2,29	0	6	20,50±1,7	6	23,00±2,0	6	25,33±3,8
	4 міс.	8	26,75±3,5	9	8	26,33±3,7	8	8	38,75±3,2	8	28,38±2,4	8	33,25±3,2
Кількість вертикальних стояків	Вихідний	6	4,67±0,80	8	6	7,50±1,28	6	6	0,50±0,34	6	0,50±0,34	6	0,50±0,23
	1 міс.	6	0,50±0,22	6	6	0,33±0,21	6	6	0,33±0,21	6	0,50±0,34	6	0,50±0,23
	4 міс.	8	2,50±0,73	8	8	3,00±0,65	8	8	3,50±0,98	8	5,50±0,50	8	4,13±0,69
Кількість заглядувань в норки	Вихідний	6	4,33±0,76	6	6	7,50±1,28	6	6	7,50±1,28	6	7,50±1,28	6	7,50±1,28
	1 міс.	6	3,17±1,08	6	6	2,83±0,87	6	6	2,33±0,80	6	6,17±1,05	6	3,67±0,92
	4 міс.	8	3,38±0,60	8	8	3,00±0,50	8	8	4,25±0,86	8	3,13±0,64	8	5,25±0,88
Кількість дефекацій	Вихідний	6	5,00±1,21	6	6	0,50±0,22	6	6	0,50±0,22	6	0,00±0,00	6	0,00±0,00
	1 міс.	6	1,83±1,05	6	6	2,00±0,89	6	6	0,33±0,33	6	0,00±0,00	6	0,00±0,00
	4 міс.	8	0,38±0,37	8	8	0,50±0,27	8	8	0,75±0,49	8	0,25±0,25	8	0,00±0,00
Кількість уринацій	Вихідний	6	2,17±1,05	6	6	2,17±0,75	6	6	2,17±0,75	6	0,33±0,21	6	0,17±0,17
	1 міс.	6	0,00±0,00	6	6	0,00±0,00	6	6	0,00±0,00	6	0,00±0,00	6	0,17±0,17
	4 міс.	8	0,00±0,00	8	8	0,25±0,25	8	8	0,50±0,50	8	0,88±0,58	8	0,38±0,37
Кількість умивань	Вихідний	6	0,00±0,00	6	6	0,00±0,00	6	6	0,00±0,00	6	0,00±0,00	6	0,00±0,00
	1 міс.	6	1,33±0,42	6	6	0,50±0,34	6	6	0,50±0,34	6	0,83±0,48	6	0,00±0,00
	4 міс.	8	0,13±0,12	8	8	0,88±0,40	8	8	0,75±0,25	8	1,13±0,35	8	0,63±0,42
Сума активностей	Вихідний	6	42,17±3,3	3	6	53,67±6,3	1	6	53,67±6,3	6	30,83±2,6	6	29,67±4,0
	1 міс.	6	26,83±4,4	2	6	20,67±2,5	9	6	24,50±1,8	6	30,83±2,6	6	29,67±4,0
	4 міс.	8	32,63±4,0	9	8	34,25±3,9	5	8	48,50±4,4	8	39,25±3,2	8	43,63±4,0
												0	

\* Відхилення достовірне відносно контролю (P ≤ 0,05).

після 6-ти місяців введення сприяє пригніченню ЦНС тварин обох статей, що проявляється достовірним зниженням рухової активності й емоційною реактивністю і як результат — інтегрального показника: суми активностей. Таблетки елагової кислоти в дозі 1 і 10 мг/кг після 4-го місяця введення щурам не викликали зниження емоційної реактивності. Відсутність впливу таблеток елагової кислоти в обох досліджуваних дозах на функціональний стан ЦНС зумовлює більш малі строки дослідження, отже, є підстава припускати, що при шести місячному введенні, таблетки ЕК, як і субстанція, пригнічуватимуть ЦНС.

Аналіз динаміки маси тіла протягом експерименту показав достовірне збільшення маси тіла тварин в дослідних і контрольних групах відносно вихідних даних, що вказує на відсутність токсичного впливу субстанції і таблеток ЕК на трофічні процеси у досліджуваних дозах.

Досліджуючи вагові коефіцієнти внутрішніх органів після тривалого застосування субстанції ЕК, у щурів-самців відмічено достовірне зниження відносної маси пачінки в обох вивчених дозах після одного місяця дослідження, однак функціональний стан органу характеризувався нормальними біохімічними показниками білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, а також згортальної системи крові. Також спостерігалось збільшення відносної маси селезінки при введенні елагової кислоти в умовнотерапевтичній дозі протягом 3-х місяців і в токсичній — протягом 6-ти місяців.

У щурів-самок введення обох доз протягом одного місяця викликало достовірне збільшення відносної маси серця. Однак ці зміни знаходяться в межах фізіологічної норми, а також коливань показника в контрольній групі і не можуть розглядатися як виявлення токсичного впливу препарату. Досліджуючи вагові коефіцієнти внутрішніх органів після тривалого застосування таблеток елагової кислоти, у щурів-самців встановлено вплив препарату в обох дозах на більшому терміні, що виявляється в достовірному зниженні відносної маси печінки, селезінки і сім'яників, однак показники функціонального стану цих органів були в межах норми.

У щурів-самок на першому місяці експерименту встановлено статистично значуще збільшення відносної маси нирок при введенні дози 10 мг/кг і селезінки при введенні досліджуваних таблеток в дозі 1 мг/кг, але значущих змін концентраційної, реабсорбційної, азотвидільної і фільтраційної функції нирок, а також змін показників функціонального стану селезінки не зафіксовано. Після чотиримісячного застосування препарату у більш високій дозі у щурів-самок спостерігалось збільшення вагового коефіцієнта серця, яке має характер тенденції. Однак ці зміни знаходяться в межах фізіологічної норми і не можуть розглядатися як виявлення токсичного впливу таблеток елагової кислоти.

Вивчення гематологічних показників у динаміці не виявило негативного впливу препарату у вивчених дозах на картину крові.

Не виявлено істотних змін в роботі серця щурів: ЧСС, величини інтервалів (PR, PQ, QT) і зубців (P, R, Q, I) ЕКГ, систолічний показник знаходились в межах норми.

Тестування сенсibiliзуючих властивостей субстанції і таблеток ЕК на моделях активної шкірної анафілаксії і “кон’юнктивальної проби” показало відсутність анафілактогенної дії препарату за умов відтворення алергічної реакції на шкірі і слизовій кон’юнктиви і рогівки. Експериментальні дані, одержані в реакції непрямой дегрануляції тучних клітин щурів також дозволяють зробити висновок, що субстанція і таблетки ЕК не є алергеном.

## Висновки

1. ЕК є відносно нешкідливою при пероральному і малотоксичною при внутрішньоочеревинному введенні шурам.

2. За результатами вивчення специфічної токсичності субстанція і таблетки ЕК не є алергеном.

3. При тривалому введенні субстанції і таблеток ЕК в дозах 1 і 10 мг/кг не виявлено токсичних ефектів на функції життєво важливих органів і систем експериментальних тварин. Однак максимально тривале застосування препаратів може спричинити пригнічення ЦНС.

1. *Ивахненко О.К., Бунятян Н.Д., Сербін А.Г.* // Матеріали Міжнарод. конф., присвяч. 75-річчю з дня народження ректора ХФІ (1970 — 1980), д-ра фармац. наук, проф. Сала Д.П. — Х.: Основа, 1998. — С. 116.
2. *Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д., Яковлева Л.В.* // Оптимизация создания лекарственных препаратов. Материалы науч.-практ. семинара по созданию новых лек. средств. — Х., 1999. — С. 98—105.
3. *Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А.* // Гигиена и санитария. — 1985. — № 6. — С. 46 — 49.
4. *Теодори М.И.* // Кардиология. — 1972. — № 9. — С. 5—17.
5. *Яковлева Л.В., Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д.* // Эксперимент. и клин. фармакология. — М., 1998. — Т. 61, № 3 — С. 32—34.
6. *Valenzuela A., Lagos C., Schmidt K. et al.* // Biochem. Pharmacol. — 1985. — Vol. 34. — P. 2209—2212.

Надійшла до редакції 07.10.99.

*А.К.Ивахненко, Т.С.Сахарова*

### ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ КАК АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТА С КАРДИОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Проведено исследование токсических свойств нового антиоксидантного препарата с кардиопротекторным действием — эллаговой кислоты. По результатам острой и специфической токсичности препарат является малотоксичным, не проявляет алергизирующих свойств. При длительном введении субстанции и таблеток ЭК в дозах 1 и 10 мг/кг не выявлено токсических эффектов на функции жизненно важных органов и систем экспериментальных животных, однако максимально длительное применение препаратов предполагает угнетение ЦНС.

*О.К.Ивахненко, Т.С.Сахарова*

### STUDY TOXIK PROPERTIES ELLAGIK ACID AS ANTIOXIDATION PREPARAT WITH HEARTPROTECTING ACTION

#### SUMMARY

The research toxikal properties new antioxidation preparat with heartprotection action — ellagik acid is conducted. By results of sharp and specific toxik the preparation is not much toxikal, does not display allergic properties. For want of long duration introduction of substation and tablets EK in dozes of 1 and 10 mg/rgs is not revealed toxikal effects on a function of the vital organs and systems of an experimental animal, however maximum long duration application of preparations assumes an oppression CNS.

**ВМІСТ ФОСФОЛІПІДІВ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ  
ПРИ ГІПОКСИЧНИХ СТАНАХ У ПЕРИНАТОЛОГІЇ***Запорізький інститут удосконалення лікарів*

Проблема гіпоксичних станів у перинатології до цього часу залишається актуальною, що пов'язано з негативним впливом гіпоксії на плід, численними ускладненнями під час пологів, високою перинатальною смертністю, а також наявністю нервово-психічних розладів у дітей [4]. Тому важливим є пошук шляхів ліквідації наслідків гіпоксії. В останні роки склалася думка, що суттєву роль в розвитку патологічних станів відіграє мембранна патологія. Всі компенсаторно-присосовні процеси в організмі супроводжуються модифікацією метаболізму структурних компонентів мембран — фосфоліпідів, відображенням чого є якісні та кількісні зміни основних фракцій фосфоліпідів у клітинних мембранах.

Це спонукало нас до вивчення змін основних фракцій фосфоліпідів в еритроцитах жінок у III триместрі вагітності та новонароджених, що зазнали впливу різних форм гіпоксії, та корекції їх порушень.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 15 жінок зі сприятливим перебігом вагітності (контрольна група) та 23 — з хронічною плацентарною недостатністю (ХПН), яка призводить до гіпоксії плода. Хронічна плацентарна недостатність зумовлена як анемією вагітних, так і зниженням трансплацентарного кровообігу, а також може мати місце внаслідок інших ускладнень вагітності. Під спостереженням було також 57 новонароджених. З них 13 перенесли хронічну гіпоксію в антенатальний період, 7 — гостру гіпоксію під час пологів, у 16 — гостра гіпоксія розвинулася під час пологів на фоні хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Малята (21 дитина), котрі не перенесли гіпоксію в антенатальний період, становили контрольну групу. Рівень основних фракцій фосфоліпідів визначали методом тонкошарової хроматографії на силікагелевих пластинах в системі метанол — хлороформ — вода [1]. Отримані результати, оброблені статистично, наведено в табл. 1–3.

**Результати та їх обговорення.** Як видно з даних, наведених в табл. 1, у жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності відмічалось достовірне зменшення рівня фосфатидилінозиту, сфінгомієліну, фосфатидилхоліну в еритроцитах порівняно з жінками зі сприятливим перебігом вагітності. Оскільки доведена наявність динамічної рівноваги між рівнем фосфоліпідів у плазмі крові і клітинних мембранах [3], можна твердити і про порушення обміну у плазмі крові та інших клітинах.

У новонароджених вміст усіх фракцій фосфоліпідів вищий, ніж у вагітних. У новонароджених, що перенесли гостру гіпоксію під час пологів, дещо збільшений рівень фосфатидилсерину, лізолецитину; даних про різницю по решті фракцій фосфоліпідів ми не отримали. У новонароджених, що перенесли хронічну гіпоксію, порівняно з контрольною групою в антенатальному періоді зменшені рівні сфінгомієліну та фосфатидилхоліну. Відомо, що фосфатидилхолін є основним структурним елементом сурфактанту [2]. Тому зниження вмісту фосфоліпідів частково пояснюється більш частою легеневою патологією у дітей, які перенесли хронічну гіпоксію в антенатальному періоді. Зниження кількості фос-

фоліпідів негативно впливає і на процеси мієлінізації у центральній нервовій системі, що призводить до психоневралгічних розладів, які значно частіше зустрічаються у цих дітей [5].

У новонароджених, що перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпокісію, спостерігалось також зниження рівнів фосфатидилсерину та лізо-

Таблиця 1  
Вміст фосфоліпідів у вагітних та новонароджених, які зазнали впливу гіпоксії

Група обстежених	п	Фосфатидилсерин	Лізолецитин	Фосфатидилінозит	Сфінгомелітин	Фосфатидилхолестерин	Фосфатидилгліцерин	Фосфатидилетаноламін
Вагітні без ХПН	15	387±33,2	441±43,4	796±58,9	1784±88,5	2344±102,2	652,5±75,6	386±36,8
Вагітні з ХПН	23	330±24,5	442±22,8	560±31,9*	1373±33,9*	1827±54*	669,7±41	335±22,5
Новонароджені без гіпоксії	21	1999±79,7	1902±77,0	2150±93,0	2284±82,5	2911±90,5	687±35	569±30
з гострою гіпоксією	7	2131±77,3	2133±171	2161±105	2452±84,5	3186±143,5	711±56	572±51
з хронічною гіпоксією	13	1757±33,7	1698±71,1	1948±157,7	1932±77,8*	2612±41,4*	614,4±41,4	561±28,4
з поєднаною гіпоксією	16	1858±36,6	1889±56,3	1786±67,2*	1821±54,2*	2638±67,4*	640±40,7	532±20,5

\* Достовірна різниця при порівнянні з відповідними контрольними групами вагітних та новонароджених (p < 0,05).

Таблиця 2

Вплив есенціале на вміст фосфоліпідів у вагітних

Група вагітних	п	Фосфатидилсерин	Лізолецитин	Фосфатидилінозит	Сфінгомелітин	Фосфатидилхолестерин	Фосфатидилгліцерин	Фосфатидилетаноламін
Дослідна до лікування	8	326±49,4	490±36,8	585±29,6	1427±41,3	1832±76,9	650±61,3	307±28,2
група після лікування	8	326±31,7	395±32,0	632±33,5	1652±74,6*	2225±116,4*	663±41,3	291±24,8
Контрольна до лікування	7	343±23,4	451±38,4	543±34,3	1340±47,3	1836±52,6	694±61,5	347±26,4
група після лікування	7	323±33,3	379±28,2	587±24,5	1397±85,8	1920±38,2	651±38,7	350±28,2

\* Достовірна різниця при порівнянні груп до і після лікування (p < 0,05).

\*\* Достовірна різниця дослідної та контрольної груп після лікування (p < 0,05).

Таблиця 3

Зміни рівня фосфоліпідів при лікуванні есенціале новонароджених

Група обстежених	п	Фосфатидилсерин	Лізолецитин	Фосфатидилінозит	Сфінгомелітин	Фосфатидилхолестерин	Фосфатидилгліцерин	Фосфатидилетаноламін
Дослідна до лікування	8	1808±51,7	1810±62,1	1742±58,2	1881±54,6	2628±41,2	651±45,3	556±28,6
група після лікування	8	1845±50,8	1625±54,6*	1829±46,5	2043±33,8*	2901±49,5*	613±38,6	608±43,9
Контрольна до лікування	8	1829±42,6	1811±59,4	1787±30,9	1808±46,3	2625±42,8	619±29,3	547±25,2
група після лікування	8	1815±58,9	1671±48,2	1754±47,2	1827±63,6	2696±37,5	537±27,5	560±25,2

\* Достовірна різниця при порівнянні груп до і після лікування (p < 0,05).

\*\* Достовірна різниця дослідної і контрольної груп після лікування (p < 0,05).

лецитину, тоді як у малюків з поєднаною формою гіпоксії ці показники мало відрізнялися від результатів, отриманих у контрольній групі. Вірогідно, в цих випадках має місце урівноваження дії хронічної гіпоксії під час вагітності, спрямованої на зниження рівня цих фосфоліпідів і гострої антенатальної гіпоксії, що призводить до підвищення їх рівня.

Таким чином, хронічна гіпоксія фетоплацентарного комплексу призводить до односпрямованих змін в еритроцитах як матері, так і плода — зниження рівня фосфоліпідів.

Визначення цього факту спонукало нас до пошуку шляхів підвищення рівня фосфоліпідів для подальшого зменшення ускладнень у плода та новонародженого.

З цією метою ми обстежили 7 жінок з ускладненим ХПН перебігом вагітності після проведення лікування традиційними методами та 8 вагітних, яким поряд з загальноприйнятими препаратами призначали есенціале по 2 капсули тричі на день протягом 10 діб. Результати дослідження рівня фосфоліпідів у цих групах наведено в табл. 2.

Як видно з даних, поданих у табл. 2, у жінок, яким призначали есенціале, рівні сфінгомієліну та фосфатидилхоліну були достовірно вищі, ніж до лікування, а також порівняно з вагітними, які його не отримували. Одночасно у них спостерігалось зменшення вмісту лізолецитину. У жінок, що не отримували есенціале, незважаючи на позитивну клінічну картину, не відмічено тенденції до нормалізації фосфоліпідного обміну.

Нами також проведено вивчення впливу есенціале на вміст фосфоліпідів в еритроцитах новонароджених. Для цього було визначено вміст фосфоліпідів в еритроцитах малюків, які зазнали впливу хронічної гіпоксії упродовж вагітності, перед випискою з пологового будинку. В ранньому неонатальному періоді 8 новонароджених отримували есенціале по 1—2 мл внутрішньовенно протягом 5 діб. Контрольну групу становило 8 немовлят, яким цей препарат не призначали (табл. 3).

Як видно з даних, наведених у табл. 3, протягом раннього неонатального періоду у малюків обох груп знижується рівень лізолецитину та фосфатидилгліцерину. У дітей контрольної групи вміст інших фосфоліпідів не змінювався, а у групі тих, що отримували препарат, достовірно зросли рівні сфінгомієліну та фосфатидилхоліну.

## Висновки

1. Розвиток хронічної плацентарної недостатності та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода упродовж вагітності супроводжується зниженням рівня фосфоліпідів в еритроцитах матері та новонародженого.

2. Показано, що застосування фосфоліпідів у вигляді препарату “Есенціале” при лікуванні жінок з ускладненим перебігом вагітності та новонароджених в ранньому неонатальному періоді сприяє нормалізації рівня фосфатидилхоліну та сфінгомієліну в еритроцитах.

1. Кейтс М. Техника липидологии. — М., 1975. — 336 с.
2. Кочи М.Н., Гильберт Г.Л., Браун Д.Б. Клиническая патология беременности и новорожденного. — М., 1986. — 272 с.
3. Кузнецова Н.Ю., Тузанкина Е.Б., Чарушникова Г.А. и др. // Вопр. охраны материнства и детства. — 1991. — № 2. — С. 51—54.
4. Резниченко Г.І. Переношена вагітність і запізнілі пологи. — Запоріжжя, 1998. — 180 с.
5. Резниченко Ю.Г. // Тез. докл. 55-й итоговой науч. конф. ЗГИУВ. — Запорожье, 1995. — С. 110—111.

*Ю.Г.Резниченко, Г.И.Резниченко, Н.П.Павлюченко*

#### СОДЕРЖАНИЕ ФОСФОЛИПИДОВ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В ПЕРИНАТОЛОГИИ

Изучен уровень основных фракций фосфолипидов в эритроцитах беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью и новорожденных, перенесших гипоксию в ante- и интранатальном периоде. Установлено, что у женщин с неблагоприятным течением беременности снижено содержание фосфатидилинозита, сфингомиелина, фосфатидилхолина. У новорожденных, которые в антенатальном периоде испытали влияние хронической гипоксии, снижены уровни сфингомиелина и фосфатидилхолина. Применение фосфолипидов в виде препарата "Эссенциале" при лечении женщин с осложненным течением беременности и новорожденных в раннем неонатальном периоде способствует нормализации уровня фосфатидилхолина и сфингомиелина в эритроцитах.

*Y.G.Reznichenko, G.I.Reznichenko, N.P.Pavlyuchenko*

#### THE MAINTENANCE OF PHOSPHOLIPIDS AND ITS CORRECTION UNDER HYPOXIA IN PERINATOLOGY

##### SUMMARY

The authors have fixed the level of the main fraction of phospholipids in erythrocytes in pregnant women with chronic placental deficiency and in newborns, who have had the hypoxia in antenatal and intranatal period. The authors have fixed, that the maintenance of phosphotidylinozite, sphingomyeline, phosphotidylcholine is reduced in women with unfavourabl course of pregnancy. The level of sphingomyeline and phosphotidylcholine is reduced in newborns, who have had the chronic hypoxia in antinatal period. The use of phospholipids as the "Essenciale" medicines by women with complicated course of pregnancy and by newborns in early neonatal period promotes the normalization of the level of phosphotidylcholine and sphyngomyeiline in erythrocytes.

УДК 576.852.211-085

*М.Т.КЛИМЕНКО, канд. мед. наук, В.О.ПАНАСЮК, канд. мед. наук*

#### КРИТЕРІЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ФЛУРЕНІЗИДУ

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського*

Останнім часом в усьому світі відмічається зростання захворюваності на туберкульоз. У квітні 1993 р. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я оголосила туберкульоз хворобою глобального масштабу. В Україні з 1995 р. зафіксовано епідемію туберкульозу, що стало в нашій країні національною проблемою, яка потребує негайного вирішення [3, 4]. Це також було зафіксовано на II з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України, що відбувся 20 — 23 жовтня 1998 року.

Серед багатьох причин, які знижують ефективність специфічної терапії туберкульозу, велике значення має стійкість збудника до протитуберкульозних препаратів. Підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз залишається однією з найактуальніших проблем сучасної фтизіатрії. У зв'язку з цим постійно проводиться пошук нових ефективних протитуберкульозних засобів [6]. Зокрема фармакологами здійснено синтез нових похідних флуорену, які мають значну біологічну активність. Досліджено протитуберкульозну активність найактивніших з них *in vitro* та при експериментальному туберкульозі [5].

Найактивнішим з даного класу сполук є флуоренізид, який в той же час належить до похідних гідразиду ізонікотинової кислоти, але за механізмом дії відрізняється від останніх. Препарат добре всмоктується в

шлунково-кишковому тракту і легко проникає через гемато-енцефалічний бар'єр. Виводиться з жовчю і частково з сечею. На відміну від ізоніазиду не виявляє гепатотоксичної дії, що особливо цінно, оскільки препарат призначається для тривалого вживання. Для медичної практики акціонерне товариство "Галичфарм" пропонує флуренізид в капсулах. Препарат має жовтий колір, краще розчиняється у спирті, гірше — у воді.

Проведена клінічна апробація флуренізиду [1, 2].

**Матеріали та методи досліджень.** Ми поставили собі за мету вивчити дію флуренізиду на мікобактерії туберкульозу (МБТ) *in vitro* і, виходячи з отриманих даних, встановити критерії резистентності МБТ до даного препарату.

Відповідно до цього проведено низку дослідів, в яких вивчали дію флуренізиду на лабораторні штами мікобактерій туберкульозу як людського, так і бичачого виду, а також на штами МБТ, виділені у хворих на туберкульоз. Серед останніх були штами, чутливі та стійкі (полірезистентні) до одного, двох та більше протитуберкульозних препаратів.

Для порівняння паралельно досліджували антимікобактеріальну дію ізоніазиду (одного з найактивніших протитуберкульозних препаратів з групи ГНК) відносно тих самих лабораторних штамів збудника туберкульозу.

Досліди проводили на синтетичному рідкому поживному середовищі Проскауера—Бека з додаванням 10 % нормальної конячої сироватки, використовуючи поверхневий ріст спеціально вирощених плівок лабораторних штамів МБТ, а також на щільному яєчному середовищі Левенштейна—Йенсена.

Флуренізид вносили в середовище Левенштейна—Йенсена в критичній концентрації 1 мкг/мл. Паралельно в усіх штамів перевіряли чутливість до ізоніазиду також в концентрації 1 мкг/мл.

**Результати та їх обговорення.** На рідкому середовищі Проскауера—Бека ізоніазид затримував ріст плівки лабораторного штаму МБТ людського виду  $H_{37}Rv$  в концентрації 0,03 мкг/мл, а флуренізид — в концентрації 0,02. Ріст лабораторного штаму  $H_{32}$  ізоніазид затримував в концентрації 0,02 мкг/мл, а флуренізид — в концентрації 0,01 мкг/мл. На штам *Academia* обидва препарати діяли однаково: мінімальна концентрація, що затримувала їх ріст, була 0,02 мкг/мл. Ріст лабораторного штаму бичачого типу *Bovinus-8* ізоніазид затримував в концентрації 0,05 мкг/мл, а флуренізид — в концентрації 0,03 мкг/мл (табл. 1). Таким чином, по відношенню до двох лабораторних штамів МБТ людського виду і до лабораторного штаму бичачого виду флуренізид виявився навіть трохи активнішим за ізоніазид.

Таблиця 1

*Порівняльна антимікобактеріальна дія ізоніазиду і флуренізиду на лабораторні штами МБТ на рідкому поживному середовищі Проскауера—Бека з додаванням 10 % нормальної конячої сироватки*

Лабораторний штам МБТ	Концентрація препаратів у середовищі, мкг/мл								Контроль (без препаратів)
	ізоніазид				флуренізид				
	0,01	0,02	0,03	0,05	0,01	0,02	0,03	0,05	
$H_{37}Rv$	++++	++	—	—	+	—	—	—	++++
$H_{32}$	++	—	—	—	—	—	—	—	++++
<i>Academia</i>	+++	—	—	—	—	++	—	—	++++
<i>Bovinus-8</i>	++++	+++	++	—	+++	+	—	—	++++

Примітка. В табл. 1—3 +, ++, +++, +++++ — інтенсивність росту мікобактерій, — — відсутність росту.

Мінімальна антимікобактеріальна концентрація обох препаратів на щільному поживному середовищі була значно вищою за мінімальну

концентрацію, що затримувала ріст лабораторних штамів на рідкому середовищі. Це пояснюється тим, що щільне середовище містить у своєму складі білок, який частково зв'язує препарати. Однак і на цьому середовищі флуоренізид виявився трохи активнішим за ізоніазид. Так, ізоніазид затримував ріст штамів H<sub>37</sub>Rv і H<sub>32</sub> в концентрації 0,3 мкг/мл, а флуоренізид — в концентрації 0,2 мкг/мл, ріст штаму Academia ізоніазид затримував в концентрації 0,2 мкг/мл, а флуоренізид — в концентрації 0,1 мкг/мл. Ріст штаму Bovinus-8 обидва препарати затримували в одній і тій же концентрації — 0,3 мкг/мл (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльна антимікобактеріальна дія ізоніазиду і флуоренізида на лабораторні штами МБТ на щільному поживному середовищі Левенштейна—Йенсена

Лабораторний штам МБТ	Концентрація препаратів у середовищі, мкг/мл								Контроль (без препаратів)
	ізоніазид				флуоренізид				
	0,05	0,1	0,2	0,3	0,05	0,1	0,2	0,3	
H <sub>37</sub> Rv	++++	++	+	—	+++	++	—	—	++++
H <sub>32</sub>	++++	+	+	—	++	+	—	—	++++
Academia	++++	++	—	—	++	—	—	—	++++
Bovinus-8	++++	+++	++	—	++++	+++	+	—	++++

На щільному середовищі Левенштейна—Йенсена було також вивчено дію флуоренізида на 37 різних штамів МБТ, виділених у хворих на туберкульоз (табл. 3).

Таблиця 3

Дія флуоренізида на штами МБТ з різною чутливістю до протитуберкульозних препаратів, виділених у хворих на легеневий туберкульоз (на середовищі Левенштейна—Йенсена)

Чутливість штамів до протитуберкульозних препаратів	Кількість штамів	Концентрація препарату в середовищі, мкг/мл		Контроль (без препаратів)
		ізоніазид 1,0	флуоренізид 1,0	
Чутливість до всіх препаратів	8	—	—	++++
Резистентність до ізоніазиду	5	++++	++++	++++
Резистентність до стрептоміцину	3	—	—	++++
Резистентність до стрептоміцину та ізоніазиду	3	++++	++++	++++
Резистентність до стрептоміцину і рифампіцину	2	—	—	++++
Полірезистентність з чутливістю до ізоніазиду	4	—	—	++++
Полірезистентність, включаючи резистентність до ізоніазиду	12	++++	++++	++++
Усього штамів:	37			

Серед відібраних штамів були як чутливі до всіх досліджуваних протитуберкульозних препаратів (8 штамів), так і штами з різним спектром стійкості до них. З резистентних штамів 5 були резистентними тільки до ізоніазиду, 3 — тільки до стрептоміцину, 3 — до стрептоміцину й ізоніазиду, 2 — до стрептоміцину і рифампіцину, 4 штами були полірезистентними, але зберегли чутливість до ізоніазиду, 12 штамів були полірезистентними, включаючи резистентність до ізоніазиду.

Усі 8 штамів, що були чутливими до всіх протитуберкульозних препаратів, виявили також чутливість і до флуоренізида. Останній затримував також ріст усіх тих штамів, у спектрі резистентності яких не було стійкості до ізоніазиду. І навпаки, флуоренізид не затримував росту тих штамів, у яких вже була резистентність до ізоніазиду.

## Висновки

1. Флуренізид можна віднести до групи активних протитуберкульозних препаратів. Його активність *in vitro* наближається до активності ізоніазиду, а іноді навіть перевищує її.

2. За критерій резистентності до флуренізиду на середовищі Левенштейна—Йенсена можна прийняти ту ж концентрацію препарату, що й для ізоніазиду, тобто 1 мкг/мл.

3. Для визначення мікобактерій, резистентних як до флуренізиду, так і до ізоніазиду, придатне щільне яечне середовище Левенштейна—Йенсена.

4. Флуренізид проявляє антимікобактеріальну активність на всі штамми МБТ, що зберегли чутливість до ізоніазиду, незважаючи на їх стійкість до інших препаратів.

1. Ільницький І.Г., Панасюк О.В., Козубський Ю.А. та ін. // Лік. справа. — 1995. — № 9—12. — С. 67—69.
2. Козубський Ю.О. Ефективність хіміотерапії туберкульозу органів дихання у підлітків при використанні ізоніазиду та флуренізиду: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1997. — 24 с.
3. Фещенко Ю.І. // Укр. пульмон. журн. — 1995. — С. 6—9.
4. Хоменко А.Г. // Пробл. туберкулеза. — 1991. — № 1. — С. 3—6.
5. Чуловська У.Б. Антимікобактеріальна активність нових похідних флуорену *in vitro* та при експериментальному туберкульозі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1996. — 16 с.
6. Grosset J., Lounis B. *Ji. N., Truffot-Pernot Ch.* // *Inf. J. Tuberc. Lung Dis.* — 1997. — Vol. 1, № 5. — P. 11.

Надійшла до редакції 17.12.98.

*М.Т.Клименко, В.А.Панасюк*

### КРИТЕРИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА К ФЛУРЕНИЗИДУ

Изучена антимикобактериальная активность флуренизида — производного ГИНК — относительно четырех лабораторных штаммов МБТ. Установлено, что по антимикобактериальной активности *in vitro* флуренизид близок к изониазиду, а в некоторых случаях даже немного активнее его. Установлен критерий резистентности к флуренизиду на среде Левенштейна—Йенсена — 1 мкг/мл. Флуренизид также испытали на 37 штаммах МБТ, выделенных у больных. Он оказался активным относительно штаммов, сохранивших чувствительность к антимикобактериальным препаратам, а также резистентных и полirezистентных, за исключением штаммов резистентных, изониазиду.

*М.Т.Клименко, В.О.Панасюк*

### CRITERIA OF RESISTANCE OF MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS TO FLURENIZIDUM

#### SUMMARY

Effect of Flurenizid — derivative of Isonicotinic acid hidrazid — on four laboratory strains of Mycobacteria tuberculosis was studied. It was found that Flurenizid in *in vitro* antimycobacterial activity was comparable to Isoniazid and in some cases proved to be even more powerful. Concentration of Flurenizid equal to 1 mkg/ml should be considered criterium of resistance to the drug in conventional culture media. Flurenizidum was tested on 37 strains of Mycobacteria tuberculosis obtained in patients as well. It revealed activity against both drug-sensitive, resistente and polyresistente strains, except those resistente to Isoniazidum.

УДК 615.015.32:663.837|035.85

*О.Є.БОГУЦЬКА, канд. фармац. наук, доц., О.І.ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, Л.І.ЯКОВЕНКО, канд. фармац. наук*

## **ТЕХНОЛОГІЯ ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГОМЕОПАТИЧНИХ НАСТОЙОК ЦИБУЛІ РІПЧАСТОЇ, ОТРИМАНИХ З ЕСЕНЦІЇ ТА ПОДРІБНЕНОЇ СИРОВИНИ**

*Національна фармацевтична академія України*

Основний принцип лікування, висунутий ще Гіппократом, — “Не нашкоть!”. На жаль, не завжди вдається додержуватися цієї аксіоми при використанні сучасних методів хіміотерапії. Застосування алопатичних препаратів часто супроводжується численними ускладненнями. Вирішити цю проблему допомагає гомеопатія. Гомеопатичні лікарські засоби не виявляють, як правило, негативної побічної дії [7—10].

За об’єкт дослідження було взято цибулю ріпчасту (*Allium sera*), яку з давніх часів застосовували в гомеопатії та народній медицині. В культурі цибуля ріпчаста була відома ще до нової ери. Як харчову рослину її використовували єгиптяни, древні греки та римляни. На Сході існувала приказка: “Цибуля в твоїх обіймах — проходить всяка хвороба”.

Препарати цибулі застосовуються для лікування риніту, гаймориту, ангіни, грипу, ревматизму, подагри. Гіркоти, що містяться в цибулі, збуджують апетит, поліпшують травлення. На Русі цибулю застосовували як ранотамувальний, протиглисний, протицинготний, відхаркувальний, сечогінний, проносний, протиопіковий, протигеморойний засіб. Вважають, що сік цибулі поліпшує зір, сприяє розчиненню каменів і вивільненню піску при сечокам’яній хворобі. В косметології цибулю використовують при фурункульозі, себорей, для укріплення волосся, попередження облісіння, виведення бородавок, веснянок і плям [2—4].

Метою даної роботи став вибір оптимального варіанту технології гомеопатичної настойки цибулі ріпчастої і розробка методів її аналізу в умовах аптеки.

### **Експериментальна частина**

Для реалізації поставленої мети було приготовано дві настойки. Настойку 1 готували відповідно до посібника В.Швабе [11] із есенції цибулі ріпчастої змішуванням 2 вагових частин фіти (Es) та 8 вагових частин 45 % спирту етилового. Отримана настойка за вмістом лікарських речовин відповідала першому десятковому розведенню.

Настойку 2 готували із свіжоподрібненої сировини. У посібнику В.Швабе в статті “*Allium sera* — Аліум цепа” нема вказівок щодо її приготування. Нами було запропоновано нижченаведену технологію. З очищених та подрібнених цибулин методом мацерації готують кашку. Одну вагову частину кашки заливають 10 ваговими частинами 70 % спирту етилового і залишають на 8 діб, щодня збовтуючи. По закінченні мацерації суміш фільтрують. Кашку, що залишилася, заливають 45 % спиртом до дзеркальної поверхні, і через два дні віджимають. Отримана настойка за вмістом лікарських речовин відповідала першому десятковому розведенню.

## Фізико-хімічні дослідження настоек

Сухий залишок визначали згідно з ДФ XI рН-потенціометричним методом на іонетрі універсальному ЕВ-74, попередньо відкаліброваному буферними розчинами. Питому вагу встановлювали за допомогою ареометра. Міцність спирту визначали за допомогою спиртометра, за температурою кипіння та рефрактометрично [1]. Одержані результати наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Результати порівняльного аналізу настоек цибулі ріпчастої

Показники	Настойка 1	Настойка 2
Забарвлення	світло-жовте	світло-жовте
Запах	запах цибулі	запах цибулі
рН	6,3	6,6
Вміст спирту, %	45	47
Густина, г/см <sup>3</sup>	0,942	0,948
Сухий залишок, %	0,90±0,08	0,97±0,04

Смак визначали, змішуючи краплю рідини з 1,0 цукрової пудри. Куштували, наносячи на язик.

Для визначення запаху 0,1 мл (3 краплі) наносили на середину смужки фільтрувального паперу завдовжки 12 мм і завширшки 5 см. Протягом години (кожні 15 хв) порівнювали запах досліджуваних зразків.

Забарвлення спостерігали при денному світлі у кюветі завтовшки 10 мм на фоні білого паперу [12].

Настойки являли собою прозорі рідини світло-жовтого кольору з сильним запахом цибулі та гострим смаком.

Вміст екстрактивних речовин у настойці 2 вищий порівняно з настойкою 1 (0,97 % проти 0,90 %). рН досліджуваних рідин слабкокисло за рахунок невеликої кількості слабких кислот [5, 6].

При температурі 20 °С найбільша густина спостерігалась у настойки 2. Міцність етилового спирту в обох настойках укладається в межах від 45—47 %.

Капілярно-люмінесцентний аналіз проводили за методом "Плаца" [12].

Настойка 1 з фіти (пробіг 89 мм) мала такі зони: 6 мм — яскраво-блакитна; 7 мм — сіро-блакитна; 8 мм — блакитна; 16 мм — сіро-блакитна; 7 мм — світло-жовта; 45 мм — жовта; настойка 2 зі свіжоподрібненої сировини — 7 мм — яскраво-блакитна; зона 8 мм — блакитна; 8 мм — сіро-блакитна; 11 — світло-жовта; 17 мм — жовто-зелена; 25 мм — жовта; в сумі величина пробігу становила 76 мм.

Порівнюючи обидві настойки, можна відмітити, що у настойки 2 пробіг менший, а забарвлення зон яскравіше, ніж у настойки 1, що свідчить про вищу концентрацію в ній діючих речовин. За посібником В.Швабе, дані капілярного аналізу певною мірою відрізняються. Це залежить від багатьох факторів, зокрема від пори року (дослідження проводилися в зимово-весняний період), кліматичних умов, сорту цибулі, вмісту соку в рослині, температури і вологості приміщення тощо. Якісні реакції на основні групи БАР наведено в табл. 2.

На сапоніні проведено реакції піноутворення, осадження з 10 % розчином ацетату свинцю, реакцію Лафона, реакцію Саньковського, реакції з розчином натрію нітриту і концентрованою сірчаною кислотою; на флавоноїди — якісні реакції: ціанідинову пробу, реакції з 10 % розчином аміаку, заліза хлоридом, свинцю ацетатом та оцтовою кислотою; на відновлюючі цукри - реакцію з реактивом Фелінга.

У настойці 2 реакції виражені яскравіше, ніж у настойці 1.

Реакція піноутворення у спитрових рідинах виражена слабо. Після приготування водної витяжки піна кілька разів більша і стійкіша в лужному середовищі порівняно з кислим розчином. З чотирьох реакцій на фенольні сполуки дві найбільш характерні для флавонолів. Ціанідинова

Таблиця 2

Якісні реакції на основі групи біологічно активних речовин

Основні групи БАР	Реактиви	забарвлення	
		Настойка 1	Настойка 2
Сапоніни	реакція Лафона	жовте	світло-жовте
	реакція Саньковського	“	“
	реакція з 10 % розчином нітриту натрію в концентрованій сірчаній кислоті	світло-жовте	“
	ціанідинова реакція	світло-рожеве	світло-рожеве
	проба піноутворення з розчином гідроокису натрію	виражена	виражена
Фенольні сполуки	10 % розчин заліза хлориду	жовто-зелене	темно-жовто-зелене
	10 % розчин аміаку	лимонно-жовте	лимонно-жовте
	10 % розчин свинцю ацетату		
	в 10 % розчині оцтової кислоти	біла завис	біла завис
Відновлюючі цукри	реактив Фелінга	червоний осад	червоний осад

проба дала слабо-рожеве забарвлення, з 10 % розчином аміаку — яскраво виражене жовто-зелене забарвлення [5].

## Висновки

1. Отримані дані дозволяють рекомендувати гомеопатичним аптекам готувати настойку з подрібненої цибулі за менш трудомісткою технологією замість настойки з есенції, котра за якістю не поступається останній або перевершує її.

2. Результати капілярно-люмінесцентного аналізу свідчать про те, що дані, подані в посібнику В.Швабе, не завжди відтворювані і залежать від багатьох факторів: сорту рослини, умов їх оброблення і зберігання, пори року тощо.

3. Наведені в роботі методи фізико-хімічного аналізу можуть бути використані в гомеопатії для оцінки якості та ідентифікації препаратів цибулі ріпчастої.

1. Государственная фармакопея СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1990. — Вып. 2. — С. 148—149.
2. Даников Н.И. Чеснок и лук — от всех недугов. — М.: Рипол классик, 1997. — 160 с.
3. Дацковский С.Б., Дацковский Б.М. Растения и косметика. — 4-е изд. — Пермь: Урал-Пресс, 1994. — С. 17, 30, 72, 81, 99.
4. Дудченко Л.Г., Кривенко В.В. Пищевые растения — целители. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Наук. думка, 1998. — С. 85—91.
5. Ладыгина Е.Я., Сафронович Л.Н., Отряженкова В.Э. и др. Химический анализ лекарственных растений: Учеб. пособие для фармац. вузов / Под ред. Н.И.Грецекевич, Л.Н.Сафронович. — М.: Высш. шк., 1983. — 176 с.
6. Методичні вказівки з фармакогнозії для студентів III курсу / Упор. В.М.Ковальов, Н.М.Солодовніченко, О.І.Павлій та ін.; За ред. В.М.Ковальова і Н.М.Солодовніченко. — Х.: УкрФА, 1993. — 156 с.
7. Н.М.Вавилова. Гомеопатическая фармакодинамика. — Смоленск: Гомеопат. центр, М.: Эверест, 1994. — Ч 2. — С. 10—11.
8. Попова Т.Д. Очерки о гомеопатии: Записки врача гомеопата. — К.: Наук. думка, 1988. — С. 65—68.
9. Попова Т.Д. Гомеопатические средства / Центр гомеопатии, МЗ УССР.— НВЦ “Ламо”, 1991. — С. 29 — 30.
10. Ульянова Т. Целительные свойства лука. — СПб: Питер Пресс, 1998. — 192 с.
11. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства: рук-во по описанию и изготовлению / Под ред. В.И.Рыбака. — М., 1967. — 373 с.

Надійшла до редакції 23.02.99.

*Е.Е.Богущая, А.И.Тихонов, Л.И.Яковенко*

#### ТЕХНОЛОГИЯ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ НАСТОЕК ЛУКА РЕПЧАТОГО, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЭССЕНЦИИ И СВЕЖЕИЗМЕЛЬЧЕННОГО СЫРЬЯ

Разработана менее трудоемкая технология гомеопатической настойки лука репчатого из мелкоизмельченного сырья по сравнению с настойкой, полученной из эссенции. Проведен сравнительный анализ двух настоек. Полученные данные позволяют рекомендовать готовить в гомеопатических аптеках настойку из свежемельченного сырья, которая по качеству не уступает настойке, полученной из эссенции и даже превосходит ее. Приведенные в работе методы анализа могут быть рекомендованы для использования в гомеопатических аптеках.

*O.E.Bogutska, O.I.Tichonov, L.I.Yakovenko*

#### TECHNOLOGY AND COMPARATIVE ANALYSIS OF HOMEOPATHIC ONION TINCTURES OBTAINED FROM ESSENCE AND FRESH GRINDED RAW MATERIAL

##### SUMMARY

Less labour-consuming technology of homeopathic onion tinctures from grinded raw material is worked out in comparison with the tincture obtained from essences. The analysis of two tinctures is carried out. The obtained data give the possibility to recommend to prepare in homeopathic chemist's shops a tincture from the fresh grinded raw material, the quality of which better, than that from the essences. The methods of analysis given in the work can be recommended for using in homeopathic chemist's.



#### **ЗАКОНОДАВСТВО УКРАЇНИ. ДІЮЧІ НОРМАТИВНІ ДОКУМЕНТИ, ЯКІ РЕГЛАМЕНТУЮТЬ ДІЯЛЬНІСТЬ ПІДПРИЄМСТВ І ЗАКЛАДІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ**

---

УДК 614.27

*О.Я. КРИЧЕВСЬКА*

#### **ЗМІНИ В ЗАКОНОДАВСТВІ УКРАЇНИ НА ПІДТРИМКУ ЕКСПОРТНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ**

*Управління розвитку і виробництва Коммедбіопрому України*

Сьогодні переважну більшість фармацевтичної продукції в Україні виробляють 22 традиційних виробники. За часів Радянського Союзу зазначені підприємства були зорієнтовані на виробництво певної номенклатури готових лікарських засобів в кількостях, необхідних для забезпечення потреби всього його населення. Це зумовило орієнтацію українських хіміко-фармацевтичних підприємств на експорт лікарських засобів. Протягом 1994—1997 рр. питома вага експорту лікарських препаратів в загальному обсязі вітчизняного виробництва постійно зростала і досягла 40 %.

Основні обсяги експорту готових лікарських засобів майже за всією номенклатурою, що випускалася підприємствами Держкоммедбіопрому України, йшли переважно в Російську Федерацію (45 % у 1997 р.) і Республіку Білорусь (21 %). В Росії продукція українських виробників надходила головним чином у Москву, Московську область, Санкт-Петербург, що пояснюється концентрацією в цих місцях урядових органів, відповідальних за видачу ліцензій на ввезення ліків у Росію, оптових структур та консигнаційних складів.

© О.Я.Кричевська, 1999

Проте в 1998 р. у зв'язку з певними економічними обставинами ситуація щодо експорту з України лікарських препаратів різко змінилася. Аналіз зовнішньоекономічної діяльності підприємств України дозволив виділити головні причини що призвели до цього. До них можна віднести:

- різке тимчасове підвищення конкурентоспроможності фармацевтичної продукції підприємств Російської Федерації (що зумовлено різним рівнем девальвації національних валют та падінням купівельної спроможності населення Росії);

- завершення переорієнтації значної частини російських фармацевтичних підприємств з виробництва субстанцій на виробництво готових лікарських засобів, серед яких багато аналогів українських препаратів;

- значні обсяги фінансових інвестицій у фармацевтичну промисловість Російської Федерації;

- захист Російською Федерацією власних виробників за рахунок пільгової податкової політики та введення технічних бар'єрів на шляху імпорту медичних товарів (одним з чинників стримування експорту в Росію є жорсткі умови видачі ліцензій на ввезення з України готових лікарських засобів);

- жорсткі умови конкуренції на російському фармацевтичному ринку серед найбільших фармацевтичних корпорацій світу;

- відсутність гармонізованої українсько-російської нормативної бази щодо виробництва та обігу лікарських засобів;

- відміна дії союзної реєстрації лікарських засобів.

Однією з найважливіших причин, що призвели до скорочення обсягів українського експорту лікарських засобів, була різниця в умовах поставки продукції на експорт для вітчизняних та закордонних виробників.

Закон України “Про порядок здійснення розрахунків в іноземній валюті” від 23.09.94 р. [1] встановлює 90-денне обмеження на термін повернення виручки резидентів в іноземній валюті. У той же час продаж навіть високоліквідної фармацевтичної продукції до Центральноазійського, Закавказького, Далекосхідного та Сибірського регіонів забезпечить реальне повернення коштів в кращому випадку лише через 120—160 днів після того, як фармацевтична продукція перетне митний кордон України.

Значна затримка у поверненні коштів викликана специфікою фармацевтичної продукції (посерійний контроль якості, ліцензування ввезення), тривалими термінами перевезення вантажів залізничним транспортом, затримками платежів у бюджетній сфері споживання.

У той же час провідні фармацевтичні фірми світу на території Росії та країн Середньої Азії здійснюють продаж своєї продукції з відстрочкою платежу на 120—180 днів. За цих умов фармацевтична продукція України на Російському ринку стає неконкурентоспроможною.

Прийняття постанови Кабінету Міністрів України від 07.11.98 № 1753 ускладнило практично до неможливого подовження існуючого 90-денного терміну повернення валютних коштів навіть у випадку поставки продукції у формі консигнації (постанова Кабінету Міністрів України від 24.12.94 № 882).

Слід зазначити, що відповідно до статті 11.3.1. Закону України “Про внесення змін до Закону України “Про оподаткування прибутку підприємств” експортери продукції здійснювали сплату податків за фактом відвантаження продукції. При порушенні термінів повернення валютних коштів експортер був зобов'язаний платити пеню 0,3 % від суми неоподаткованої виручки в день, крім того, згідно зі статтею 37 Закону УРСР “Про зовнішньоекономічну діяльність” до нього застосовувались заходи щодо призупинення права здійснення зовнішньоекономічної діяльності, а також блокування валютного рахунку підприємства.

Для підприємств галузі, які на 80—90 % залежать від імпоротної сировини та субстанцій, така міра покарання мала вкрай важкі наслідки. Усе це робило експорт продукції в країни СНД дуже ризикованим, посилювало руйнування експортного потенціалу України і фактично стало однією з причин різкого падіння питомої ваги експорту продукції галузі з 40 % у 1997 р. до 26 % у 1998 р.

Аналіз проблеми своєчасного повернення валютних коштів підприємствами галузі виявив невідповідність існуючого законодавства реальному стану економіки та ініціював Комітет медичної та мікробіологічної промисловості України розробити і подати на розгляд Уряду та Верховної Ради України відповідні пропозиції, які були підтримані та знайшли своє відображення в Указі Президента України "Про підтримку фармацевтичної промисловості" від 28.06.99 № 757/99 [2] та в Законі України "Про внесення зміни до статті 1 Закону України "Про порядок здійснення розрахунків в іноземній валюті" від 10.09.99 № 1034-XIV [2].

Зазначений Закон дозволяє виручку резидентів в іноземній валюті за експорт фармацевтичної продукції вітчизняного виробництва (коди ТН ЗЕД 30.01—30.06) зараховувати на їх валютні рахунки в уповноважених банках у строки виплати заборгованостей, зазначені у контрактах, але не пізніше 180 календарних днів від дати митного оформлення (витяги вивізної вантажної митної декларації) фармацевтичної продукції, що експортується. Перевищення зазначеного строку потребує індивідуальної ліцензії Національного банку України.

Прийняття цього Закону значно підвищило конкурентоспроможність продукції українських хіміко-фармацевтичних підприємств на ринках країн СНД стосовно умов поставки та проведення розрахунків.

#### Висновки

1. Встановлено основні причини падіння рівня експорту фармацевтичної продукції з України.
2. Підготовлено два проекти нормативних документів, спрямованих на підтримку фармацевтичної промисловості, та обговорено їх необхідність.

1. Відомості Верховної Ради України. — 1994. — № 40. — Ст. 364.

2. Офіційний вісник України. — 1999. — № 26. — Ст. 1227; № 40. — Ст. 1979.

Надійшла до редакції 15.11.99.

*Е.Я.Кричевская*

#### ИЗМЕНЕНИЯ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ УКРАИНЫ В ПОДДЕРЖКУ ЭКСПОРТНОГО ПОТЕНЦИАЛА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Приведен общий анализ проблем экспорта продукции химико-фармацевтических предприятий Украины. Показана роль закона Украины «О порядке осуществления расчетов в иностранной валюте» от 10. 09. 99 № 1034-XIV в повышении конкурентоспособности отечественной фармацевтической продукции.

*О. Яа. Krytchevska*

#### AMENDMENTS IN THE LEGISLATION OF UKRAINE IN SUPPORT OF THE EXPORT POTENTIAL OF THE PHARMACEUTICAL BRANCH OF INDUSTRY

#### SUMMARY

The article gives general analysis of the problems dealing with export of products of the chemical and pharmaceutical enterprises of Ukraine. It highlights the role of the Law of Ukraine «About the procedure settling accounts in foreign currency» № 1034-XIV dated 10.09.99 in raising competitiveness of the national products.

УДК 615.15:92(Ковальчук)

### ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА КОВАЛЬЧУК (до 70-річчя від дня народження)



#### *Вельмишановна й дорога ТЕТЯНО ВАСИЛІВНО!*

Дирекція, Вчена рада, співробітники по Держлабораторії, Ваші друзі і весь колектив Інституту фармакології та токсикології АМН України гаряче і широко поздоровляють Вас зі знаменною датою Вашого життя.

У 1952 р. Ви стартували у велике життя з фармацевтичних рубежів Львівського медичного інституту. Далеко позаду залишилися насичені, захоплюючі роки навчання, хоча і до сьогодні залишається в пам'яті час післявоєнної молодості і творчих пошуків: Донецьке та Рівненське аптечні управління, аналітичний відділ Центральної науково-дослідної аптечної лабораторії ГАПУ, який у 1967 р. став структурною одиницею нашого інституту.

Блискучий захист кандидатської дисертації і одержання звання старшого наукового співробітника, а також керівництво Аптечним відділом КНДІФТ сформувало Вас як наукового лідера аптечної справи України. Протягом багатьох років Ви — член Вченої ради інституту, член Республіканської проблемної комісії “Фармація” і представник цієї комісії в нашому інституті, вчений секретар Наукового фармацевтичного товариства України, член редакційної колегії “Фармацевтичного журналу”. Ваш великий внесок у розвиток практичної охорони здоров'я був не раз гідно відзначений державою: Вас нагороджено знаком “Отличник здравоохранения”, орденом “Знак Пошани”, присвоєно звання “Заслужений працівник охорони здоров'я”.

47 років Ви присвятили самовідданому служінню благородній меті — організації аналітичної служби аптечних закладів України. Під Вашим науковим керівництвом розроблено і внесено у Державну фармакопею X і XI видань понад 40 фармакопейних статей, видано 40 методичних рекомендацій для аптечної мережі з питань дослідження лікарських засобів, опубліковано в періодичній пресі близько 200 робіт, 2 монографії, одержано 46 авторських свідоцтв та 2 патенти на нові способи дослідження лікарських засобів, розроблено і затверджено 18 фармакопейних статей та 8 дослідно-промислових регламентів.

Ваша схильність до наукового аналізу, вміння знайти основну ланку в ланцюгу наукових фактів, налагоджувати наукові та ділові контакти і доводити справу до її логічного завершення зробили Вашу працю високоефективною і плідною.

Колектив інституту глибоко цінує Вас як висококваліфікованого провідного фахівця в галузі фармації, чудового наставника наукової молоді і широко любить як людину великої душі, скромну, добру й чарівну жінку.

Прийміть, дорога Тетяно Василівно, наші найщиріші побажання незламного здоров'я, душевної бадьорості, довгих років життя, невичерпної енергії, довічної молодості, сил, щастя Вам і Вашій родині!

*За дорученням колективу  
Директор ІФТ АМН України  
чл.-кор. АМН України, проф. О.В.СТЕФАНОВ*

## ВОЛОДИМИР ЄВДОКИМОВИЧ КРИВЕНЧУК (до 65-річчя від дня народження)



5 серпня 1999 р. виповнилося 65 років від дня народження доктора фармацевтичних наук, провідного наукового співробітника Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя Володимира Євдокимовича КРИВЕНЧУКА.

Після закінчення в 1958 р. Харківського фармацевтичного інституту В.Є.Кривенчук розпочав свою трудову діяльність в одній з аптек Києва. Творчий шлях наукового працівника почався для нього в 1961 р. з посади хіміка в Українському науководослідному санітарно-хімічному інституті. З 1965 р. В.Є.Кривенчук продовжив наукову роботу в лабораторії синтезу антидотів створеного у Києві Всесоюзного НДІ гігієни і токсикології пестицидів, полімерів і пластичних мас під керівництвом доктора хімічних наук В.Ю.Петрунькіна (нині Інститут екогігієни і токсикології). Вся подальша наукова діяльність Володимира Євдокимовича пов'язана з пошуком засобів лікування отруєнь пестицидами: фосфорорганічними, хлорорганічними, паракватом, синтетичними піретроїдами. В 1970 р. В.Є.Кривенчук захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата хімічних наук. Він теоретично обгрунтував і розробив новий напрямок по створенню антидотів фосфорорганічних пестицидів в ряду невідомих раніше сполук — тіогідроксимових ефірів. У результаті проведених досліджень було створено ефективний, малотоксичний антидот фосфорорганічних пестицидів центральної дії препарат “Діетиксим”, який не має аналогів за рубежом. Розроблено технології синтезу і лікарської форми препарату і впроваджено їх у виробництво. Результати цих досліджень стали основою дисертації на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук, який йому присвоїли у 1985 р. В.Є.Кривенчук — автор 106 наукових праць та 15 авторських свідоцтв на винаходи.

Визнанням високого значення праці В.Є.Кривенчука було нагородження його знаком “Отличник здравоохранения”. Володимир Євдокимович відзначається цілеспрямованістю і громадською активністю. Він обирався депутатом Шевченківської районної ради Києва, депутатом Київської міської ради, постійно знаходиться в центрі наукового і громадського життя інституту.

Колеги і друзі щиро вітають дорогого ювіляра, бажають йому доброго здоров'я і подальших творчих успіхів.

*Колектив Інституту екогігієни  
і токсикології ім. Л.І.Медведя*



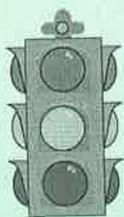
**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,  
ОПУБЛІКОВАНИХ У "ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ"  
ЗА 1999 РІК**

Авраменко О.І. 2(12)  
Азаренко Ю.М. 3(59)  
Антипова О.Є. 3(55, 93)  
Антоненко О.В. 5(55)  
Бабський А.А. 3(12), 5(30), 6(35,39)  
Бакуменко М.І. 3(44)  
Бальон Я.Г. 4(51)  
Банадига Н.В. 4(95)  
Барабой В.А. 1(52)  
Бельтюкова С.В. 4(68)  
Белявський В.Г. 4(6)  
Бензель Л.В. 2(38)  
Бідниченко Ю.І. 6(73)  
Бірюкова С.В. 5(81)  
Блажеєвський М.Є. 5(55), 6(64)  
Богатирьова Р.В. 5(6)  
Богачик О.Г. 5(67)  
Богущька О.Є. 6(103)  
Бокшан Є.В. 1(37)  
Болоховська В.А. 4(81)  
Бомко Т.В. 4(81)  
Бондаренко Л.О. 3(88), 4(102)  
Борис І.М. 1(41)  
Борищук В.О. 1(87), 5(24)  
Бразалук О.З. 4(71)  
Братенко М.К. 1(68), 3(58)  
Братусь О.В. 4(71)  
Бублик М.П. 5(77)  
Буньківська А.С. 3(96)  
Бурковський М.І. 3(81)  
Буряк Л.М. 6(27)

Васильченко Є.О. 3(93)  
Ветютнева Н.О. 3(28)  
Вікторов О.П. 2(45), 4(111)  
Вінник Ю.О. 2(50)  
Вістунова І.Є. 1(43)  
Власова Н.М. 4(61)  
Вовк М.В. 1(68), 4(58)  
Вовк Н.Б. 5(30), 6(35)  
Волошин Н.П. 4(58)  
Воронін Є.П. 4(61)  
Воскобойнікова 5(84)  
Гайдамака О.В. 4(81)  
Гага Л.О. 3(3)  
Гейнц І.В. 3(33)  
Георгієвський В.П. 3(55, 67)  
Георгіянц М.А. 2(50)  
Герашенко І.І. 3(63)  
Глухова О.І. 4(71)  
Гнатюк М.С. 1(75)  
Головкін В.В. 4(27)  
Головкін В.О. 5(44)  
Головкова Л.П. 4(61)  
Горбань Є.М. 3(88), 4(102)  
Горбенко А.Б. 1(12)  
Гордієнко А.Д. 4(91)  
Горішний В.Я. 5(50)  
Горобійовська О.Г. 3(28)  
Горчакова Н.О. 3(88), 4(102)  
Горюшко Г.Г. 1(43)  
Григор'єва О.О. 3(104)  
Гринчук І.Г. 2(30)  
Грищенко В.Ф. 6(79)  
Грищенко О.М. 2(34)  
Грінько Г.Д. 3(93)  
Гром О.Л. 2(58)  
Громовик Б.П. 5(24), 6(27)  
Грохольський А.П. 5(81)  
Грошовий Т.А. 5(67)  
Губський Ю.І. 1(43)  
Гудзь Н.І. 1(37)  
Гудивок Я.С. 5(91)  
Гульпа В.С. 3(33), 5(72)

Давтян Л.Л. 5(81)  
Даниленко В.С. 5(64)  
Данькевич О.С. 3(70)  
Дегтярьов Л.С. 2(34)  
Демченко І.Б. 2(72)  
Демчук І.Л. 5(50)  
Дмитрієва С.М. 3(75)  
Дмитрієвський Д.І. 3(7)  
Дзюбан Н.Ф. 5(81)  
Долотова Т.М. 5(69)  
Доля В.С. 1(85), 5(86, 88)  
Доля Є.В. 1(85), 5(88)  
Доля О.В. 1(85), 5(88)  
Дрогвоз С.М. 6(42)  
Дячишин В.І. 1(19)  
Дячок В.В. 6(87)  
Єгорова А.В. 4(68)  
Єлагін В.В. 2(12)  
Єрошенко С.С. 5(81)  
Єфімов А.С. 4(98)  
Жернокльов В.М. 5(35, 64)  
Жигадло Б.Б. 1(93)  
Жогло Ф.А. 2(58)  
Зав'ялов А.В. 3(24)  
Загорій В.А. 3(12), 6(39)  
Зіменковський Б.С. 1(59), 3(47), 4(55),  
6(56, 62)  
Зінченко В.А. 1(52)  
Зуйкіна С.С. 6(76)  
Івахненко О.К. 6(90)  
Ільченко О.В. 3(81)  
Ісаєв С.Г. 3(52), 5(53)  
Казарінов М.О. 3(93)  
Калашников В.П. 5(69), 6(71)  
Калинюк Т.Г. 1(23), 5(67)  
Калюжна Т.В. 1(85), 5(88)  
Карандеева Н.І. 4(71)  
Карпенко В.В. 5(88)  
Карпюк Р.В. 1(83)  
Картиш А.П. 3(88), 4(102)  
Кахановський Ф.М. 4(78)  
Кечин І.Л. 5(44)  
Кириєнко Д.В. 6(51)  
Кисличенко В.С. 4(89)  
Кленіна О.В. 1(59), 6(56)  
Клименко М.Т. 6(99)  
Клюєва Р.Г. 5(55)  
Книш Є.Г. 3(44)  
Коваленко М.В. 1(52)  
Коваленко С.І. 1(64)  
Ковальов І.П. 4(74), 5(77)  
Ковальчук Є.П. 1(59)  
Ковальчук Т.В. 1(83)  
Коляда В.В. 4(6)  
Комар В.С. 1(37)  
Комариця Й.Д. 6(62)  
Комісаренко М.Ф. 4(85)  
Коритнюк О.Я. 5(81)  
Коритнюк Р.С. 3(33), 4(20), 5(81)  
Корнієвська В.Г. 5(86)  
Корпачов В.В. 2(45)  
Кос О.І. 2(38)  
Косенко Ю.М. 1(23)  
Котов А.Г. 3(67)  
Краснов В.В. 5(30), 6(35)  
Криворучко О.В. 4(89)  
Кричевська О.Я. 6(106)  
Кузнєцова І.В. 4(81)  
Курська Н.М. 1(43)  
Кухар О.О. 1(87), 5(24, 30), 6(35, 39)

- Лапкіна Ю.Й. 4(74)  
 Левицька О.Р. 1(41)  
 Левицький Є.Л. 1(43)  
 Лисоченко Л.М. 3(67)  
 Литвинова О.В. 1(78), 4(81)  
 Литвиненко В.І. 3(104)  
 Лісничук Н.Є. 1(75)  
 Літвінова Н.В. 1(43)  
 Луцюк М.Б. 3(63)  
 Мазяк З.Ю. 6(87)  
 Мазорчук Б.Ф. 5(99)  
 Макаренко О.Г. 2(30)  
 Маковецька О.Ю. 1(47), 2(24)  
 3(39), 4(30), 6(46)  
 Макогонська О.О. 1(23)  
 Малихін В.В. 1(85), 5(88)  
 Марченко О.М. 1(43)  
 Маслола Н.Ф. 4(81), 5(96)  
 Матвієнко В.І. 5(74)  
 Минка А.Ф. 5(69), 6(71)  
 Минько Л.М. 5(53)  
 Мінцер О.П. 5(30), 6(35)  
 Мнушко З.М. 1(12), 2(72)  
 Могирьова Л.А. 5(64)  
 Мозуль В.І. 1(85), 5(88)  
 Москаленко О.О. 3(28)  
 Мудрицький В.Б. 3(81)  
 Музиченко В.П. 3(47), 4(55)  
 Мулашева Л.А. 5(61)  
 Мусін Р.А. 3(81)  
 Нагорний В.В. 5(44), 6(81)  
 Немченко А.С. 3(3, 7)  
 Нікіфорова Н.В. 2(12)  
 Ніколенко В.В. 6(42)  
 Новикевич А.М. 6(27)  
 Новік І.І. 5(77)  
 Огенко В.М. 6(79)  
 Огородник В.В. 3(12), 6(39)  
 Олійник С.А. 4(102)  
 Омеляненко З.П. 6(42)  
 Омелянець Т.Г. 5(35)  
 Оридорога В.О. 5(77)  
 Осадченко С.М. 6(42)  
 Осолодченко Т.П. 5(106)  
 Павлюченко Н.П. 6(96)  
 Панасенко О.І. 3(44)  
 Панасюк В.О. 6(99)  
 Парновський Б.Л. 2(18)  
 Пашнева Р.О. 3(93)  
 Пахлов Є.М. 4(61)  
 Паховчишин С.В. 6(79)  
 Пентюк О.О. 3(81)  
 Пестун І.В. 1(12)  
 Пивоваревич Л.П. 3(88), 4(102)  
 Пилипчук Л.Б. 2(34)  
 Пиминов О.Ф. 5(81)  
 Піддружников Ю.В. 3(55, 67)  
 Піняжко О.Р. 1(37)  
 Площик В.М. 3(12), 5(30), 6(35, 39)  
 Побережник О.Ю. 5(106)  
 Подколзіна М.В. 3(7)  
 Пономаренко М.С. 3(12), 5(30), 6(35, 39)  
 Приємська В.О. 1(87), 2(3), 3(17), 4(47)  
 Примак Р.Г. 1(43)  
 Приходько А.Б. 1(85)  
 Приходько О.Б. 5(88)  
 Прощепко О.О. 5(99)  
 Радько О.В. 4(85)  
 Резніченко І.Г. 4(107), 6(96)  
 Резніченко Ю.Г. 6(96)  
 Решетілов Ю.І. 3(75)  
 Румянцева М.М. 5(91)  
 Руських С.Л. 5(74)  
 Садова Д.Т. 2(8), 3(20)  
 Самура Б.А. 3(44)  
 Сахарова Т.С. 6(90)  
 Семенов А.В. 5(74)  
 Сербін А.Г. 4(85)  
 Середа П.І. 2(72), 3(88)  
 Сиваченко Т.П. 2(12)  
 Сидорчук І.І. 1(68), 4(58)  
 Сільченко С.С. 4(61)  
 Сімуров О.В. 4(51)  
 Сіра Л.М. 4(85)  
 Слободянюк М.М. 1(12)  
 Соколова Л.К. 4(98)  
 Спіженко Ю.П. 6(4)  
 Спіридонов С.В. 6(84)  
 Стельмах А.М. 4(51)  
 Степанюк Г.І. 3(81)  
 Степанюк Н.Г. 3(81)  
 Столярчук О.О. 3(81)  
 Страшний В.В. 1(12)  
 Сур С.В. 1(27), 2(30), 5(64)  
 Суховецька Л.Ф. 3(93), 5(96)  
 Сятиня М.Л. 1(95), 2(58), 6(39)  
 Тихонов О.І. 3(59, 70), 6(76, 103)  
 Тихонова С.О. 1(71), 2(42)  
 Теслюк О.І. 4(68)  
 Ткач А.О. 5(53)  
 Ткач В.І. 4(71)  
 Ткаченко О.Ю. 4(89)  
 Томаровська Т.О. 6(76)  
 Торяник О.Л. 3(44)  
 Трохимчук В.В. 2(30), 3(33)  
 Труон Пхунг 6(62)  
 Туманов В.А. 4(102)  
 Ужик В.В. 4(16)  
 Фартушна Є.А. 3(84), 5(74)  
 Фартушний А.Ф. 3(84), 5(74)  
 Федорчук П.І. 5(30)  
 Федущек Н.К. 5(67)  
 Філіпенко М.Г. 3(24)  
 Фурса М.С. 3(104)  
 Фурса С.М. 3(104)  
 Циганко В.О. 5(74)  
 Цуркан О.О. 4(3), 5(4)  
 Цуркан А.О. 3(104)  
 Чайка О.І. 4(64)  
 Чекман І.С. 3(88), 4(102), 5(91, 110)  
 Черепак Л.М. 6(42)  
 Чернобровий В.М. 3(99)  
 Черноштан Ю.О. 5(64)  
 Чікіткіна В.В. 4(91)  
 Черноус В.О. 4(58)  
 Чусшов В.І. 6(84)  
 Чумак Л.П. 4(20)  
 Чуйко О.О. 4(61)  
 Шаповал О.М. 4(91)  
 Шаповалов В.В. 1(30), 4(16)  
 Шаповалова В.О. 4(16), 5(61)  
 Шевченко В.В. 5(74)  
 Шевченко І.М. 3(44)  
 Шевченко С.М. 3(93)  
 Шилова С.В. 5(39)  
 Шиманський А.П. 6(79)  
 Шовковий А.В. 4(74)  
 Шпаргала Я.Б. 3(47), 4(53)  
 Щербак О.В. 2(45), 3(79), 5(103)  
 Яковенко Л.І. 6(76, 103)  
 Яковлева Л.В. 4(91)  
 Яковлева Л.М. 5(74)  
 Яковлева О.О. 5(99)  
 Якушенко В.А. 5(81)  
 Ярних Т.Г. 3(70), 6(76)  
 Яцкова Г.Ю. 2(18)



## **ДО ВІДОМА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ УКРАЇНИ!**

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів м. Києва повідомляє, що за результатами заходів, проведених УДСБЕЗ ГУ МВС України в Києві, в аптечній установі вилучено та передано на аналіз в лабораторію Державної інспекції лікарський засіб "Сумамед", капсули по 250 мг № 6, с. 215107, виробництва АТ "Пліва", Загреб, Республіка Хорватія. Встановлено, що перевірений зразок препарату є *фальсифікованим*, оскільки не відповідає вимогам нормативної документації АТ "Пліва" за показниками:

1. Тотожність діючої речовини Азитроміцину не підтверджено. Капсули містять невідому речовину.
2. Зовнішній вигляд вмісту капсул, середня маса не відповідає вимогам аналітично-нормативної документації фірми.
3. Маркування зовнішньої та внутрішньої упаковки серії 215107 відрізняється від маркування достовірних зразків препарату інших серій виробництва АТ "Пліва".
4. Сертифікат аналізу фірми виробника відсутній (представлено сертифікат, виданий на препарат серії 99018).

*Отже, звертаємо Вашу увагу, що використання препарату в медичній практиці пов'язано з ризиком для здоров'я хворих.*

*Лікарський засіб "Сумамед", капсули по 250 мг № 6, с. 215107 підлягає негайному вилученню з реалізації, утилізації та знищенню відповідно до діючих правил.*

*Начальник Державної інспекції  
з контролю якості лікарських  
засобів Києва Н.І.ПАРШИНА*

# «ЛОВАСТАТИН-КМП»



Вперше в Україні  
АТ «Київмедпрепарат»  
виробляє гіполіпідемічний  
засіб з групи статинів  
1-го покоління



Препарати даної групи широко застосовуються в розвинутих країнах світу як гіполіпідемічний засіб для профілактики і лікування гіперліпопротеїнемії та атеросклерозу — одного із захворювань, що призводить до інвалідності та смертності дорослого населення. Результати клінічних досліджень дозволяють зробити висновок, що за ефективністю та безпеністю «Ловастатин-КМП» не поступається зарубіжним аналогам, чинить гіпохолестеринемічну дію при ішемічній хворобі серця, атеросклеротичному кардіосклерозі і не викликає патологічних відхилень лабораторних показників при клінічному обстеженні хворих.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139, тел./факс: (044) 245-70-49