

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ



*З Новим  
2001 роком  
та Новим сімейцем!*

6 · 2000

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

*О.О. ЦУРКАН, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,  
О.М. БІЛОВОЛ, д-р мед. наук, А.Л. БОЙКО, Є.Є. БОРЗУНОВ, д-р фармац. наук, В.О. БОРИЩУК, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), В.Г. ВАРЧЕНКО, О.П. ВІКТОРОВ, д-р мед. наук (заступник головного редактора), В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік ІА України (заступник головного редактора), О.М. ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ, Б.П. ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, Ю.І. ГУБСЬКИЙ, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, С.І. ДІХТАРЬОВ, д-р фармац. наук, С.М. ДРОГОВОЗ, д-р мед. наук, В.А. ЗАГОРІЙ, канд. фармац. наук, Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, академік АТК України, Р.С. КОРІТNIЮК, д-р фармац. наук, академік МАІ, В.П. КУХАР, д-р хім. наук, академік НАН України, В.І. ЛІТВІНЕНКО, д-р хім. наук, чл.-кор. ІА України, М.О. ЛОЗИНСЬКИЙ, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України, Н.П. МАКСЮТИНА, д-р хім. наук, Н.Ф. МАСЛОВА, д-р біол. наук, І.І. МАТИЙЧИН, І.Ф. МЕЩІШЕН, д-р біол. наук, Н.І. М'ЯКУШКО (відповідальний секретар), І.М. ПЕРЦЕВ, д-р фармац. наук, М.С. ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, академік МАІ (заступник головного редактора), В.В. ПОСТОЛЬНИК, В.В. РУДЕНКО, К.М. СИТНИК, д-р біол. наук, академік НАН України, О.В. СТЕФАНОВ, д-р біол. наук, чл.-кор. АМН України, О.І. ТИХОНОВ, д-р фармац. наук, академік АНТК України, В.Д. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, канд. фармац. наук, В.П. ЧЕРНІХ, д-р хім. та д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), О.В. ЩЕРБАК, канд. мед. наук*

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

*В.Г. БАБЯК, Н.О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, академік МАІ, О.І. ГРИЗОДУБ, д-р фармац. наук, О.П. ГУДЗЕНКО, канд. фармац. наук, М.О. КАЗАРІНОВ, д-р фармац. наук, Т.Г. КАЛИНЮК, д-р фармац. наук, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, Ф.А. КОНЄВ, д-р фармац. наук, О.П. ЛАЗАРСВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, О.І. ЛУЙК, д-р мед. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, канд. біол. наук, Ф.І. МАМЧУР, д-р мед. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац. наук, О.І. РУДЕНКО, Л.О. СЕМИКІНА, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, Ф.П. ТРІНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук*

## *Редколегія журналу висловлює щиру вдячність фармацевтичним організаціям:*

*Аптечному об'єднанню “Фармація” Київської міської держадміністрації  
(генеральний директор В.В.Руденко),*

*аптекам № 271 Харкова (заснована Л.І.Мошнякова) та № 145 Києва  
(заснований Д.С.Пастернак),*

*ВАТ “Київмедпрепарат” (генеральний директор В.В.Виноградов),*

*ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”  
(генеральний директор В.А.Загорій),*

*Представництву Угорського хімічного заводу “Гедеон Ріхтер”  
в Україні (директор М.Л.Сятиня),*

*Центральній лабораторії з аналізу якості лікарських засобів  
(заснований С.В.Сур),*

*які подали у 2000 р. журналу фінансову допомогу і на кошти яких  
редакція мала змогу видавати журнал.*

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

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ЛИСТОПАД – ГРУДЕНЬ

2000 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 6

## ЗМІСТ

### МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ І ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Громовик Б.П. Особливості територіального розподілу аптечної мережі України.....	3
Терещук С.І., Цвеюк Н.П., Моска Д., Лопатинська О.І., Терещук Т.О. Порівняльне маркетингове дослідження фармацевтичних ринків гомеопатичних препаратів Польщі та України.....	9
Лапач С.М., Чубенко О.В., Бабич П.М. Побудова цінових коридорів.....	14
Заліська О.М. Апробація методики фармакоекономічного аналізу на прикладі урологічних захворювань.....	17
<b>Вивчаємо маркетинг</b>	
Мерчандайзинг — основа успішних продажів.....	22

### ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Мешковський А.П. Забезпечення якості фармацевтичних субстанцій за рубежем — сьогодні і завтра.....	24
--	----

### ОГЛЯДИ

Трохимчук В.В., Коритнюк Р.С., Голуб А.Г. Проблема стабільності в технології очних крапель з вітамінами.....	32
Яцкевич С.Ю., Сергієнко О.О. Сучасні погляди на застосування препаратів літію при дифузному токсичному зобі.....	36
Головкін В.О., Захарченко А.С., Зорін А.М., Прягін О.Р., Головкін В.В. Український бішофіт. Перспективи розробки лікарських препаратів, дослідження та застосування. Повідомлення I.....	40
Маковецька О.Ю. Дослідження біологічно активних речовин видів роду звіробій ( <i>Hipericum L.</i> ). Повідомлення IX.....	44

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Зленко О.Т., Глушко Л.П., Петухова О.І. Синтез та нейротропна активність гідрохлоридів ефірів та N,N-диметиламіду 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти.....	48
Iсаєв С.Г. Синтез, будова амідів 2,3,5-трихлорбензойної кислоти, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.....	52
Кузьменко І.Й., Лесик І.П. Кількісне визначення та ідентифікація камфори у препаратах "Спирт камфорний" та "Олія камфорна 10 %" для зовнішнього застосування методом газорідинної хроматографії з мас-детектуванням.....	55
Фартушний А.Ф., Шевченко В.В., Сухін О.П., Руських С.Л., Мужановський Е.Б., Фартушна Є.А. Ідентифікація деяких фенілалкіламінів у фармацевтичних препаратах та біологічному матеріалі....	59
Бідніченко Ю.І. Застосування гель-хроматографії для розділення токсинів-пептидів грибів роду мухомор.....	63
Літковська Н.О., Барвінченко В.М., Погорелій В.К. Вплив β-циклодекстрину на властивості кверцетину у водних розчинах.....	66
Матвієнко Д.Ю., Яковлєва Л.В. Вивчення актопротекторної активності таблеток "Спірумел" при навантаженні експериментальних тварин бігом та плаванням.....	69
Єгоров І.А., Полова Ж.М. Структурно-механічні та фізико-механічні дослідження акрилової пластмаси "Протакрил-М" та стоматологічного лаку "Ферацемін".....	74
Ковалюва А.М. Хеморесурсознавче вивчення циклоартанів роду <i>Astragalus L.</i> .....	77
Комісаренко С.М., Деркач А.І. Алантон та хлорогенова кислота з насіння гіркокаштана звичайного ( <i>Aesculus hippocastanum L.</i> ).....	83





<i>Кисличенко В.С., Ткаченко О.Ю., Борисенко О.І.</i> Вивчення впливу водних екстрактів та полі-сахаридних комплексів з кори гілок представників роду <i>Ribes</i> L. на імунологічні показники.....	85
<i>Щербак О.В.</i> Використання ентеросорбентів у терапії цукрового діабету II типу.....	87
<b>Підвищення кваліфікації провізорів</b>	
<i>Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огороднік В.В., Ся tinia M.L., Бабський A.A.</i> Комплексний підхід до вирішення проблем підвищення кваліфікації провізорів — спеціалістів керівної ланки.....	90
<b>ФІТОТЕРАПІЯ</b>	
<i>Фурса С.М., Цуркан А.О., Стельмах Г.Ю., Фурса М.С., Ніколаєва Т.М., Спіридонос В.М.</i> Де-які валеріановмісні фітокомпозиції, що застосовуються в педіатрії.....	93
<b>До уваги науковців</b>	
Повідомлення про організацію ІІ Національного з'їзду фармакологів України.....	100
Авторський покажчик статей, опублікованих у "Фармацевтичному журналі" за 2000 рік.....	102

---

**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: ДСВ "Здоров'я", вул. Воровського, 32-Б, р/р 26001209801605 Печерська філія АКБ "Укрсоцбанк", Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Тел./ф. 216-18-29.

Валютний р/р у доларах США 26008284001605 Печерська філія АКБ "Укрсоцбанк", Київ, МФО 322090, ЄДРПОУ 02473139. Для покриття витрат по виданню "Фармацевтичного журналу". 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

**Фармацевтичний журнал № 6, листопад—грудень, 2000. Двомісячний науково-практичний журнал.**  
Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О.Цуркан. Київ, Видавництво "Здоров'я". 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б.

---

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

---

Здано до набору 09.11.2000. Підписано до друку 18.12.2000. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,97. Тираж 759 пр. Зам. 4666.

---

Адреса редакції: 01032, Київ, вул. Комінтерну, 16. Тел. 244-28-92.  
АТ Фірма "ВІПОЛ", 03151, Київ-151, вул. Волинська, 60.

# **МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ І ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ**

УДК 614.27

**Б.П.ГРОМОВИК, канд. фармац. наук, доц.**

## **ОСОБЛИВОСТІ ТЕРИТОРІАЛЬНОГО РОЗПОДІЛУ АПТЕЧНОЇ МЕРЕЖІ УКРАЇНИ**

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

Характерною рисою логістичних технологій є їх чітка спрямованість на задоволення попиту споживачів, що зрештою визначає стратегічні цілі функціонування фармацевтичних підприємств, у т.ч. аптек. Логістика ґрунтуються на семи рівнозначних правилах [2], реалізація яких означає, що потрібний товар необхідної якості в необхідній кількості доставлений своєчасно у потрібне місце відповідному споживачеві з мінімальними витратами.

Отже, правильне розміщення аптек та їх структурних підрозділів (аптечних пунктів та кіосків) є, з огляду на логістику, умовою комерційного успіху і запорукою максимального задоволення споживчого попиту.

При плануванні розміщення аптечної мережі враховують місцеутворюючі, транспортні, соціальні та економічні фактори [6, 7].

### *Місцеутворюючі фактори:*

- розмір регіону (кількість жителів, територія);
- щільність населення;
- тип адміністративно-територіального місцерозташування (сільська місцевість, велике місто — центр, околиця, передмістя);
- тип функціонального місцерозташування — імпульсивний (готелі, вокзали, заклади охорони здоров'я), перериваючий (на шляху від дому до поліклініки, магазину, роботи), стимулюючий (великі торговельні центри, промислові чи продуктові ринки);
- функціональне зонування території (промислова, комунальна, зелена тощо);
- тенденції розвитку інфраструктури (розміщення адміністративних, культурних, спортивних комплексів, роздрібних торговельних закладів (особливо магазинів косметики, санітарії та гігієни, продовольчих товарів), підприємств сфери обслуговування, закладів охорони здоров'я; прогноз будівництва або зносу житлових, виробничих і торговельних будівель, прокладка ліній метрополітену тощо).

### *Транспортні фактори:*

- напрямок та інтенсивність основних потоків руху пішоходів і транспорту;
- види транспорту;
- розташування транспортних вузлів;
- зручність завезення і вивантаження товару;
- потенційна частота завезень.

### *Соціальні фактори:*

- зручність підходів та видимість з вулиці;
- сервіс та специфіка послуг у місцях розташування аптеки (наприклад, стоянка для автомобілів).

### *Економічні фактори:*

- середній рівень грошових доходів населення;
- розміщення підприємств-конкурентів;
- специфіка попиту на фармацевтичні товари;
- окупність інвестицій.

Одним з головних факторів оптимальності розташування аптек та їх структурних підрозділів на території країни чи окремого регіону є розподіл населення. Другий важливий фактор, який відображає територіальний розподіл попиту, — рівень грошових доходів населення, до яких згідно з методологією статистики належить оплата праці, виручка від реалізації продуктів сільського господарства, пенсії та допомоги, стипендії, надходження з фінансової системи та інші доходи. Ці ж фактори впливають на кінцевий продаж товарів, тобто обсяг товарообігу аптек.

Показниками оцінки ступеня відповідності чисельності населення та рівня його грошових доходів територіальному розподілу обсягу товарообігу аптек є індекс та коефіцієнт локалізації, які розраховують за формулами [7]

$$I_i = X_i : Y_i \cdot 100,$$

$$K_i = \sum_{i=1}^n |X_i - Y_i| / 200,$$

де  $I_i$  — індекс локалізації;

$K_i$  — коефіцієнт локалізації;

$X_i$  — частка  $i$ -го регіону в загальному обсязі факторної ознаки (чисельність населення або його грошові доходи);

$Y_i$  — частка  $i$ -го регіону в загальному обсязі результативного явища (величина товарообігу);

$n$  — кількість  $i$ -х регіонів.

Індекс локалізації показує міру незбіжності частки регіону в загальному обсязі результативного фактора з часткою досліджуваного фактора. Якщо її значення нижче 100, то частка регіону в загальному обсязі результативного фактора перевищує частку регіону в загальному обсязі факторної ознаки; якщо індекс локалізації понад 100, то територіальна частка результативного фактора є нижчою від региональної частки факторної ознаки. Коефіцієнт локалізації характеризує рівень збігу двох факторів для досліджуваної сукупності регіонів і чим більше він до нуля, тим більше збігається територіальний розподіл результативного і досліджуваного факторів.

Виходячи з вищевикладеного, нами було розраховано індекси та коефіцієнти локалізації чисельності населення стосовно товарообігу аптечної мережі України за 1997—1999 рр. (табл. 1). При цьому використані дані статистики фармацевтичного ринку та чисельності населення [4, 5, 10, 12].

Аналіз отриманих результатів показав, що питома вага товарообігу аптечної мережі Києва в загальному товарообігу країни з часом зменшується (з 11,5 до 8,9 %). При цьому аптечна мережа столиці характеризується найвищим рівнем товарообігу на душу населення. Низький рівень індексу локалізації притаманний також Дніпропетровській та Запорізькій областям. Високий рівень досліджуваного показника (понад 110 %), тобто низький рівень середньодушового споживання фармацевтичних товарів, характерний для Волинської, Житомирської, Закарпатської, Івано-Франківської, Київської, Рівненської, Хмельницької та Чернігівської областей. У два останніх роки до них наближається Вінницька, Полтавська і Тернопільська, а в останній рік — Луганська та Миколаївська області. Індекс локалізації за досліджуваний період дещо зменшився в Автономній Республіці Крим, значно — в Одеській та Херсонській областях, що вказує на ріст рівня споживання фармацевтичних товарів. Протилежна картина спостерігається у Сумській області. Відносно стабільний індекс локалізації притаманний Харківській і Донецькій областям — він наближається до 100 %. В інших регіонах держави (Кіровоградська, Львівська, Черкаська та Чернівецька області) спостерігаються коливання досліджуваного показника.

Як показують розрахунки, за період дослідження коефіцієнт локалізації “чисельність населення — товарообіг” не перевищував десятої частки, тобто для

Таблиця 1

Розподіл чисельності населення і товарообігу аптечної мережі України

Області	1997 рік				1998 рік				1999 рік			
	X <sub>i</sub>	Y <sub>i</sub>	I <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> -Y <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	Y <sub>i</sub>	I <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> -Y <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	Y <sub>i</sub>	I <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> -Y <sub>i</sub>
<b>Автономна</b>												
Республіка Крим	5,1	4,5	113,3	0,6	5,1	5,2	98,1	0,1	5,1	5,3	96,2	0,2
Вінницька	3,7	3,5	105,7	0,2	3,7	3,1	119,4	0,6	3,7	3,2	115,6	0,5
Волинська	2,1	1,9	110,5	0,2	2,1	1,8	116,7	0,3	2,1	1,8	116,7	0,3
Дніпропетровська	7,5	8,8	85,2	1,3	7,5	10,0	75,0	2,5	7,5	10,1	74,3	2,6
Донецька	10,0	11,2	89,3	1,2	10,0	10,5	95,2	0,5	10,0	10,1	99,0	0,1
Житомирська	2,9	2,5	116,0	0,4	2,9	2,1	138,1	0,8	2,9	2,0	145,0	0,9
Закарпатська	2,6	2,2	118,2	0,4	2,6	2,0	130,0	0,6	2,6	2,1	123,8	0,5
Запорізька	4,0	4,5	88,9	0,5	4,0	4,5	88,9	0,5	4,0	4,9	81,6	0,9
Івано-Франківська	2,9	2,4	120,8	0,5	2,9	2,4	120,8	0,5	2,9	2,3	126,1	0,6
Київ	5,2	11,5	45,2	6,3	5,2	9,9	52,5	4,7	5,2	8,9	58,4	4,7
Київська обл.	3,7	2,6	142,3	1,1	3,7	2,8	132,1	0,9	3,7	3,0	123,3	0,7
Київ та												
Київська обл. разом	(8,9)	(14,1)	(63,1)	(5,2)	(8,9)	(12,7)	(70,1)	(3,9)	(8,9)	(12,0)	(74,1)	(3,1)
Кіровоградська	2,4	2,0	120,0	0,4	2,4	2,8	85,7	0,4	2,4	2,3	104,3	0,1
Луганська	5,4	5,2	103,8	0,2	5,3	4,9	108,2	0,4	5,3	4,5	117,8	0,8
Львівська	5,4	4,7	114,9	0,7	5,4	4,6	117,4	0,8	5,4	5,5	98,2	0,1
Миколаївська	2,6	2,6	100,0	0	2,6	2,4	108,3	0,2	2,6	2,2	118,2	0,4
Одеська	5,0	3,3	151,5	1,7	5,0	5,0	110,0	0	5,0	4,7	106,4	0,3
Полтавська	3,4	3,2	106,3	0,2	3,4	3,0	113,3	-0,4	3,4	3,0	113,3	0,4
Рівненська	2,4	1,6	150,0	0,8	2,4	1,5	160,0	0,9	2,4	1,5	160,0	0,9
Сумська	2,7	2,9	93,1	0,2	2,7	2,2	122,7	0,5	2,7	2,0	135,0	0,7
Тернопільська	2,3	2,1	109,5	0,2	2,3	2,0	115,0	0,3	2,3	1,9	121,1	0,4
Харківська	6,0	5,7	105,3	0,3	6,0	5,6	107,1	0,4	6,0	5,7	105,3	0,3
Херсонська	2,5	1,6	156,3	0,9	2,5	3,3	75,8	0,7	2,5	3,0	83,3	0,5
Хмельницька	2,9	2,6	111,5	0,3	2,9	2,5	116,0	0,4	2,9	2,6	111,5	0,3
Черкаська	2,9	2,7	107,4	0,2	2,9	2,6	111,5	0,3	2,9	2,9	100,0	0
Чернівецька	1,8	1,8	100,0	0	1,9	1,8	105,6	0,1	1,9	2,2	86,4	0,3
Чернігівська	2,6	2,3	113,0	0,3	2,6	1,9	136,8	0,7	2,6	2,1	123,8	0,5
K <sub>1</sub>	x	x	x	0,096	x	x	x	0,093	x	x	x	0,090

України в цілому характерна пропорційність розподілу товарообігу до кількості населення.

При аналізі розподілу грошових доходів населення і товарообігу аптечної мережі за досліджуваний період встановлено (табл. 2), що найменша частка грошових доходів витрачається на ліки населенням Києва, яке характеризується найвищим середньомісячним доходом на душу населення. Високий зростаючий індекс локалізації характерний також для Донецької області, високий спадний — для Київської та Дніпропетровської, відносно високий коливаючий — для Полтавської та Харківської областей. Усі зазначені регіони належать до другої групи за середньомісячним доходом на душу населення.

Перехід від високого до низького показника індексу локалізації відмічається в Автономній Республіці Крим, Херсонській (більше як удвічі) та Запорізькій областях, тобто спостерігається зростання частки грошових доходів, що витрачаються на ліки.

Найбільша частка грошових доходів витрачається на ліки населенням Вінницької, Волинської, Закарпатської, Івано-Франківської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької, Кіровоградської, Львівської та Черкаської областей, які, крім трьох останніх, за рівнем грошових доходів належать до четвертої групи.

У Миколаївській та Сумській областях частка витрат на ліки зменшується, в Одеській — характеризується спочатку високим, потім — низьким, далі — близьким до середнього значення індексом локалізації. Близько середнього значення також коливається цей показник у Житомирській, Луганській, Чернігівській та Рівненській областях (усі, крім останньої, за рівнем грошових доходів населення належать до третьої групи).

Таблиця 2

Розподіл грошових доходів населення і товарообігу аптечної мережі України

Області	Група* за рівнем доходів	1997 рік				1998 рік				1999 рік			
		X <sub>i</sub>	Y <sub>i</sub>	I <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> -Y <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	Y <sub>i</sub>	I <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> -Y <sub>i</sub>	X <sub>i</sub>	Y <sub>i</sub>	I <sub>i</sub>	X <sub>i</sub> -Y <sub>i</sub>
<b>Автономна</b>													
Республіка Крим	2	5,2	4,5	115,6	0,7	4,7	5,2	90,4	0,5	4,4	5,3	83,0	0,9
Вінницька	4	2,7	3,5	77,1	0,8	2,2	3,1	71,0	0,9	2,4	3,2	75,0	0,8
Волинська	4	1,6	1,9	84,2	0,3	1,5	1,8	83,3	0,3	1,4	1,8	77,8	0,4
Дніпропетровська	2	10,2	8,8	115,9	1,4	11,1	10,0	111,0	1,1	10,4	10,1	103,0	0,3
Донецька	2	11,4	11,2	101,8	0,2	12,4	10,5	118,1	1,9	12,7	10,1	125,7	2,6
Житомирська	3	2,4	2,5	96,0	0,1	2,2	2,1	104,8	0,1	2,0	2,0	100,0	0,0
Закарпатська	4	1,4	2,2	63,6	0,8	1,4	2,0	70,0	0,6	1,5	2,1	71,4	0,6
Запорізька	2	4,5	4,5	100,0	0,0	4,6	4,5	102,2	0,1	4,3	4,9	87,8	0,6
Івано-Франківська	4	1,7	2,4	70,8	0,7	1,6	2,4	66,7	0,8	1,7	2,3	73,9	0,6
Київ	1	13,1	11,5	113,9	1,6	16,0	9,9	161,6	6,1	16,0	8,9	179,8	7,1
Київська обл.	2	3,8	2,6	146,2	1,2	3,3	2,8	117,9	0,5	3,3	3,0	110,0	0,3
<b>Київ та</b>													
Київська обл. разом		(16,9)	(14,1)	(119,9)	(2,8)	(19,3)	(12,7)	(152,0)	(7,6)	(19,3)	(12,0)	(160,8)	(7,4)
Кіровоградська	3	1,7	2,0	85,0	0,3	1,6	2,8	57,1	1,2	1,6	2,3	69,6	0,7
Луганська	3	4,9	5,2	94,2	0,3	4,6	4,9	93,9	0,3	4,7	4,5	104,4	0,2
Львівська	3	4,4	4,7	93,6	0,3	4,1	4,6	89,1	0,5	4,4	5,5	80,0	1,1
Миколаївська	3	2,3	2,6	88,5	0,3	2,2	2,4	91,7	0,2	2,3	2,2	104,5	0,1
Одеська	3	4,3	3,3	130,3	1,0	4,3	5,0	86,0	0,7	4,4	4,7	93,6	0,3
Полтавська	2	3,4	3,2	106,3	0,2	3,3	3,0	110,0	0,3	3,1	3,0	103,3	0,1
Рівненська	4	1,7	1,6	106,3	0,1	1,5	1,5	100,0	0,0	1,4	1,5	93,3	0,1
Сумська	3	2,2	2,9	75,9	0,7	2,0	2,2	90,9	0,2	2,0	2,0	100,0	0,0
Тернопільська	4	1,3	2,1	61,9	0,8	1,1	2,0	55,0	0,9	1,1	1,9	57,9	0,8
Харківська	2	6,2	5,7	108,8	0,5	5,8	5,6	103,6	0,2	6,4	5,7	112,3	0,7
Херсонська	4	1,8	1,6	112,5	0,2	1,6	3,3	48,5	1,7	1,6	3,0	53,3	1,4
Хмельницька	4	2,1	2,6	80,8	0,5	1,8	2,5	72,0	0,7	1,8	2,6	69,2	0,8
Черкаська	3	2,5	2,7	92,6	0,2	2,2	2,6	84,6	0,4	2,2	2,9	75,9	0,7
Чернівецька	4	1,0	1,8	55,6	0,8	0,9	1,8	50,0	0,9	0,9	2,2	40,9	1,3
Чернігівська	3	2,2	2,3	95,7	0,1	2,0	1,9	105,3	0,1	2,0	2,1	95,2	0,1
K <sub>i</sub>	x	x	x	x	0,0705	x	x	x	0,106	x	x	x	0,113

\* Перша група — середньомісячний доход на душу населення понад 300 грн., друга — від 91 до 150 грн., третя — від 71 до 90 грн., четверта — до 70 грн. (за даними 1999 р.).

Порівнюючи значення розрахованих показників коефіцієнта локалізації за досліджуваний період, варто зауважити, що відбувається зменшення пропорційності розподілу товарообігу аптечної мережі України стосовно грошових доходів населення.

Таким чином, на основі зазначеного вище фрагменту дослідження виявлено територіальні відмінності розподілу товарообігу аптек щодо чисельності населення та їх грошових доходів. При цьому, незважаючи на витрати порівняно великої частки грошових доходів на ліки, в областях з низьким середньомісячним доходом на душу населення відповідно і низьке середньодушове споживання фармацевтичних товарів. Тому невисокі грошові доходи населення більшості регіонів держави є головним фактором, що стимулює розвиток фармацевтичного ринку.

Частота економічних явищ та фактів характеризується, зазвичай, розподілом двох типів:

- розподілом, в якому можна вказати домінуючі елементи;
- розподілом, в якому домінуючі елементи неможливо виділити і вказати.

У першому випадку розподіл описується формулою Гаусса, яка включає середнє значення і середньоквадратичне відхилення від середнього [9]. Графік такого розподілу симетричний відносно середньої величини і має дзвоникоподібну форму. Класифікацію сукупності, яка ґрунтуються на концентрації економічних показників на домінуючі групи, здійснюють також за допомогою ABC-аналізу (першопочаткового аналізу, “правила 80:20”, принципу Парето) [8].

У другому випадку розподіл характерний для складних, ієрархічно орієнтованих структур, до складу яких входять багато тісно пов'язаних складних самих по собі структурних елементів. Динаміка таких систем являє собою реалізацію конфлікту і конкуренції між її елементами. При цьому, незважаючи на гранично складний характер внутрішньої динаміки окремих елементів-підсистем, глобальна динаміка системи підпорядковується достатньо простим закономірностям, відомим як закон розподілу конкурентів або метод рангового розподілу [11]. Суть цього закону полягає в залежності рангу (номера у послідовності) від величини, за якою він впорядкований. Наприклад, певна система складається з  $N$  елементів-підсистем, які характеризуються упорядкованою послідовністю —  $m_1, m_2 \dots m_i$  ( $i$  — від 1 до  $N$ ), що в сумі становить  $M$ . При цьому величина кожного члена послідовності залежить від номера рангу  $r_i$ , перший номер якого присвоюють елементу з максимальним показником  $m_1$ , другий — наступному за величиною елементу  $m_2$  і т. д.

Графік залежності ідеальної послідовності  $m_i$  від  $r_i$  має вигляд гіперболи [1]

$$m_i = M / r_i(C + \ln N),$$

де  $C = 0.577$  — постійна Ейлера.

Тому, враховуючи вищевикладене, наступним етапом роботи було вивчення товарообігу аптечної системи України на основі регіональних товарообігів за допомогою методу рангового розподілу, який дає інтегральну характеристику складних ієрархічних систем.

На основі результатів аналізу рангового розподілу товарообігів аптек у розрізі регіонів встановлено, що відхилення абсолютної більшості експериментальних даних від розрахункових становить близько третини, що можна пояснити такими причинами:

- по-перше, недосконалістю сучасних форм статистичного моніторингу та звітності [3, 5];
  - по-друге, реальним обсягом роздрібного сегменту фармацевтичного ринку, як критичною величиною, яка відображає існуючий рівень купівельної спроможності населення, особливо в регіонах з низькими грошовими доходами.

Оскільки закон конкуренції дозволяє виводити інші моделі розподілів, які б відповідали реальним прикладам, залежність регіонального товарообігу від рангу регіону сформульована нами у вигляді

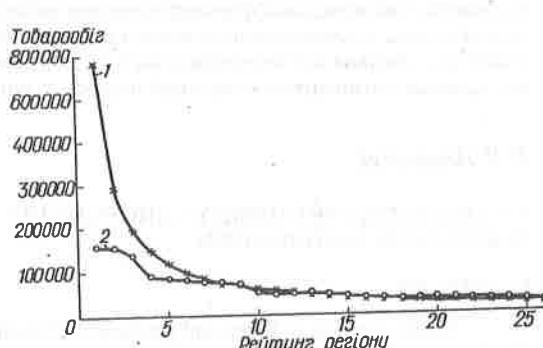
$$m = M/0,7r_*(C + \ln N),$$

де  $M$  — загальний товарообіг аптечної мережі України;

$m$  — товарообіг аптечної мережі  $i$ -го регіону;

$r =$  ранг  $i$ -го регіону.

Результати аналізу аптечної системи держави за 1999 рік на базі розрахованих та експериментальних рейтингових показників регіональних товарообігів наведені на рисунку. Подібні криві характерні для попередніх років аналізу. Як бачимо, ранговий розподіл з відносно високою точністю апроксимується гіперболічною залежністю. Відхилення від гіперболи у верхній частині пояснюється невеликою величиною вибірки та природою закону розподілу конкуренції, який допускає для перших за рангом членів великі статистичні помилки.



Результати рангового розподілу товарообігу аптеч-

1 – ідеальний (розрахований) розподіл, 2 – експериментальний

## Висновки

1. Шляхом документального аналізу виділені основні фактори, що визначають оптимальність розміщення аптек та їх структурних підрозділів.
2. На основі вивчення індексів локалізації встановлено, що найвищий рівень середньодушового споживання лікарських засобів характерний для населення Києва, Дніпропетровської та Запорізької областей. При цьому в даних регіонах, крім останнього, спостерігається найнижча частка витрат грошових доходів на придбання ліків. Найвища частка витрачених грошових доходів при одночасному найнижчому рівні середньодушового споживання ліків спостерігається у Вінницькій, Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Тернопільській та Хмельницькій областях, що характеризує обсяги регіональних фармацевтичних ринків як критичні.
3. Розраховані значення коефіцієнта локалізації відображають відносну пропорційність розподілу товарообігу стосовно чисельності населення при одночасному зменшенні пропорційності розподілу товарообігу аптечної мережі держави до грошових коштів населення.
4. За допомогою закону розподілу конкурентів опрацьовано математичну модель рангового розподілу регіональних товарообігів аптек, яка з відносно високою точністю апроксимується гіперболічною залежністю.

1. Бялко А.В. // Природа. — 1993. — № 11. — С. 14—19.
2. Громовик Б.П. // Економічна підготовка фахівців у непрофільніх вищих навчальних закладах: Матеріали Другої Всеукр. наук.-практ. конф. — Львів, 2000. — С. 39—43.
3. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 1998. — № 4. — С. 6—15.
4. Грошові доходи та витрати населення по регіонах України (стат. бюл.). — К.: Держ. ком. стат. України, 1999. — 115 с.
5. Еженедельник Аптека. — 1999. — № 17 (188). — С. 9, 10, 12.
6. Колосова О.Л., Битерякова А.М., Васнецова О.А. // Провізор. — 1998. — № 3. — С. 27—28.
7. Ліпіч Л.Г., Коцій О.В. // Вісн. ДУ "Львів. політехніка". — 1998. — № 353. — С. 67—72.
8. Рубен Р., Боровиков О.В. // Маркетинг и реклама. — 1999. — № 1. — С. 39—45.
9. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. — М.:Медицина, 1989. — С. 128—129.
10. Статистичний довідник України за 1997 рік / Держ. ком. стат. України. — К.: Укр. енциклопедія, 1999. — 624 с.
11. Трубников Б.А. // Природа. — 1993. — № 11. — С. 1—13.
12. Чисельність наявного населення України, 1999 рік. — К.: Держ. ком. стат. України, 2000. — 110 с.

Надійшла до редакції 02.11.2000.

**Б.П.Громовик**

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АПТЕЧНОЙ СЕТИ УКРАИНЫ

С помощью индекса и коэффициента локализации изучено влияние на формирование и функционирование региональных фармацевтических рынков и конечную продажу лекарственных средств через аптечную сеть численности населения и его денежных доходов. На основе закона распределения конкурентов разработана математическая модель рангового распределения региональных товарооборотов аптек, которая с относительно высокой точностью аппроксимируется гиперболической зависимостью.

**B.P.Hromovuk**

## PECULIARITIES OF CHEMIST'S SHOPS NETWORK TERRITORIAL DISTRIBUTION

### SUMMARY

Under the base of index and coefficient of localization influence of population and income of it on the forming and function of the regional pharmaceutical markets and drug sale through chemist's shops network were studied. Under the base of competitor distribution law of the mathematic model of range of chemist's shops commodity circulation was worked out.



С.І.ТЕРЕЩУК, канд.фармац.наук, доц., Н.П.ЦВЕЮК, провізор,  
Д.МОСКА, д-р фармац. наук, проф., О.І.ЛОПАТИНСЬКА, асистент,  
Т.О.ТЕРЕЩУК, канд. фармац. наук

## ПОРІВНЯЛЬНЕ МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ РИНКІВ ГОМЕОПАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ПОЛЬЩІ ТА УКРАЇНИ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Шльонська медична академія, м. Сосновець, Республіка Польща

Інтенсивний розвиток медицини та фармації привернув увагу медичної громадськості до таких оригінальних напрямків медицини, як гомеопатія.

За останнє десятиріччя в ряді країн (Німеччині, Франції, США, Канаді тощо) гомеопатія стала необхідною і важливою структурною одиницею системи охорони здоров'я, яка активно поєднує класичні принципи лікування на основі закону подібності з сучасними науковими досягненнями медицини, фармації, біології, фізики, хімії та інших галузей [1, 7].

У Польщі гомеопатія відома ще з часів С. Ганемана. Перші згадки про цей метод лікування пов'язані з 1821 р., коли доктор D.Bigel, француз за походженням, ознайомився в Дрездені з гомеопатичним методом лікування [2]. Згодом, повернувшись до Варшави, він використовував цей метод лікування у практичній діяльності. З 1829 р. D.Bigel піклувався про санітарну частину Варшавської школи кантоністів, де для лікування хворих використовував гомеопатичні ліки. Він є автором оригінальних праць з гомеопатії — “Розгляд гомеопатичного методу лікування” та “Домашня гомеопатія, або керівництво для домашнього лікування” [1, 7, 8].

Серед інших лікарів-гомеопатів Польщі відзначався лікар S.Weniaovsky [2, 8]. Його роботи з гомеопатії привернули увагу працівників Варшавського медичного факультету і з 1865 р. йому дозволили застосовувати гомеопатичний метод лікування у клінічній лікарні святого Духа.

З 1861 р. у Львові, за ініціативою відомого лікаря-гомеопата, доктора S.Kuczynski почав видаватися журнал “Гомеопат Польщі” [8]. Інтенсивний розвиток гомеопатії у Польщі зумовив відкриття у 1868 р. у Варшаві першої гомеопатичної аптеки. Зростання інтересу лікарів до гомеопатичного методу лікування привело до заснування у 1892 р. “Товариства прихильників гомеопатії”, яке об'єднало як лікарів-гомеопатів та фармацевтів, так і осіб, яких просто цікавив новий метод лікування. Товариство займалося популяризацією нового методу лікування й організацією медичної допомоги населенню [8].

Однак у середині ХХ ст. гомеопатичне товариство Польщі припинило свою діяльність. Період Другої світової війни на деякий час відсунув ідею поновлення його роботи. І лише у 1976 р. Товариство прихильників гомеопатії було реорганізовано. З невеликої групи воно перетворилось у досить велику асоціацію, яка поєднала декілька сотень лікарів та фармацевтів. З цього часу товариство є ініціатором та співорганізатором курсів підготовки фахівців, а також популяризатором ідей С.Ганемана у Польщі. За останніх 20 років інтерес до гомеопатичного методу лікування у Польщі значно зрос, що виявляється у частому звертанні хворих до фахівців з гомеопатії, відкритті спеціалізованих медичних закладів, прагненні лікарів та провізорів пройти відповідну підготовку з гомеопатії. Багато фахівців загальної підготовки вважають гомеопатичні препарати ефективними й безпечними засобами лікування та профілактики багатьох захворювань [7].

Древні традиції гомеопатії у Польщі мають вагомий вплив на розвиток нетрадиційних методів лікування в ряді країн Європи, у т.ч. в Україні. Впровадження в гомеопатичну практику нових лікарських засобів суттєво впливає на формування фармацевтичного ринку гомеопатичних засобів України. Тому метою нашої роботи було проведення порівняльного маркетингового аналізу фармацевтичних ринків гомеопатичних засобів України та Польщі і виявлення закономірностей їх розвитку та становлення.

Насамперед було проаналізовано інформаційні матеріали Фармакологічного комітету МОЗ України, які публікувались у "Фармацевтичному журналі" та "Фармакологічному віснику". Дослідження проводились на основі довідників "Pharmindex", "Vidal-1998", "Lexicon lekow homeopatycznych", офіційних матеріалів фірм "Heel", "DHU", "R.Bittner", "Pik-Kгum", а також польської фірми "Farmacol" [3–6, 8].

Загальна кількість гомеопатичних препаратів, які використовуються в Україні, становить 661, а в Польщі — 2588. Лише 105 гомеопатичних лікарських засобів з представлених на фармацевтичному ринку України є препаратами промислового виробництва, решта (556 препаратів) виготовляється екстемпорально у спеціалізованих аптеках.

Фармацевтичні ринки гомеопатичних засобів України та Польщі формуються за рахунок лікарських препаратів, які виробляють вітчизняні виробники, та імпортних препаратів.

Гомеопатичні препарати на фармацевтичний ринок України постачають в основному іноземні фірми-виробники (72,7 %) та частково вітчизняні виробники (27,3 %). Іноземні фірми-виробники постачають на ринок 56 засобів, або 53,3 % від загальної кількості лікарських засобів, українські фірми пропонують 49 препаратів, або 46,7 %, причому виготовляються вони переважно в умовах серійного аптечного виробництва.

Фармацевтичний ринок гомеопатичних препаратів Польщі формується теж переважно за рахунок імпортних препаратів (96,2 %), які пропонують вісім фармацевтичних фірм, або 80 %. 3,8 % всіх аналізованих гомеопатичних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку Польщі, виготовляються польськими фірмами.

Постачання гомеопатичних препаратів на фармацевтичні ринки України та Польщі здійснюють сім країн світу.

Питома вага гомеопатичних фірм Німеччини ("DHU", "Hell", "Boiron", "Reckeweg", "Wala", "Dr.Theiss", "Bionoca", "Homviora") на фармацевтичних ринках України та Польщі майже однакова — відповідно 37,1 та 36,2 %. Потужними постачальниками гомеопатичних препаратів у Польщі є французькі фірми — "Dolisos" та "Lechning" (59,7 %).

На відміну від фармацевтичного ринку Польщі в Україні велика питома вага (46,7 %) припадає переважно на вітчизняні фірми. Процентне співвідношення інших країн-виробників значно менше (США — 3,8, Австрія — 4,8, Росія — 7,6 %).

Лікарські засоби, які використовуються в гомеопатичній практиці України та Польщі, представлені класичними однокомпонентними та комплексними препаратами. Якщо в Україні гомеопатичні комплекси становлять 15,8 %, а класичні препарати — 84,2 %, то в Польщі ці цифри становлять відповідно 18,5 і 83,1 %.

Переважну більшість лікарських засобів як на польському, так і на українському фармацевтичному ринку становлять класичні однокомпонентні препарати (81,5 та 84,2 % відповідно). Слід зазначити, що всі однокомпонентні гомеопатичні препарати (556 препаратів), які використовуються в Україні, виготовляються у спеціалізованих аптеках, тоді як у Польщі, крім вітчизняних виробників ("Dagomed", "Decymal"), класичні гомеопатичні засоби пропонують іноземні фірми — "Boiron", "Dolisos" (Франція), "DHU" (Німеччина).

Постачання комплексних гомеопатичних препаратів на фармацевтичні ринки України та Польщі здійснюється 17 фірмами (рис.).

У Польщі головними постачальниками комплексних гомеопатичних препаратів є німецькі фірми "Heel" (42,7 %) та "Reckeweg" (19,8 %). Дещо менше процентне співвідношення становлять фірми "Lechning" (Франція) (8,9 %), "Wala" (Німеччина) (4,8 %), "Dolisos" (Франція) (4,4 %), "Bioron" (Франція) (3,9 %), "DHU" (Німеччина) (3,8 %). Лише 6 комплексних гомеопатичних препаратів (1,3 %) постачаються на фармацевтичний ринок Польщі індійською фірмою "Jukunda".

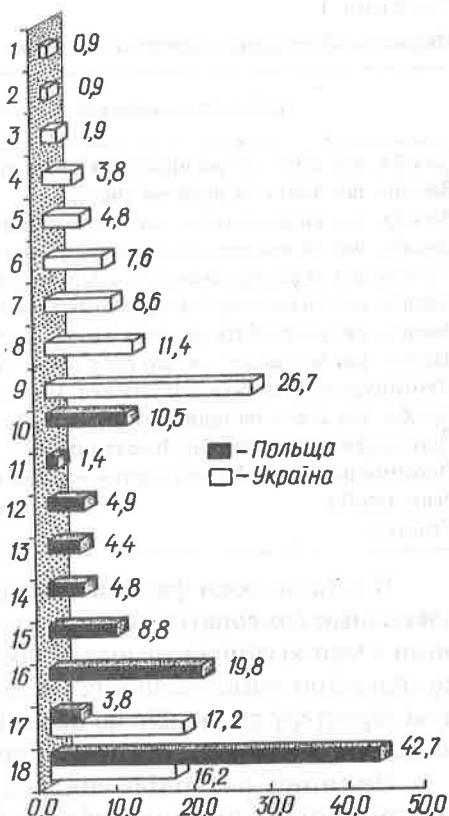
Більшість комплексних гомеопатичних препаратів, які використовуються в Україні, 26,7 % виготовляються вітчизняною фармацевтичною фірмою "Пік-Крим" (Севастополь). Дещо менше становлять засоби німецьких фірм "DHU" (17,2 %) і "Heel" (16,2 %), а також вітчизняних фірм "Національний гомеопатичний союз" (Київ) (11,4 %) і "Арніка" (Харків) (8,6 %). Кількість пропозицій фірм "Матерія медика" (Росія), "R.Bittner" (Австрія), "Botanical Laboratories Inc." (США) та "Homviora" (Німеччина) незначна.

Асортимент лікарських форм у гомеопатії досить широкий. Фармацевтичні фірми пропонують гомеопатичні препарати у вигляді твердих лікарських форм — гранул, таблеток; рідких лікарських форм — крапель, розчинів для внутрішнього та зовнішнього використання, розчинів для ін'єкцій, м'яких лікарських форм — мазей та супозиторіїв.

Дещо більше половини всіх лікарських форм в Україні становлять гранули (51,8 %). Значна частина препаратів випускається у вигляді таблеток (16,4 %) та розчинів для внутрішнього вживання (13,6 %). Значно рідше гомеопатичні препарати використовуються в медичній практиці в Україні у вигляді мазей та розчинів для ін'єкцій (по 8,2 %), а також супозиторіїв та капсул (по 0,9 %).

У Польщі основна питома вага серед лікарських форм припадає на гранули (83,8 %). Розчини для внутрішнього застосування становлять 8,9 %, дещо менша кількість препаратів використовується у вигляді розчинів для ін'єкцій (3,7 %) і таблеток (2,5 %). На мазі припадає 0,6 %, на супозиторії та розчини для зовнішнього застосування — по 0,2 %. Капсули представлені одним препаратом, що становить 0,1 %.

Гомеопатичні препарати (як готові, так і екстемпоральні) використовуються для лікування різноманітних захворювань (див. табл. 1). Характерною рисою класичної гомеопатії як оригінального виду терапії є потреба в консультації кваліфікованого лікаря-гомеопата, який кожному конкретному пацієнту призначає індивідуальний однокомпонентний гомеопатичний засіб на основі принципу подібності патогенезу препарату з картиною захворювання, конституційних даних хворого, сімейного анамнезу, модальних факторів.



Порівняльна характеристика фірм-виробників, які пропонують комплексні гомеопатичні препарати в Україні та Польщі:

- 1 — Dr.P.Theiss (Німеччина), 2 — Bionorica (Німеччина), 3 — Homviora (Німеччина), 4 — Bot.Lab.Inc. (США), 5 — R.Bittner (Австрія), 6 — Матерія медика (Росія), 7 — Арніка (Україна), 8 — Національний гомеопатичний союз (Україна), 9 — Пік-Крим (Україна), 10 — Decymal (Польща), 11 — Jukunda (Індія), 12 — Boiron (Франція), 13 — Dolisos (Франція), 14 — Wala (Німеччина), 15 — Lechning (Франція), 16 — Reckeweg (Німеччина), 17 — Dhu (Німеччина), 18 — Heel (Німеччина)

Таблиця 1

Фармакологічна характеристика гомеопатичних засобів, які пропонуються в Україні та Польщі

Група за АТС-класифікаційною системою	Фармацевтичний ринок			
	Польщі		України	
	кількість	%	кількість	%
Засоби, що діють на респіраторну систему	505	19,5	106	16,0
Засоби, що діють на нервову систему	313	12,1	92	14,0
Засоби, що впливають на шлунково-кишковий тракт	307	11,9	54	8,0
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	291	11,2	73	11,0
Засоби, які використовуються в дерматології	279	10,8	40	6,0
Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	217	8,4	40	6,0
Засоби, що впливають на сечостатеву систему	195	7,5	125	19,0
Засоби, що впливають на систему крові і гемопоезу	99	3,8	13	2,0
Протипухливі та імуномодулюючі засоби	49	1,9	20	3,0
Засоби, що діють на органи чуттів	40	1,5	6	1,0
Протипаразитарні засоби, інсектициди	9	0,4	-	-
Протимікробні засоби для системного застосування	3	0,1	13	2,0
Різні засоби	279	10,8	79	12,0
Усього:	2588	100	661	100

В останні роки фармацевтичні ринки України та Польщі поповнилися комплексними гомеопатичними препаратами, які ефективно використовуються хворими з метою самолікування та профілактики захворювань. Для зручності відбору комплексних гомеопатичних препаратів було опрацьовано їх класифікації на основі характеру дії засобів на окремі органи та системи організму, основного фармакологічного ефекту препарату тощо.

Принцип розподілу лікарських засобів на групи залежно від їх дії на конкретний анатомічний орган або систему відповідає міжнародним стандартам систематизації інформації про препарати. Зокрема, Європейський Індекс ЛЗ використовує опрацьовану ВООЗ Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system.

Таким чином, на ринку гомеопатичних засобів як Польщі, так і України достатньо широко представлені препарати, що діють на респіраторну, сечостатеву

Таблиця 2

Перелік однакових гомеопатичних препаратів, які пропонуються в Україні та Польщі

Назва лікарського засобу	Фірма-виробник (Німеччина)	Лікарська форма	Оптова ціна, грн.	
			Польща	Україна
Klimaktoplant	DHU	Таблетки № 100	16,69	16,38
Angin-Heel	Heel	Таблетки № 50	8,53	13,80
Angio-Injeel	»	Розчин для ін'єкцій по 1,1 мл в амп., № 5	10,42	17,70
Cerebrum compositum	»	Розчин для ін'єкцій по 2,2 мл в амп., № 5	29,25	44,25
Coenzym compositu	»	Те ж	19,87	30,75
Echinacea compositum	»	“	20,48	30,25
Engystol N	»	Розчин для ін'єкцій по 1,1 мл в амп., № 5	16,72	26,35
Euphorbium	»	Розчин по 20 мл	13,54	20,35
Gripp-Heel	»	Таблетки № 50	8,76	13,80
Gynaecoheel	»	Краплі по 30 мл	13,45	21,35
Hepar compositum	»	Розчин для ін'єкцій по 2,2 мл в амп., № 5	29,55	44,25
Hepeel	»	Таблетки № 50	8,53	14,15
Lymphomyosot	»	Краплі по 30 мл	13,45	21,25
Psorinoheel	»	Те ж	13,45	21,25
Traumeel S	»	Мазь по 50,0 г	14,18	22,45
		Розчин для ін'єкцій по 2,2 мл в амп., № 5	19,18	30,95
		Таблетки № 50	10,05	16,25
Ubichinon compositum	»	Розчин для ін'єкцій по 2,2 мл в амп., № 5	19,18	30,95
Viburcol	»	Ректальні супозиторії 1,1, № 12	9,92	15,00
Zeel	»	Мазь по 50,0 г	16,42	26,45
		Розчин для ін'єкцій по 2 мл в амп., № 10	49,56	75,55

ву, нервову та серцево-судинну системи. Дещо меншу частину становлять препарати, які впливають на шлунково-кишковий тракт, на опорно-руховий апарат та засоби, що використовуються в дерматології.

У процесі маркетингового дослідження нами було сформовано сукупність гомеопатичних препаратів, до складу якої увійшло 18 засобів, що одночасно використовуються як в Україні, так і в Польщі, проаналізовано їх фірми-виробники, форми відпуску та оптові ціни (табл. 2).

Гомеопатичні препарати сформованої сукупності постачають дві німецькі фірми — “Heel” (17 препаратів) і “DHU” (1 препарат). У результаті фармако-економічного дослідження встановлено, що українські оптові фірми постачають засоби фірми “Heel” за вищими цінами, ніж польські. Тільки препарат фірми “DHU” (Klimaktoplant) в Україні є дешевшим.

## Висновок

Встановлено, що гомеопатичні препарати посідають значне місце у структурі асортименту лікарських засобів як Польщі, так і України. Порівняльний аналіз дав можливість встановити спільні та відмінні риси у формуванні ринку гомеопатичних препаратів двох країн. Одержані результати дадуть можливість цілеспрямовано працювати над впровадженням в медичну практику нових гомеопатичних препаратів як вітчизняного, так і імпортного виробництва, керуючись досвідом країн Західної Європи.

1. Каммингс С., Ульман Д. Гомеопатический справочник на все случаи жизни. — СПб: ПитерКом, 1998. — 448 с.
2. Крылов А.А., Песонина С.П., Крылова Г.С. Гомеопатия для врачей общей практики. — СПб: Питер Паблишинг, 1997. — 416 с.
3. Общая терапия. Heel. — М.: Aptebia Ltd, 1992. — 193 с.
4. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 1998. — 1396 с.
5. Фарминдекс 1997: Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 1997. — 1030 с.
6. Remedia homeopathica DHU. — Karlsruhe, 1994. — 224 р.
7. Ullman D. // Discovering homeopathy: medicine for the 21<sup>st</sup> century. — 1991.
8. Wasilewski B., Czelej J. Lexicon lekow homeopatycznych Warshawa. — 1994. — 232 р.

Надійшла до редакції 10.10.2000.

*С.И.Терещук, Н.П.Цвеюк, Д.Моска, О.И.Лопатинская, Т.О.Терещук*

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РЫНКОВ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПОЛЬШИ И УКРАИНЫ

Приведены результаты маркетингового исследования рынка гомеопатических препаратов Украины и Польши, установлены общие и различные тенденции в их формировании.

*S.I.Tereshchuk, N.P.Tsveyuk, D.Moska, O.I.Lopatynska, T.O.Tereshchuk*

## THE COMPARATIVE INVESTIGATION OF PHARMACEUTICAL MARKETS OF HOMEOPATHIC DRUGS IN POLAND AND UKRAINE

### SUMMARY

The results of marketing investigation of homeopathic drugs assortment in Ukraine and Poland have presented. The general and different tendencies in their forming are determined.

## ПОБУДОВА ЦІНОВИХ КОРИДОРІВ

*Інститут фармакології та токсикології АМН України*

Задача щодо формування цінових коридорів достатньо поширена в роботі відділу маркетингу будь-якої компанії. Звичайно в таких випадках будеся сім'я графіків, яка потім довільно розбивається на групи. Однак існують статистичні методи, призначені для розв'язку саме такої задачі, які достатньо просто реалізуються. Це задача щодо формування однорідних груп середніх значень, яка є типовою для фармакологічних та маркетингових досліджень. Те, що відповідні статистичні методи практично не використовуються, пов'язано з тим, що з будь-якої причини методи множинних порівнянь не входять у зміст типових вузівських курсів з теорії ймовірності і математичної статистики. У спеціальній літературі їх опис є лише в незначній частині джерел.

Оскільки в літературі [2] дослідники можуть знайти достатньо повний опис цих методів та їх використання, ми обмежимося тільки коротким оглядом цих методів та прикладом.

Ситуація, коли необхідно порівняти не два значення середніх, а декілька, достатньо поширена. Порівняння за допомогою дисперсійного аналізу дає можливість з'ясувати, чи можемо ми вважати їх рівними, чи ні. У випадку, коли вони не рівні, являє інтерес, які саме середні значення рівні між собою, а які відрізняються, а також які групи середніх значень рівні між собою, а які — ні. Зробити це дозволяє метод множинних порівнянь Шеффе (інша назва — висновок про лінійні контрасти за Шеффе) і LSD (Least significant difference) критерій [1, 2]. Використання існуючих критеріїв для перевірки кожної пари неприпустиме. Це пов'язано з тим, що ми бажаємо перевірити виконання кількох умов одночасно. Справа в тому, що внаслідок залежності таких перевірок одна від одної довірчі інтервали (отже, і результати перевірок на рівність) відрізнятимуться від порівняння будь-якої пари середніх окремо.

Для задачі, яку ми розглядаємо, зручніше використання LSD критерію. Він використовується тоді, коли виникає необхідність у перевірці всіх пар, щоб з'ясувати, чи не утворюють вони деяку кількість однорідних груп. Як метод Шеффе, так і LSD критерій мають на увазі нормальний закон розподілу вибірок, що аналізуються. Здебільшого так воно і є. Але в тих випадках, коли закон розподілу відрізняється від нормального, наявні їх непараметричні аналоги. Для задачі, що розглядається, найбільше підходять множинні порівняння, які ґрунтуються на рангових сумах Фрідмана [2, 4]. Опис способів перевірки гіпотези про те, що закон розподілу вибірки нормальний, і відповідні макроси можна знайти в [2, 4].

Для поділу середніх значень на однорідні групи за допомогою LSD критерію необхідно виконати наступні дії.

1. Впорядкувати середні значення вибірок за спаданням.

2. Дляожної сусідньої пари, починаючи з першої, виконати перевірки значущості різниці середніх. Для перевірки розраховується значення LSD, яке в наступному буде використано для перевірок усіх пар. У разі однакової кількості спостережень в кожній вибірці використовується формула

$$LSD = t_{n-k,\alpha} \sqrt{\frac{2}{n_i} S_{\text{BH}}^2} = \sqrt{\frac{2}{n_i} S_{\text{BH}}^2 F_{1,n-k,\alpha}}$$

У разі, коли обсяги вибірок відрізняються, використовується формула

$$LSD_{a,b} = t_{n-k,\alpha} \sqrt{\frac{n_a + n_b}{n_a n_b}} S_{\text{BH}}^2 = \sqrt{\frac{n_a + n_b}{n_a n_b}} S_{\text{BH}}^2 F_{1,n-k,\alpha}$$

При цьому значення критерію доведеться розраховувати дляожної сусідньої парі.

Тут  $t_{n-k,a}$  — табличне значення критерію Стьюдента;  $S^2_{\text{вн}}$  — внутрішньо-групова дисперсія, яку розраховують за формулою

$$S_{\text{BH}}^2 = \frac{1}{n-k} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2,$$

де  $\bar{x}_i = \frac{\sum x_{ij}}{n_i}$ ,  $k$  — число вибірок,  $n_i$  — кількість спостережень у кожній вибірці,  $n = \sum n_i$  — загальна кількість спостережень;  $F_{I, n-k, a}$  — табличне значення критерію Фішера;  $n_i$  — кількість спостережень у кожній вибірці (якщо вибірки однакового розміру);  $n_a$  і  $n_b$  — кількість спостережень у вибірках, які перевіряються на рівність середніх;  $n$  — загальна кількість спостережень;  $k$  — кількість вибірок.

Якщо різниця середніх значень сусідньої пари менше значення LSD, то ці середні значення вважаються однаковими, а відповідні вибірки об'єднують в однорідну групу.

Пригрупну групу. При сумісному застосуванні множинних порівнянь за Шеффе і критерію LSD можливе з'явлення уявних суперечностей. Наприклад, середні значення вибірок, які входять в різні однорідні групи, відрізняються одне від одного незначуще. Суперечності тут насправді немає. В однорідній групі зібрани вибірки, для сукупності середніх яких застосовується гіпотеза про їх рівність. Те, що деякі з них можуть бути при парному порівнянні рівними середнім з інших вибірок, ніяк цьому не суперечить.

**Приклад.** Розглянемо приклад стосовно визначення цінових коридорів для ранітидину [3]. Вихідними даними є пропоновані ціни за достатньо тривалий період. За даними знаходять середнє значення цін і внутрішньогрупову дисперсію (для розрахунку останньої краще скористатися відповідною програмою).

Після цього із середніх значень формуємо дві колонки. На рисунку у колонці N наводиться кількість спостережень, за якими розраховані середні ціни, в колонці O — безпосередньо середні ціни, впорядковані за зростанням (у колонці P знаходяться старі номери). Формуємо колонку Q, в якій наводиться різниця між сусідніми значеннями середніх цін. Для цього у комірку Q8 вміщується формула =O8-O7, розмножувана потім перетягуванням на всю колонку. У колонці R наводиться розрахункове значення критичної відстані, яке вираховують за формuloю =СТЬЮДРАСПОБР (0,95; \$N\$20- \$O \$22)\*КОРІНЬ (\$O\$23\*(\$N7+ \$8)/ (\$N7\*\$N8)).

Якщо розрахована відстань між середніми цінами менше критичної, то вони входять в один ціновий коридор. На рисунку ціни, що входять в один ціновий коридор, обведено рамкою. У даному прикладі ціни згруповано у п'ять цінових коридорів.

1. Закс Л. Статистическое оценивание. — М.: Статистика, 1976. — 598 с.
2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
3. Олейников Д. Препараты ранитидина: динамика цен // Аптека. — 2000. — № 5. — С 8.
4. Хеттманспертер Т. Статистические выводы, основанные на рангах. — М.: Финансы и статистика, 1987. — 334 с.

Надійшла до редакції 24.07.2000.

*С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич*

## ПОСТРОЕНИЕ ЦЕНОВЫХ КОРИДОРОВ

Задача по формированию ценовых коридоров является достаточно распространенной в работе отдела маркетинга любой компании. Как правило, в таких случаях строится семейство графиков, а затем оно "на глазок" разбивается на группы. Однако существуют достаточно просто реализуемые статистические методы, предназначенные для решения именно этой проблемы — по формированию однородных групп средних значений. Данный подход является типичным для фармакологических и маркетинговых исследований.

На примере лекарственного средства "Ранитидин" описан алгоритм и приведено решение поставленной задачи.

*S.M.Lapach, O.V.Chubenko, P.M.Babich*

## CONSTRUCTION THE PRICE CORRIDOR SYSTEM

### SUMMARY

The work on formulation the price corridor system is common enough for market division of every company. As a rule, in this case the schedule family is constructed and then it is broken randomly for the groups. Nevertheless, there are realizable easily enough statistic methods intended to solve the problem on formulation the uniform groups of average values. This approach is typical for pharmacological and market investigations.

In this work where the preparation ranitidine is given for example algorithm and solution of the problem are pointed out.

## АПРОБАЦІЯ МЕТОДИКИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ НА ПРИКЛАДІ УРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

На сучасному етапі реформування охорони здоров'я в Україні, впровадження стандартів медичних технологій актуальними є фармакоекономічні дослідження. Саме фармакоекономічний аналіз дає можливість оцінити витрати на альтернативні методи діагностики, лікування, профілактики захворювань з оптимальним коефіцієнтом витрати/ефективність. У цьому напрямку опрацьовано фармакоекономічні аспекти кардіологічної допомоги [1]. Метою нашого дослідження було проведення апробації розробленої методики фармакоекономічного аналізу урологічних захворювань у стаціонарі.

На процес лікарського забезпечення стаціонарних хворих впливають такі чинники, як ситуація в охороні здоров'я країни, стан забезпеченості спеціалізованими ліжками, лікарями-спеціалістами тощо. За даними Українського НДІ урології та нефрології АМН і Центру медичної статистики (2000 р.) у нашій державі за останніх 10 років мережа урологічних ліжок скоротилася на 23 %, і сьогодні забезпеченість ліжками становить 1,6 на 10 тис. населення. Показник забезпеченості лікарями-урологами за цей період не зазнав змін і залишився на рівні 0,36 на 10 тис. населення [3].

Для основних урологічних захворювань — інфекції нирок і каменів нирок та сечоводів в Україні спостерігається стійка динаміка росту. Так, якщо в 1990 р. поширеність інфекції нирок у розрахунку становила 512, а каменів нирок і сечоводів — 236 на 100 тис. населення, то в 1999 р. ці показники збільшились і становили відповідно 1083 і 459, тобто темпи росту захворюваності були 2,1 та 1,9 разу.

Оскільки показники урологічної захворюваності мають високі темпи росту, актуальним є дослідження лікарського забезпечення й апробація нових методик фармакоекономічного аналізу на прикладі урологічних захворювань. Фармакоекономічні аспекти лікування розглядалися для інфекційних захворювань нирок на основі “Уніфікованих галузевих стандартів діагностично-лікувального процесу для стаціонарних хворих в Україні” (далі Стандартів) [2].

Об'єктами фармакоекономічного аналізу були:

- діагностика та її лікарське забезпечення;
- фармакотерапія урологічних захворювань на прикладі сечокам'яної хвороби;
- профілактика урологічних захворювань;
- витрати на діагностику, лікування і профілактику урологічних захворювань.

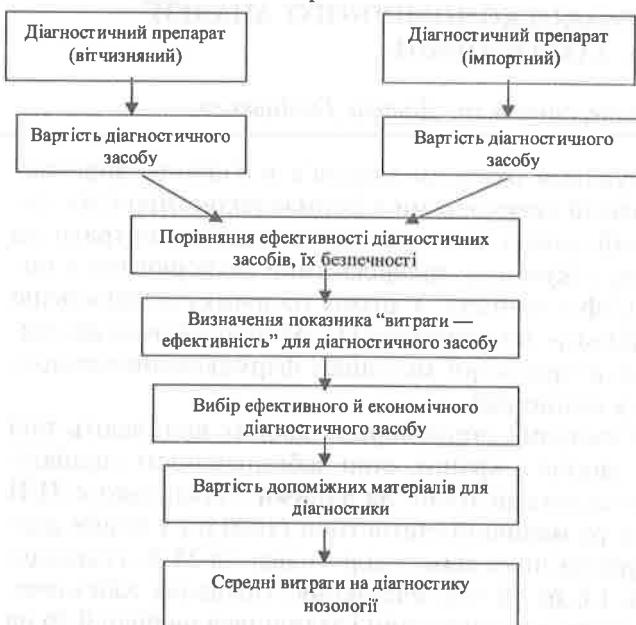
Фармакоекономічне дослідження діагностики урологічних захворювань включає аналіз ефективності та витрат на проведення сукупності діагностичних обстежень відповідно до Стандартів. Так, відповідно до Стандартів при визначені каменів у нирці, сечоводі, сечовому міхурі, діагностиці хронічного циститу проводять: оглядову та екскреторну урографію; УЗД; цистоскопію; загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; визначення групи та резус-фактора крові.

У нашому дослідженні вивчались лише фармакоекономічні витрати на лікарське забезпечення діагностики досліджуваної нозології у першому випадку, витрати на проведення обстежень у решті вищезазначених випадків не розглядалися, оскільки, на нашу думку, це прерогатива клінічної економіки.

За експертною оцінкою, оглядова та екскреторна урографія проводиться з використанням діагностичного засобу — “Урографін” (форма випуску амп. по 20 мл 60 і 70 % розчину для ін’єкцій № 5, синонім тріомбраст, амп. по 20 мл

Схема 1

*Фармакоекономічний аналіз діагностики урологічного захворювання*



60 і 70 % розчину для ін'єкцій № 10). Для проведення діагностики на одного хворого необхідні 1 ампула препарату та медичний матеріал — рентгенологічна плівка в кількості 2 шт.

Фармакоекономічний аналіз лікарського забезпечення діагностики на одного хворого представлено на схемі 1.

За наведеною схемою проведені відповідні обчислення (станом на 01.10.2000 р.). Вартість однієї ампули вітчизняного препарату “Тріомбраст” (20 мл 60 % розчину для ін'єкцій) фірми “Фармак” становить 10,6 грн., вартість однієї ампули імпортного препарату “Урографін” (20 мл 60 % розчину для ін'єкцій) фірми Schering — 18,1 грн. Слід зазначити, що вітчизняний препарат “Тріомбраст” випускається в упаковці № 5, імпортний — № 10. За умов самофінансування хворим економічно доцільніше відпускати ці препарати по 1—2 ампули відповідно до індивідуальних потреб кожного.

Одержаня експертна оцінка свідчить, що ефективність (діагностичні властивості) препаратів “Урографін” і “Тріомбраст” однакова, а частота побічних реакцій на ці препарати не відрізняється і зумовлена лише наявністю у хворих супутніх патологій — цукрового діабету, ниркової недостатності, алергічного стану.

Показник “витрати — ефективність” у розрахунку на 1 мл діагностичного засобу становить для тріомбрасту — 0,56, для урографіну — 0,91. Таким чином, використання вітчизняного діагностичного засобу “Тріомбраст” для діагностики каменів нирок і сечоводів при одинаковій ефективності і безпечності водночас дозволяє зменшити витрати на 63 % для одного хворого.

Середні витрати на процес діагностики методом урографії становлять з використанням урографіну на 100 хворих 2330 грн. (423,6 у.о.), а з тріомбрастом — 1580 грн. (287,2 у.о.). Результати фармакоекономічного аналізу діагностики методом урографії свідчать, що економічно доцільно для стаціонарних хворих використовувати діагностичний засіб “Тріомбраст”, який дозволяє на 47 % зменшити середні витрати на 100 хворих порівняно з препаратом “Урографін”.

Для проведення урографії також необхідні рентгенівські плівки 18x24 в кількості 2 шт. для одного дослідження. Арсенал наявних на ринку України рентгенівських плівок 18 x24 поданий у табл.1.

За даними, наведеними в табл.1, фармакоекономічний аналіз різних форм упаковки рентгенівської плівки (№ 2, № 100, № 500) свідчить, що стаціонарних хворих економічно найбільш вигідно забезпечувати рентгенівськими плівками № 100 виробництва “Свема”, а також порівняно дешевими плівками № 100 виробника “Пошук-Ніка”. Розрахунки показують, що за умови постачання стаціонару рентгенівськими плівками в упаковці № 2 (“Свема”) витрати на 100 хворих становили 6 402 грн., а при використанні упаковок № 100 — 260 грн., що дає заощадження коштів на 55 %.

Таким чином, результати фармакоекономічного дослідження свідчать, що для діагностики урологічних захворювань, особливо у стаціонарі, економічно до-

Таблиця 1

Арсенал рентгенологічних плівок з фармакоекономічними параметрами

Рентгенівська плівка, форма випуску	Виробник	Гуртова ціна, грн.	Роздрібна ціна, грн.	Коефіцієнт витрати/1 плівка, грн.
18 x 24 № 1	Пошук- Ніка	2,54	3,43	3,43
18 x 24 № 2	-	3,82	5,22	2,61
18 x 24 № 100	-	110,41	149,12	1,49
18 x 24 № 100	Ретіна	131,00	176,91	1,77
18 x 24 № 100	Кодак	116,26	157,03	1,57
18 x 24 № 500	-	792,00	1069,20	2,14
18 x 24 № 2	Свема	2,99	4,03	2,01
18 x 24 № 100	-	96,43	130,18	1,30

цільніше використовувати препарат “Тріомбраст” та рентгенівські плівки № 100 (фірми “Свема”).

На наступному етапі було проведено фармакоекономічний аналіз фармакотерапії каменів нирок і сечоводів. Відповідно до Стандартів лікувальні заходи включають: хірургічне видалення, екстракорпоральною ударно-хвильовою літотрипсією (ЕУХЛ), літотрипсію з висхідним та нисхідним літолізом.

При консервативному лікуванні, а також при видаленні каменів хірургічним методом або методом ЕУХЛ хворі потребують фармакотерапію відповідно до хімічного складу конкрементів.

При сечокам'яній хворобі найпоширенішими є кальцій-оксалатні (75–80 % хворих), уратні (10 %), фосфатні (10–15 %) камені.

Нами проведено побудову “дерева рішень” для оцінки ефективності лікарського забезпечення та економічних витрат на фармакотерапію залежно від хімічного складу каменів (схема 2).

Схема 2

“Дерево рішень” фармакоекономічного аналізу сечокам’яної хвороби



З трьох видів каменів за експертною оцінкою найбільш ефективно піддаються консервативному лікуванню уратні конкременти. Для їх лікування і профілактики призначають лікарські засоби, що містять цитратні суміші. На ринку України наявний лише препарат “Блемарен” (Espragma, ФРН), що підлужнює pH сечі; раніше були ще препарати “Ураліт-У” (Madaus, ФРН), “Магурліт” (Chinoin, Угорщина), “Солімок” (ДНЦЛЗ, Україна), але на даний час термін реєстрації цих ліків закінчився і вони відсутні на ринку. У зв’язку з цим схема фармакотерапії уратних каменів включає лише специфічний препарат “Блемарен”.

Для фармакотерапії та профілактики кальцій-оксалатних каменів також рекомендується препарат “Блемарен”. Лікарі-урологи відзначають відсутність на вітчизняному ринку лікарських засобів специфічної дії для лікування і профілактики кальцій-оксалатних каменів. У той же час за кордоном, зокрема у ФРН та Франції, наявні специфічні препарати, які сприяють розчиненню кальцій-

оксалатних каменів шляхом зв'язування кальцію, зниження кальційурії, рівня гіперкальцемії і не викликають побічних реакцій [4,5]. Це, зокрема, urrol, nieron (фірми Hoyer), uralyt, oxalyt-C (Madaus) reducto, reducto-special, camfanyl (Temmler), ФРН; phosphoneuros (Doum-adrian), succinimide Sauba, phytat D.B.(Lab. MARX), Франція. За одержаною експертною оцінкою на ринок України необхідно впроваджувати специфічні препарати для лікування кальцій-оксалатних каменів, що дозволить поліпшити якість та ефективність лікування хворих.

Схеми фармакотерапії фосфатних каменів повинні включати препарати, що підкислюють pH сечі, містять екстракт марени красильної, який сприяє розчиненню фосфатних конкриментів. Раніше в Україні були представлені препарати "Марелін" та екстракт марени красильної (Росія), які за експертною оцінкою, мали високу ефективність і безпечність. На європейському фармацевтичному ринку є препарати для лікування фосфатних каменів — це rubiolysin (Польща), calcisorb, rubia Teef, rubicin (ФРН), uronetrex (Франція). Закордонний арсенал має також препарати, які підкислюють pH сечі, що сприяє розчиненню фосфатних каменів. Це препарати phosoforte, colioemege, actiphos (Roger Bellow), Франція. На думку лікарів-урологів на вітчизняний ринок необхідно впровадити лікарські засоби з такою фармакологічною дією, яка дасть можливість поліпшити ефективність фармакотерапії та профілактики фосфатних конкриментів.

Результати проведеного нами аналізу свідчать, що після оперативного втручання курс лікування у стаціонарі становить у середньому 7—10 ліжко-днів, після літотрипсії 5—7 днів, після уретеролітоекстракції — 3—5 днів. Тому фармацеекономічні показники схем фармакотерапії (1—9) обчислювались відповідно до зазначененої тривалості лікування у стаціонарі. Витрат на операцію, літотрипсію, уретероекстракцію ми не обчислювали, бо це питання клінічної економіки.

На наступному етапі експертним шляхом одержано моделі фармакотерапії (1—9) досліджуваної нозології (фрагмент моделей подано у табл. 2). Експертні моделі включають називу препарату (здебільшого — вітчизняного виробника), дозування, а також частоту і тривалість прийому препарату. Ці параметри необхідні для фармацеекономічних розрахунків, які проведені на одного хворого (табл. 2).

Таблиця 2

Фармацеекономічні моделі лікування сечокам'яної хвороби (уратні камені)

Нозологія	Схема фармакотерапії (№ 4—6)	Тривалість лікування, ліжко-дні	Симптоматичні засоби	Середні витрати на одного хворого на 01.10.2000 р.
Уратні камені	4. Блемарен — 4—6 г (залежно від pH сечі) Уролесан — 2,0—2,5 мл х 3 Цiproфлоксацин — 0,25 х 2	7—10	Анальгін по 2,0 х 2, 3—5 днів Димедрол по 2,0 х 2, 3—5 днів Но-шпа по 5,0 мл х 2, 3—5 днів	4,36,8±5,2 грн. 6,6±0,9 у.о.
Уратні камені	5. Блемарен — 4—6 г Фітолізин — 5,0 г х 3 Фурагін — 0,1 х 3 Біцептол — 480 мг х 2	5—7	Баралгін по 5,0 х 2, 3—5 днів	5,39,9±6,6 грн. 7,2±1,2 у.о.
Уратні камені	6. Блемарен — 4—6 г Цистон — 2 др. х 3 Нітроксолін — 0,05 х 3 Алопуринол — 0,1 х 3	3—5	Спазган по 5,0 х 2, 3—5 днів	6,30,3±4,5 грн. 5,4±0,8 у.о.

Як свідчать дані, наведені в табл. 2, найбільш вартісною для уратних каменів є модель фармакотерапії № 5, причому її вартість може зростати у зв'язку з побічними реакціями хворого на сульфаніламід. Найменш витратною і водночас ефективною є модель фармакотерапії № 6, оскільки алопуринол специфічно пригнічує утворення уратів у сироватці крові та їх відкладення в нирках, а комбінований рослинний засіб цистон, діє патогенетично і сприяє розчиненню каменів та попереджує їх утворення. Слід зазначити, що цистон має високу ефективність як профілактичний засіб і водночас є економічно до-

ступним. Вартість профілактичного прийому препарату "Цистон" на одного хворого на рік становить 45,3 грн., для порівняння вартість фітолізину ("Фармак", Україна) — 292,0 грн. на рік.

За фармаекономічними моделями № 1—9 обчислена вартість фармакотерапії 100 хворих на сечокам'яну хворобу, враховуючи частоту поширення кальцій-оксалатних, уратних, фосфатних каменів, становить  $3288,5 \pm 163,7$  грн.

Отже, опрацьована методика фармаекономічного аналізу дає можливість визначати ефективні, безпечні та економічно обґрунтовані схеми профілактики, діагностики фармакотерапії урологічних захворювань та відповідного лікарського забезпечення, а також раціонального використання коштів для стаціонарних хворих.

## Висновки

1. Проведено апробацію розробленої методики фармаекономічного аналізу "витрати—ефективність" на прикладі діагностики, фармакотерапії, профілактики урологічних захворювань.

2. Поставлено проблемні питання ефективності фармакотерапії кальцій-оксалатних та фосфатних каменів у зв'язку з відсутністю на ринку України лікарських засобів специфічної дії.

3. Обґрунтовано фармаекономічні моделі лікування сечокам'яної хвороби, що дозволяє визначати обсяги лікарського та фінансового забезпечення стаціонарних хворих.

1. Жарінов О. // Медицина світу. — 2000. — Т. 9, 7(1). — С. 50—54.
2. Залиська О.М., Парновський Б.Л., Слабий М.В. // Ліки України. — 2000. — № 9. — С.13—14.
3. Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Старцева Л.М. Основні показники урологічної та нефрологічної допомоги в Україні за 1999 рік: Довідник. — К., 2000. — 128 с.
4. Rote Liste. Ed.Cantor. — 1996. — 675 s.
5. Dictionnaire Vidal. Ed. Du Vidal. — 1993. — 995 p.

Надійшла до редакції 24.10.2000.

## O.H.Залиская

### АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НА ПРИМЕРЕ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Апробирована методика фармаекономического анализа "стоимость—эффективность" на примере диагностики, фармакотерапии, профилактики урологических заболеваний. Показаны проблемы эффективной фармакотерапии кальций-оксалатных, фосфатных конкрементов в связи с отсутствием на рынке Украины лекарств специфического действия. Обоснованы фармаекономические модели лечения мочекаменной болезни, позволяющие определять объемы лекарственного и финансового обеспечения стационарных больных.

## O.M.Zaliska

### THE TEST OF THE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS METHODS ON AN EXAMPLE UROLOGICAL DISEASES

#### SUMMARY

The pharmacoeconomic analysis methods "cost — effectiveness" on an example of diagnostics, pharmacotherapy, prophylaxis of urological diseases was tested. The problematical aspects effective pharmacotherapy of calcium oxalate, phosphate stones in connection with absence in the market of Ukraine of specific action medicines were shown. The pharmacoeconomic models of treatment urolithiasis allowing to determine volumes of medicinal and financial provide in-patients were proved.

## **МЕРЧАНДАЙЗИНГ – ОСНОВА УСПІШНИХ ПРОДАЖІВ**

### **ОСНОВИ МЕРЧАНДАЙЗИНГУ В АПТЕКАХ**

Згідно з проведеними дослідженнями лише третину покупок можна віднести до чітко спланованих. Однак як мінімум 66 % споживачів приймають остаточне рішення про покупку товару безпосередньо на місці продажу під впливом оточуючих їх товарів і наявності реклами.

Мерчандайзинг – це низка заходів по найбільш ефективному розміщенню товарів та інформаційно-рекламних матеріалів на полицях і вітринах аптек.

Процес прийняття покупцем рішення про покупку проходить такі стадії: усвідомлення потреб, збирання інформації, розвиток альтернатив, покупка і зрештою оцінка покупки.

Є три категорії покупок:

1. Чітко спланована покупка – торговельна марка товару визначена заздалегідь.
2. Нечітко спланована покупка – визначений вид товару, але не торговельна марка.
3. Незапланована покупка – споживач не мав наміру зробити покупку.

### **МЕТА І ЗАВДАННЯ МЕРЧАНДАЙЗИНГУ**

Мерчандайзинг завжди орієнтований на покупця. Його головне завдання полягає в якнайшвидшій реалізації товарів у пункті продажу й організації загального збільшення обсягів продажу. Основною метою збуту є збільшення загального обсягу покупок в аптекі шляхом полегшення цього процесу для клієнта. Зі збутом пов’язано все: і потік покупців, і товарообіг, і прибутки. Для того, щоб конкретний товар був представлений в аптекі, належним чином його треба правильно виставити і надати йому образність, інакше кажучи, подати товар лицем.

Правильне оформлення аптеки дає можливість покупцю вибрати рекламиваний товар при здійсненні першої покупки, повторно придбати товар даної торговельної марки, придбати вигідно представлені товари при незапланованій покупці, швидко знайти товар при запланованій покупці, познайомитися з новими марками товарів.

Додаткові цілі мерчанданзингу:

- поліпшення якості обслуговування споживача,
- укріплення іміджу компанії-виробника,
- поліпшення іміджу аптеки.

### **ПРИНЦИПИ ОФОРМЛЕННЯ ВІТРИН АПТЕК**

Одним з основних факторів, що впливають на рішення покупця, є правильно оформлені вітрини аптеки. Тут слід керуватися такими принципами:

1. Вітрина повинна бути яскравою та інформативною.
2. Вітрина повинна бути тематично організована (наприклад, за групами препаратів).
3. Матеріали, виставлені у вітрині, повинні відповідати встановленим гігієнічним нормам.

### **СПОСОБИ РОЗСТАНОВКИ ТОВАРІВ ТА РЕКЛАМНИХ МАТЕРІАЛІВ**

Розміщаючи товари та рекламні матеріали в аптекі, необхідно враховувати нижченаведені особливості.

Для розстановки рекламної продукції дуже сприятливі зони проти входу, оскільки, входячи в аптеку, покупець третину шляху проходить уперед, а потім повертає праворуч (за годинниковою стрілкою). Відомо, що більшість покупців рухається по торговому залу аптеки саме праворуч. Напрям може бути іншим при врахуванні конкретного планування інтер'єру аптеки. 95 % покупців зупиняються і починають дивитися по сторонах лише після того, як пройдуть третину торговельного залу аптеки.

Більшість покупців уникають кутків і слабоосвітлених місць, тому розташована в цих місцях рекламна продукція ніколи не буде помічена.

Покупець чітко сприймає товари та рекламні матеріали, що знаходяться на рівні або трохи нижче рівня очей (приблизно на відстані 120–160 см від підлоги). Цей рівень найзручніший для сприйняття. Дослідження показали, що переміщення товару з нижньої полиці на рівень поясу збільшує обсяг його продажу на 43–78 %. Якщо ж товар перенести з полиці, розташованої на рівні очей, на нижню полицю, обсяг його продажу знижується на 80 %.

Зони проти кас також сприятливі для розміщення товару і рекламних матеріалів, оскільки покупець проводить у касі певний час. Цього часу достатньо не тільки для того, щоб дістати гроші, але і щоб розглянути те, що знаходиться по сторонах.

Індивідуальні зони існують у будь-якому місці продажу. Щоб їх виявити, слід поставити себе на місце покупця і визначити ті місця в аптекі, на яких найбільше зосереджується увага покупців. І звичайно ж, необхідно пам'ятати, що не можна встановлювати рекламний матеріал на відсутній в асортименті аптеки препарат.

#### ПРАВИЛЬНЕ РОЗМІЩЕННЯ ПРЕПАРАТІВ

Правильне і раціональне розташування препаратів на полицях аптеки допомагає покупцю, не витрачаючи багато часу, зорієнтуватися у різноманітті пропонованих товарів, дає йому можливість побачити наявний у продажу товар і не відривати фармацевта від роботи питаннями типу: “Чи є у Вас ...?”.

Сприятливі зони продажу і розміщення препаратів компанії “СмітКляйн Бічем”:

- полиці з правого боку від потоку руху покупців (на відстані приблизно 160 см від підлоги),
- зони “зустрічі”, де покупець бачить препарати, розташовані проти входу (покупець проходить третину плоші залу, перш ніж звернути праворуч),
- зони біля кас.

Несприятливі зони розташування товарів:

- зони продажу з лівого боку від потоку покупців,
- кутки аптеки,
- безпосередньо зони біля входу.

При розміщенні препаратів в аптекі слід брати до уваги також сезонність. Наприклад, при спалаху застуди і грипу у найсприятливіших зонах рекомендується розміщувати ліки, що усувають симптоми цих захворювань (кашлюк, нежить, підвищена температура). В інші періоди перевагу слід віддавати болетамувальним препаратам, засобам гігієни тощо.

#### ПРИНЦИПИ РОЗТАШУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ПОЛИЦЯХ АПТЕК

Принцип розташування товару за ознаками дії — препарати повинні бути виставлені в секції, яка чітко відповідає зазначеній категорії: анальгетики, засоби від застуди і грипу тощо.

Найбільш прийнятним є принцип розташування препаратів за торговельними марками, оскільки він сприяє просуванню торговельної марки фірми. Людське око здатне відмітити зображення предмета, якщо він знаходиться у полі зору

ока не менше 1/3 секунди. Разом з тим, слід брати до уваги, що покупець рухається по торговельному залу з середньою швидкістю 1 м/с. Виходячи з цього, на полицях аптеки має бути не менше 33 см для викладування препарату однієї торговельної марки. У випадку, коли такий простір на полиці не може бути виділений, необхідно зробити викладку товару в однаковій упаковці у два ряди: для створення ефекту його множинності і привернення уваги покупця до виставлених препаратів.

Бажано також, щоб товари однієї компанії і однієї торговельної марки (наприклад, болетамувальні препарати компанії "СмітКляйн Бічем" — гама Пандол, Солпадеїн, Солпафлекс або протизастудна гама Колдрекс (Колдрекс Найт, Колдрекс Бронхо, Колдрекс ЛаріПлюс) знаходилися поряд, доповнюючи один одного, і, таким чином, підтримуючи продаж один одного.

Таке розташування товарів буде більш ефективним, ніж в разі коли б вони стояли окремо. При цьому не можна допускати скученості товарів різних торговельних марок перед очима споживачів.

Отже, при розташуванні препаратів в аптесі слід пам'ятати, що не можна класти цінники безпосередньо на ліки, закриваючи їх назви, розміщувати рекламні матеріали і товари у слабоосвітлених місцях, а також допускати зайву скученість при розташуванні реклами і препаратів на полицях: у цьому випадку погляд покупця не зможе зафіксувати практично нічого.

За матеріалами журналу "Экономический вестник фармации".

— 1999. — № 7. — С. 89—90.

## ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

УДК 614.27

**А.П.МЕШКОВСЬКИЙ**

### ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СУБСТАНЦІЙ ЗА РУБЕЖЕМ — СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

Деякі аспекти проблеми, що розглядається, вже порушувалися у журналі "Ремедіум" [6]. Зокрема, відзначалося, що останнім часом за рубежем їй приділяється підвищена увага. Однак у зв'язку з комплексним і суперечним характером проблеми, а також з перспективами використання у найближчому майбутньому нових підходів, доцільно зупинитися на ній більш докладно.

Хоча цей огляд присвячено фармацевтичним субстанціям, в ньому йдеться і про допоміжні речовини у зв'язку з тим, що в зарубіжній регуляторній практиці ці дві категорії товарів часто об'єднуються під рубрикою "вихідні матеріали". Більше того, як буде показано нижче, за рубежем посилення контролю відносно субстанцій значною мірою пов'язано з побоюваннями з приводу забруднень або зараження допоміжних речовин.

#### Стан проблеми — короткий огляд

У більшості зарубіжних країн спостерігається подвійне ставлення до фармацевтичних субстанцій. Теоретично вони часто за традицією продовжують розглядатися як різновидність лікарських засобів, що у багатьох країнах відповідає законодавству. У практичному же плані субстанції уже давно перейшли до ка-

тегорії сировини для промислового виготовлення фармацевтичних продуктів — лікарських препаратів у готових (дозованих) формах. Перетворення цих матеріалів із споживчих товарів у виробничу сировину відбулося в термінології — у багатьох нормативних та методичних документах субстанції стали іменуватися “активними інгредієнтами” [7, 11].

Це, очевидно, пов’язано, насамперед, з тим, що у структурі світового споживання ліків основна частина (за деякими оцінками — до 95 %) припадає на готові форми промислового (або дрібносерійного аптечного) виготовлення, екстемпоральна рецептура становить незначну частку (кілька процентів), а чисті субстанції практично зовсім не використовуються. Внаслідок цього органи нормативного контролю ліків приділяють значно менше уваги субстанціям, ніж фармацевтичним продуктам. Основна частка відповіальності за вибір належних вихідних речовин і за перевірку їх якості покладається на виробників готових продуктів.

Виробники фармацевтичних продуктів проводять поглиблене порівняльне вивчення хімічних та фізичних властивостей, а також технологічних параметрів (профіль домішок, поліморфізм, гранулометричний склад, характер кристалів, сипкість, насипна вага тощо) субстанцій різного походження і градацій (pre-formulation studies). За результатами цих досліджень і з урахуванням подальших технологічних розробок (development pharmaceutics) складаються внутрішні специфікації якості для вихідних матеріалів і обираються їх постачальники.

На підтвердження вищевикладеного хотілося б процитувати українських колег: “Встановлено, що властивості субстанцій навіть однієї і тієї ж фірми відрізняються за багатьма технологічними і деякими фізико-хімічними показниками, контроль яких не передбачений фармакопеями провідних країн або стандартами фірми”. І далі: “... деякими фірмами випускаються більше як 10 сортів аспірину, 4 сорти парацетамолу, 5 сортів аскорбінової кислоти. Ці дані не завжди відомі підприємствам, які закуповують субстанції” [3].

Поряд з цим діють і поступово удосконалюються різні форми державного контролю і нагляду у даній області. Розглянемо коротко найважливіші з них.

### **Фармакопейні стандарти**

У цій частині офіційні вимоги до субстанцій підвищуються так само енергійно, як і по відношенню до готових продуктів. У попередній публікації [6] зазначені основні напрямки цієї роботи: ідентифікація всіх органічних домішок, вміст яких рівний або перевищує 0,1 %, а щодо потенційно небезпечних сполук — при більш низькому їх вмісті; визначення слідів розчинників, важких металів, радіонуклідів тощо. До цього можна додати удосконалення аналітичних методик, включаючи їх валідацію і траспарантність, широке використання стандартних зразків.

Слід уточнити, що за рубежем фармакопейні вимоги до субстанцій використовуються, головним чином, у торгівлі, а не для цілей офіційного контролю.

### **Реєстрація препаратів**

За рубежем фармацевтичні субстанції, як правило, не реєструються в тому значенні, в якому термін “реєстрація” застосовується до готових продуктів. Основне заперечення проти реєстрації субстанцій зводиться до того, що в рамках сучасної методології клінічних випробувань нові субстанції самі по собі (тобто поза певних лікарських форм) не можуть бути оцінені у клініці.

З другого боку, саме клінічна оцінка є основою реєстрації нових препаратів.

Що ж до відомих, тобто відтворених, субстанцій, то на практиці часто важко одночасно визначити їх придатність або непридатність “взагалі”, без зазначення способу введення і дозування. Наприклад, чимало субстанцій за складом і рівнем

домішок можуть бути допущені до зовнішнього застосування, але непридатні для вживання всередину; в інших випадках вони можуть бути дозволені для виготовлення пероральних форм, але вважаються недостатньо чистими для включення у прописи ін'єкційних препаратів тощо. Виходячи з цього, у багатьох країнах існують переліки “дозволених” (listed) субстанцій, кожна з яких дозволена не сама по собі, а непрямо — у складі того або іншого зареєстрованого фармацевтичного продукту.

Разом з тим необхідно брати до уваги, що у промислово розвинутих країнах до реєстраційних матеріалів на фармацевтичні продукти включають специфікації якості, а також інформацію про походження, опис технології виробництва і заходів вхідного контролю відносно активних інгредієнтів [4, 20]. Оскільки у наші дні виробник готового продукту найчастіше не виробляє субстанції сам, а закуповує їх на стороні, він може не мати докладної технологічної та контрольної документації про них. У цьому випадку ту частину реєстраційних матеріалів, якої не вистачає, прямо в контрольний орган подає, за домовленістю з фармацевтичним виробником, його постійний постачальник активних інгредієнтів. Ця документація має називу “drug master file”, що можна умовно перекласти як “базове (або центральне) досьє на лікарський препарат” [5]. Практикується також представлення базових досьє відносно допоміжних речовин, пакувальних матеріалів тощо.

Особливістю цього виду документації є те, що вона не підлягає перевірці або затвердженню регуляторними органами, у зв'язку з чим деякі фахівці вважають її “слабким” інструментом контролю. Однак її можна розглядати як корисний елемент загальної системи нагляду за якістю вихідних матеріалів у виробництві ліків, особливо у поєднанні з інспектуванням відповідних виробництв.

## GMP

У початковий період введення правил GMP (60-і — 70-і роки) вони застосовувались лише до виробництва дозованих форм із субстанцій. У 80-і роки загальні принципи GMP стали поширюватися на підприємства, які випускають активні інгредієнти, а в наступному і на виготовлення допоміжних речовин. Однак в різних країнах при цьому застосовуються різні підходи. У США було випущено посібник для інспекторів FDA, який роз'яснює порядок застосування вимог GMP до виробництва субстанцій [15]. Наприкінці 80-х років у рамках Конвенції щодо фармацевтичних інспекцій (PIC), яка відбуває, в основному, позицію західноєвропейських країн, було складено спеціальне додовнення до правил GMP, яке враховує особливості хімічного виробництва [8]. У наступному (1992 р.) цей документ було покладено в основу відповідних рекомендацій ВООЗ [7]. Можна згадати і про правила GMP ВООЗ для допоміжних речовин [5].

У середині 90-х років було ініційовано кілька проектів по підготовці більш досконаліх правил GMP для виробництва активних інгредієнтів. Один з варіантів розроблявся за ініціативою PIC, яка залучила фахівців з країн-виробників та експортерів субстанцій, що не були членами Конвенції, таких як Китай та Індія. Однак перший проект цього документа [19] вийшов, на думку багатьох європейських та американських фахівців, надто деталізованим.

Над альтернативним документом працює європейська фармацевтична промисловість; ще один варіант, імовірно, найбільш перспективний [18], розробляється в межах Міжнародної конференції з гармонізації вимог до ліків (ICH). У США робилися спроби створити керівний документ для інспекторів і виробничників, за змістом близький до спеціалізованих правил GMP [17]. Слід відмітити, що з урахуванням різної національної практики, що склалася, досягнення глобального консенсусу відносно таких правил є важко розв'язуваним завданням.

## **Ліцензування та інспектування підприємств**

Практика індустріальних країн відносно ліцензування та інспектування підприємств з виробництва активних інгредієнтів різна. У США виробники субстанцій не ліцензуються (так само, як і виробники готових лікарських продуктів, за винятком біологічних), однак вони підлягають обов'язковому інспектуванню як мінімум через кожні два роки. Починаючи від середини 50-х років, постійно розширяється практика обстеження зарубіжних постачальників активних інгредієнтів [13]; щороку інспектори FDA відвідують десятки і навіть сотні таких підприємств. Крім того, діють двосторонні угоди про взаємне визнання національних інспекцій з Канадою, Швецією та Швейцарією.

З європейських країн ліцензування та інспекційний контроль здійснюються в Австрії, Італії та Фінляндії, однак вони, як правило, не поширюються на виробників субстанцій, що знаходяться за межами цих країн, а також на готові лікарські форми, які імпортуються у ці країни. У Великобританії та Нідерландах обстежуються лише деякі підприємства даного профілю. Франція нещодавно прийняла закон відносно інспектування виробників субстанцій, у Німеччині готується таке законодавство.

## **Аналітичний контроль**

Тут також національна практика не гармонізована. У США діє інтенсивна програма відбору та перевірки зразків субстанцій, особливо тих, що надходять за імпортом. Для європейських країн характерний швидше епізодичний, вибірковий контроль, у Німеччині якість субстанцій перевіряється в основному недержавною (кооперативною) організацією — Центральною лабораторією німецьких фармацевтів (так званою “ZL” у м. Ешборн — передмісті Франкфурта-на-Майні).

## **Нові ініціативи і причини їх висування**

У жовтні 1994 р. Німеччина внесла до Комісії ЄС пропозиції відносно регулювання якості субстанцій, що використовуються у виробництві фармацевтичних продуктів. У відповідь Комісія висунула (лютий 1995 р.) власні пропозиції, що стосувалися вже не тільки фармацевтичних субстанцій, але і “виходних матеріалів”, оскільки в документ було включено два види допоміжних речовин: желатина і тваринний жир. У наступному 1996 р. пропозиції Комісії було опубліковано у вигляді дискусійного документа. В рамках переговорів між Євросоюзом і США про взаємне визнання вимог GMP, що проходили у цей період (1995—1996 рр.), до проекту угоди було включено пункт про інспектування виробників субстанцій.

У лютому 1999 р. Європейська Комісія на підставі зауважень промисловості регіону та країн — членів ЄС опублікувала остаточний варіант пропозицій Європейському Парламенту відносно регулювання якості виходних матеріалів для фармацевтичного виробництва. Суть пропозицій зводилася до того, щоб змінити діючі Директиви ЄС, насамперед Директиву 75/319 [8], і вимагати від усіх виробників готових лікарських форм у країнах Євросоюзу використовувати лише виходні матеріали, виготовлені з додержанням правил GMP. Згідно з попередніми розрахунками пропозиції Комісії повинні бути схвалені до кінця 2001 р. [16].

Підстав для пропозицій про посилення контролю за якістю фармацевтичних субстанцій та допоміжних матеріалів було декілька. Першопричиною, очевидно, слід вважати тенденцію, яка позначилася у 80-х роках. Вона полягала у “перетіканні” виробництва субстанцій з традиційних центрів лікарської індустрії і розвинутої регуляторної практики (Центральна та Північна Європа, США) у країни із слабкою контрольно-дозвільною системою, такі як Бразилія, Мексика, Таїланд, Тайвань, Південна Корея і, особливо, Індія та Китай [14]. Ситуація ускладнюється існуючою практикою поставок продукції з цих країн до Європи та Північної

Америки через довгі ланцюжки посередників у поєднанні з перепакуванням або заміною оригінального маркування. При цьому переважна більшість перекупників працює без ліцензій і не підлягає інспектуванню.

В індустріальних країнах чимало фахівців розуміло недостатність заходів офіційного контролю за якістю фармацевтичних субстанцій, який найчастіше зводився лише до лабораторного випробування зразків відповідно до фармакопейних стандартів. За умов, що склалися, практично неможливо простежити походження товару, що зовсім неприйнятно з точки зору загальних принципів забезпечення якості. При такому стані речей не можна виключити можливість випадкових помилок і відхилень, наслідки яких можуть бути вельми тяжкими.

Існуюча практика оптової торгівлі допоміжними матеріалами уявляється ще менш адекватною. Це наочно ілюструється деталями жахливого інциденту в Гаїті, де у період між листопадом 1995 і червнем 1996 року 88 дітей померло від гострої ниркової недостатності після вживання виготовленого у країні жарознижувального дитячого сиропу (еліксиру) з парацетамолом. Основним (за об'ємом і масою) компонентом препарату був гліцерин, як згодом виявилось, з домішкою приблизно 20 % діетиленгліколю (ДЕГ). ДЕГ — хімічна речовина промислового призначення, яка використовується, наприклад, як антифриз. Ця речовина не призначена для застосування у виробництві ліків або харчових продуктів; при прийомі всередину вона може викликати гостре ушкодження нирок.

У червні 1996 р. американські фахівці, запрошенні для надання технічної допомоги Міністерству здоров'я Гаїті у розслідуванні інциденту, виявили ДЕГ у двох різновидностях еліксиру з парацетамолом, які були у продажу в Гаїті. Ці препарати мали подібний пропис і продавались у формі крапель всередину для новонароджених і сиропу для дітей. У сиропі було виявлено від 12 до 17 % ДЕГ, краплі містили 3–5 % цієї ж домішки. Одна поставка (партія) гліцерину використовувалась для виготовлення п'яти серій препарату з парацетамолом. Аналіз залишків у двох контейнерах, які, як підозрювалось, були використані для транспортування даної поставки, проведений в наступному Адміністрацією з харчових та лікарських продуктів США (FDA), привів до таких результатів: вміст ДЕГ — 16–24 %, води — 32 %, цукру — 23 %. Що ж до гліцерину, тобто речовини, зазначеної на етикетці, то в одному контейнері її містилося 1–4 %, а в другому — 26 %.

У ході подальшого розслідування було виявлено, що виробник готових лікарських форм не аналізував вихідні матеріали при їх надходженні, не контролював якість продукції у процесі виробництва і не перевіряв готовий продукт, за винятком визначення pH (водневого показника). Через відсутність системи документації і контролю виробництва неможливо було встановити, які серії готового препарату було вироблено з використанням гліцерину із забрудненої поставки.

Інспектори FDA простежили підозрювані партії гліцерину, відвідавши постачальника в Нідерландах. При цьому з'ясувалось що хоча поставку було відвантажено з Нідерландів, оплачена вона була якоюсь компанією у Німеччині. Ознайомлення з документацією у німецькій фірмі показало, що гліцерин надійшов з Китаю. Фахівці FDA відібрали проби від зразків, що зберігалися у фірмі з Нідерландів, і проаналізували їх. Аналіз показав, що вміст гліцерину становив 11 %, вміст ДЕГ — 21 %.

Згідно з попередніми аналізами поставок гліцерину до Гаїті його чистота була порядку 53 % замість 95 %, зазначених у накладних. Ці дані було доведено до відома дистрибутора в Китаї, який здійснював поставки гліцерину. Його також повідомили про те, що будуть вилучені і проаналізовані додаткові зразки. Китайський дистрибутор не встиг одержати результатів повторного аналізу і поставку гліцерину було відвантажено до Гаїті.

Співробітники FDA відвідали виробника і дистрибутора в Китаї. У період між 1993 і 1995 роками гліцерин вироблявся методом ферментації і був єдиною

продукцією фірми. До моменту розслідування (листопад 1997 р.) виробництво було перенесено на іншу площадку й архівна документація, яка звичайно зберігалася протягом року, була знищена [21].

Трагедія в Гаїті поклала початок широким міжнародним діям, спрямованим на впорядкування виробництва і торгівлі вихідними матеріалами для індустрії ліків. У 1997 р. Комітет експертів ВООЗ по специфікаціях для фармацевтичних препаратів, розглянувши попередні підсумки розслідування обставин отруєнь етилен-гліколем, ще раз підкреслив у своїй 35 доповіді [22], що впровадженню вимог GMP у фармацевтичне виробництво немає альтернативи. Експерти рекомендували Організації вжити активних заходів щодо попередження таких інцидентів.

Іх рекомендацію було почуто. У травні 1998 р. під егідою ВООЗ було проведено нараду з проблеми контролю і безпечної торгівлі вихідними матеріалами, яка сформулювала рекомендації на адресу виробників і оптовиків, а також державних органів, що контролюють оборотність ліків. Повний текст підсумкового документа наради було опубліковано [2].

52 Сесія (1999 р.) Всесвітньої асамблей охорони здоров'я — вищого керівного органу ВООЗ — запропонувала Генеральному директору продовжити розробку міжнародних механізмів, що мають за мету виключити обіг сумнівних за якістю препаратів і використовуваних в їх виробництві сировинних матеріалів. Мається на увазі Система ВООЗ сертифікації якості медикаментів у міжнародній торгівлі, яку визнають 140 держав світу і Євросоюз — як колективний учасник. Текст резолюції асамблей також опубліковано [9].

Немає сумніву, що на з'явлення нових ініціатив вплинув і страх зараження лікарських препаратів губчастою енцефалопатією рогатої худоби ("коров'ячий сказ"). Як відомо, криза, пов'язана з цим захворюванням, спалахнула у Велико-британії наприкінці 80-х років. У 1989 р. британським урядом, а згодом (1991 р.) Комітетом по готових лікарських препаратах Європейського співтовариства (CPMI) були випущені посібники щодо визначення географічного походження продуктів переробки органів і тканин великої рогатої худоби та їх обробки з метою дезінфекції. У липні 1997 р. Європейська Комісія прийняла рішення 97/534 про матеріали так званого "специфічного ризику", яким було передбачено реальний контроль низки речовин тваринного походження, які можуть бути джерелом зараження губчастою енцефалопатією. У зв'язку з енергійними запрещеннями багатьох виробників і торговельних підприємств у різних секторах європейської економіки було прийнято рішення, що цей документ набере чинності у 2000 році.

З допоміжних речовин найбільшу небезпеку зараження являє желатина, яку виготовляють з тканин великої рогатої худоби і широко використовують у галузі як основу капсул.

### Найближчі перспективи

Прийняття пропозицій Європейської Комісії (в разі, якщо це відбудеться) матиме нижченнаведені наслідки.

— Фармацевтичні виробники, тобто виготовлювачі готових лікарських форм, в Євросоюзі і в третіх країнах, якщо вони постачають ліки в ЄС, будуть зобов'язані використовувати лише вихідні матеріали підприємств, сертифікованих на предмет додержання правил GMP. Ця вимога поширюватиметься і на підприємства, які розташовані за межами Євросоюзу, але постачають вихідні матеріали у країни ЄС. Європейські фармацевтичні виробники, що порушили дану вимогу, вважатимуться такими, що не додержуються правил GMP, з відповідною позначкою в Регістрі GMP Євросоюзу у Брюсселі.

— Виробники вихідних матеріалів в Євросоюзі, а також у третіх країнах з числа бажаючих експортувати продукцію у країни Союзу повинні додержува-

тися правил GMP і періодично піддаватися обстеженням з одержанням відповідних сертифікатів.

— Відповідно контролально-довільні органи тих країн Євросоюзу, які у цей час не здійснюють регулярного інспектування виробників вихідних матеріалів (включаючи зарубіжних постачальників), повинні будуть перейти до такої практики. Вважають, однак, що при цьому інтенсивність обстежень багато в чому залежатиме від рішень самих країн, насамперед від можливостей їх інспекторатів. Тут можна передбачити різні варіанти: від суцільних перевірок до обстежень лише за заявками виробників, які мають потребу в сертифікатах GMP.

— Якщо говорити про інспектування за межами ЄС, то стануть непотрібними візити у США (у перспективі — і в деяких інших країнах), оскільки будуть діяти угоди про взаємне визнання GMP.

— Виробники вихідних матеріалів, які не додержуються правил GMP як в Євросоюзі, так і за його межами (насамперед, у Китаї, Індії), зустрінуть значні труднощі зі збутом своєї продукції у країнах ЄС, навіть якщо вона відповідатиме вимогам Європейської фармакопеї або матиме Сертифікат придатності Європейської фармакопеї.

— Будуть розроблені і затверджені правила GMP Євросоюзу для вихідних матеріалів. Найімовірніше, це буде документ, який ще розробляється однією з робочих груп ICH.

— Буде створено Регістр GMP Євросоюзу відносно виробників вихідних матеріалів.

### **Можливий практичний інтерес для Росії**

Вітчизняні виробники, які експортують або планують експортувати фармацевтичні субстанції у країни ЄС, повинні будуть прийняти стратегічне рішення: переходити до додержання правил GMP або переглядати географію зарубіжних поставок. У зв'язку з тим, що в Україні прийнято курс на вступ до ЄС, з часом може утруднитися експорт і в цю країну.

Додаткові заходи безпеки, які вживаються за рубежем, проти випадкових забруднень сировини, що використовується в галузі, могли б стати приводом і відправною точкою для критичної оцінки діючого у Росії порядку в даній області. Актуальність проблеми якості фармацевтичних субстанцій для вітчизняного ринку ліків можна проілюструвати таким прикладом. У ряді рекламних матеріалів фірми SmithKline Beecham, а також в окремих публікаціях у російському та українському професійному друку, присвячених препарату “Панадол”, звертається увага на значно вищий ступінь очищення цього препарату порівняно з парацетамолами вітчизняного виробництва [12]. Докладніше порівняльний вміст домішок в різних препаратах парацетамолу розглядається, на приклад, в українських медичних журналах [1].

У згаданих матеріалах не тільки демонструється значне перевищення вмісту домішок у препаратах парацетамолу російських підприємств (Курський ХФЗ, АТ “Уфа-Віта”, АТ “Татхімпрепарати”) порівняно з панадолом, але також стверджується, що високоочищений парацетамол (“Панадол”) має істотні клінічні переваги перед “неочищеними” аналогами (за російською термінологією — синонімами). При цьому слід звернути увагу, що йдеться про домішки (фенол, амінофенол, метиламінофенол), які вносяться в лікарську форму з активною субстанцією, а не потрапляють в неї у процесі таблетування.

На сьогодні в Росії, по суті, у повному обсязі функціонує лише один механізм забезпечення якості лікарських субстанцій — аналіз зразків на відповідність затвердженим вимогам. У цьому зв'язку хотілося б навести деякі дані, що характеризують методичний рівень цього механізму. Як відомо, важливим показником рівня аналізу лікарських препаратів, особливо субстанцій, є використання атестованих належним чином стандартних зразків (стандартів) [10]. В арсеналі ДФ

є кілька десятків стандартних зразків, у той час як статтями Європейської фармакопеї передбачено використання понад 1000 хімічних та біологічних стандартів. ВООЗ надає зацікавленим державним лабораторіям країн-членів за помірну платню міжнародні стандарти для фармацевтичного аналізу. Колекція СХО ВООЗ налічує близько 250 назв. Незважаючи на це, Російські лабораторії, як видно з даних, наведених у таблиці, не зацікавлені в одержанні міжнародних хімічних стандартів.

Цифри взято із звітів Співробітницького центру ВООЗ по стандартних хімічних зразках для фармацевтичного аналізу, Стокгольм, Швеція.

*Число упаковок міжнародних СХО, запрошеніх і одержаних деякими країнами Європейського регіону у Співробітницькому центрі ВООЗ у 1997—1998 рр.*

Країна	1997 р.	1998 р.
Франція	69	96
Німеччина	266	206
Киргизстан	181	0
Швеція	145	130
Великобританія	92	189
Росія	0	0

Цифри взято із звітів Центру ВООЗ по стандартних хімічних зразках для фармацевтичного аналізу, Стокгольм, Швеція.

1. Зенкевич И.Г. и др. // Мед. вести (Киев). — 1997. — № 1. — С. 51—53.
2. Исходные материалы для фармацевтических препаратов: вопросы контроля и безопасной торговли. Докл., Женева, 25—27 Мая 1998 // Фарматека. — 1999. — № 5. — С. 34—37.
3. Казаринов Н.А. и др. // Фармаком. — 1999. — Спец. выпуск к V съезду фармацевтов Украины.
4. Мешковский А.П., Плетень А.П. // Фарматека. — № 4. — 1998. — С. 32—38.
5. Мешковский А.П. // Там же. — № 6. — С. 37—41.
6. Мешковский А.П. // Ремедиум. — 1999. — № 7—8. — С. 28—29.
7. Надлежащая практика производства фармацевтических препаратов. Приложение 1 к Тридцать второму докладу Комитета экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов. Сер. техн. докл. ВОЗ 823. — Женева: ВОЗ, 1995.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова и др. — К.: Морион, 1999.
9. Пересмотренная стратегия в области лекарственных средств. Резолюция 52-ой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения // Фарматека. — 1998. — № 4. — С. 14—15.
10. Попков В.А. и др. // Фармация. — 1986. — № 4. — С. 38—41.
11. Правила производства лекарственных средств GMP Европейского сообщества. — Москва, Октябрь 1997.
12. Современные безрецептурные препараты. SmithKline Beecham. 1997. СмитКляйн Бичем MTS Ukraine.
13. Barr D.B. et. al. FDA Regulations of Bulk Pharmaceutical Chemical Production. Pharmaceutical Technology. — September 1993. — P. 57—70.
14. Barber M. Active ingredients manufacture — time to reconsider. Scrip Magazine. — September 1993. — P. 35—39.
15. FDA Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals, Office of Regional Operations and Center for Drug Evaluation and Research. — September 1991. — Reformatted May 1994.
16. Franklin N. The Future regulation of Starting Materials in the EU: Consequences for the Pharmaceutical Manufacturer. European Pharmaceutical Review. — 1999. — Vol. 4, Issue 1. — P. 13—17.
17. Guidance for Industry. Manufacture, Processing of Holding of Active Pharmaceutical Ingredients. Draft released for discussion on September 20, 1996. U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Food and Drug Administration.
18. ICH Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. — November 1998.
19. Internationally Harmonized Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Good Manufacturing Practice. Fourth Draft. — April 1997.
20. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. WHO/DMP/RGS/98/5. — Geneva: WHO, 1999.
21. WHO Drug Information. — Vol. 12. — № 3. — P. 129—135.
22. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thir-y-fifth Report. WHO TRS 885. — Geneva, 1999. — P. 13.

## ОГЛЯДИ

УДК 615.457.1:615.356

**В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, Р.С. КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф.,  
А.Г. ГОЛУБ, ад'юнкт**

### ПРОБЛЕМА СТАБІЛЬНОСТІ В ТЕХНОЛОГІЇ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ З ВІТАМІНАМИ

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,  
Українська військово-медична академія*

Сучасний асортимент очних лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку характеризується відсутністю вітамінних препаратів промислового виробництва [15]. Единим джерелом надходження препаратів даної групи до споживача є їх екстреморальне виготовлення в умовах аптек. Разом з тим очні краплі з вітамінами широко використовуються в практиці лікарів-офтальмологів при лікуванні катаракти та деяких інших патологій органу зору [6, 11, 13].

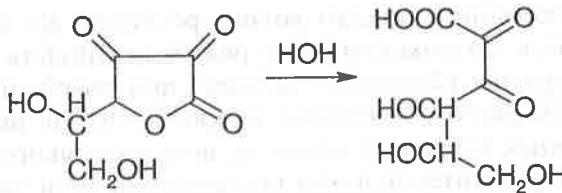
Дослідження рецептури аптек військових госпіталів Міністерства оборони України, аптек Києва, а також вивчення даних наукових літературних джерел [6, 13] свідчать, що у загальній кількості приписів вітамінних очних крапель переважну більшість становлять рецептури на основі рибофлавіну, який у різних співвідношеннях поєднується з вітаміном В<sub>1</sub>, кислотою аскорбіновою та іншими лікарськими речовинами. Очні краплі такого складу аптечного виготовлення мають ряд суттєвих недоліків, серед яких не останнє місце посідають хімічна нестабільність і невеликі терміни зберігання [1, 3, 4, 12].

Проблема стабільності вітамінних очних крапель заслуговує на особливу увагу з точки зору фармацевтичної технології. У фаховій науковій літературі наводяться різні пропозиції щодо її розв'язання, які стали результатами вивчення стійкості лікарських засобів в залежності від внутрішніх (сумісність лікарських речовин, їх хімічна деструкція під дією різних чинників, вплив тари тощо) та зовнішніх факторів [1, 3—5, 8, 10]. Проте питання створення тривало стабільних очних крапель з вітамінами на сьогодні залишається відкритим і потребує свого наукового вирішення.

З огляду на зазначене нами було поставлено за мету вивчення, аналіз та узагальнення сучасних уявлень щодо стабільності очних крапель із вмістом вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> і С.

Присутність кислоти аскорбінової значною мірою визначає стійкість лікарської форми до впливу факторів зовнішнього середовища. Реакція окиснення кислоти аскорбінової до дегідроаскорбінової перебігає у присутності кисню повітря за каталітичного впливу іонів міді (ІІ), магнію (ІІ), срібла (І) [9]. За відсутності каталізаторів окиснення кислоти аскорбінової киснем повітря не відбувається, а її розчини набувають стійкості до помірного нагрівання [2]. У роботі [17] наводяться дані щодо припинення каталітичного впливу біс(гістидин)міді(ІІ) при концентраціях аскорбату менше 20 мМ.

Дегідроаскорбінова кислота також має біологічну активність і за певних умов може відновлюватись до аскорбінової кислоти. Але лактонний цикл дегідроаскорбінової кислоти у водному розчині легко гідролізується з утворенням 2,3-дикетогулонової кислоти.

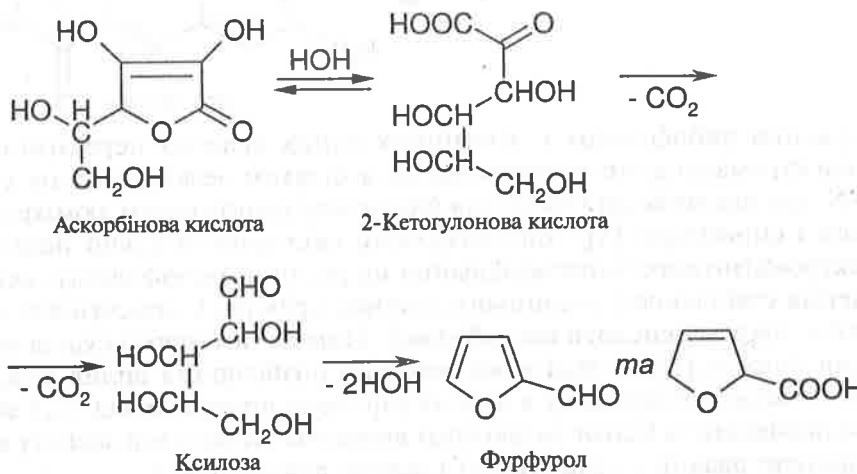


Дегідроаскорбінова кислота

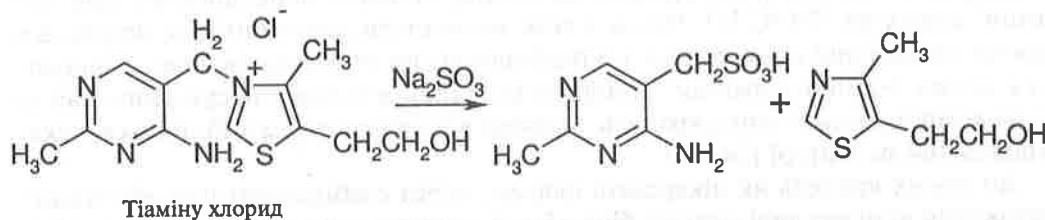
2,3-Дикетогулонова кислота

Швидкість реакції зростає з підвищенням температури і величини pH розчинів [2]. При подальшому окисненні киснем повітря 2,3-дикетогулонова кислота руйнується з утворенням треонової, щавелевої, винної кислот та інших продуктів.

Одним із способів стабілізації кислоти аскорбінової є видалення кисню з середовища лікарської форми шляхом пропускання вуглекислого газу. Відсутність кисню або зменшення його концентрації у розчині дозволяє значно підвищити стабільність вітаміну С [19]. У такому випадку руйнування останнього також матиме місце, але з порівняно невеликою швидкістю за механізмом гідролітичного розщеплення [9]



Іншим способом стабілізації водних розчинів кислоти аскорбінової є додавання антиоксидантів, зокрема натрію сульфіту. Такий підхід слід вважати неприйнятним у присутності тіаміну, який при взаємодії з сульфітом натрію у водному розчині піддається реакції сульфітного розщеплення, що приводить до утворення 2-метил-4-аміно-5-піримідил-метилсульфокислоти і 4-метил-5-β-оксіетилтіазолу [2]

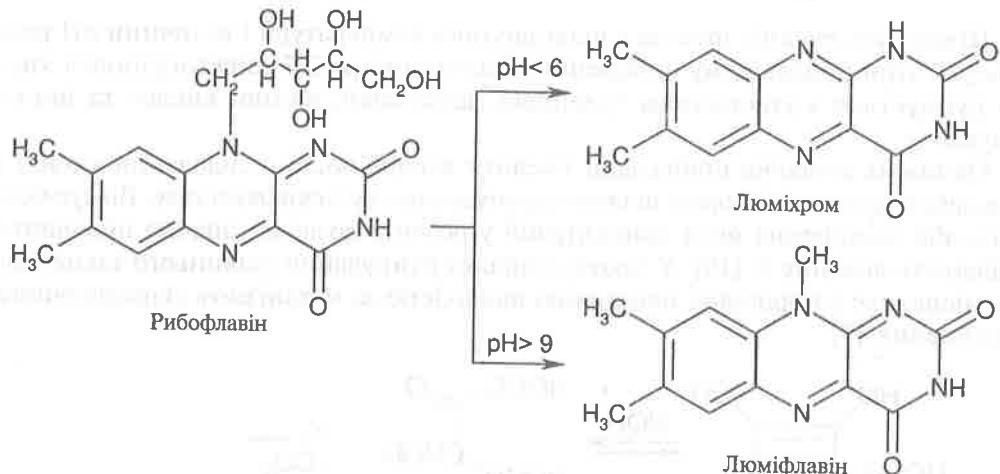


Тіаміну хлорид

Дана реакція характерна для четвертинної тіазолієвої форми тіаміну.

Не менш важливим з технологічної точки зору моментом, зумовленим присутністю у складі лікарської форми кислоти аскорбінової, є кисла реакція середовища очних крапель з вітамінами. Величина pH розчину знаходитьться у межах 3,0–3,5 (залежно від кількісного складу лікарської форми), що суттєво впливає на хімічну поведінку вітамінів B<sub>2</sub> та B<sub>1</sub>.

Рибофлавін є стабільним у кислих водних розчинах. Як відомо, характерною особливістю сполук ізоалоказинового ряду є нестійкість гетероциклічного ядра молекули в лужних розчинах, особливо при нагріванні. Під впливом прямого сонячного або ультрафіолетового випромінювання рибофлавін навіть у кислих водних розчинах піддається фотолізу, швидкість якого зростає з підвищеннем температури, pH, інтенсивності опромінення та зі зменшенням концентрації [2]



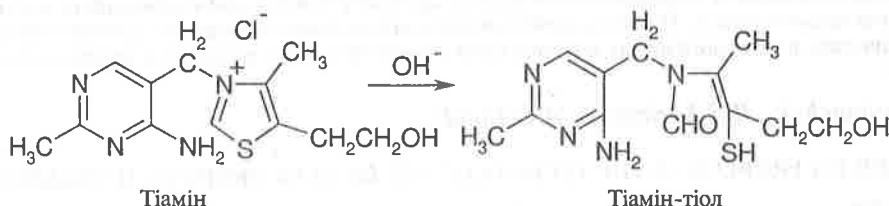
Руйнування рибофлавіну у вітамінних очних краплях перебігає під впливом електромагнітного випромінювання шляхом дезалкіловання у положенні 10-N, що призведе до утворення біологічно неактивного люміхрому [9]. В.Г.Беліков і співавтори [1], підтверджуючи експериментально негативний вплив електромагнітного випромінювання на розчини рибофлавіну, вказують на зменшення стабільності останнього в очних краплях у присутності кислих компонентів, зокрема кислоти аскорбінової. Цим даним прямо суперечать результати досліджень [18], в ході яких доведено інгібіторний вплив вітаміну С на фотодеструкцію рибофлавіну в деяких харчових продуктах від 25,5 до 50 % і показано необхідність більш детального вивчення механізмів захисту вітаміну  $B_2$  від фотодеградації у присутності кислоти аскорбінової.

З інших властивостей вітаміну  $B_2$  важливими з технологічної точки зору є його здатність утворювати нерозчинні хелатні сполуки з іонами деяких металів ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Hg}^+$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  та ін.) і мала розчинність у воді — від 0,012 % при 27,5 °C до 0,23 % при 100 °C [2].

Цікавою є наукова інформація щодо стабільності у водних розчинах тіаміну. Збереження четвертинної тіазолієвої форми вітаміну  $B_1$  у кислому середовищі очних крапель робить його стійким до впливу сильних окислювачів і при нагріванні навіть до 120 °C [2]. Разом з тим, вважається, що вітамін  $B_1$  деградує в кислому середовищі під впливом ультрафіолетового випромінювання з утворенням 2-метил-4-аміно-5-амінометилпіримідину [20], а також є несумісним майже з усіма компонентами очних крапель, з якими він найчастіше комбінується в екстремальній рецептурі [14, 16].

До очних крапель як лікарської форми, окрім стабільності при зберіганні, висуваються інші важливі медико-біологічні і технологічні вимоги, належне місце серед яких посідає комфортність. Остання, у свою чергу, значною мірою визначається ізогідричністю. При середньому значенні величини pH слізної рідини 7,4 межами комфортності для очних крапель вважаються її значення від 4,5 до 9,0 [7]. Більшість відомих екстремальних приписів вітамінних очних крапель [11, 13] містить кислі компоненти в концентраціях, що призводять до утворення pH середовища за межами нижнього рівня комфортності. Можливим способом

усунення даного недоліку є запропонована О.М.Бондаренко та співавторами методика виготовлення очних крапель із вмістом рибофлавіну і аскорбінової кислоти ( $\text{pH} = 3,4 \pm 0,04$ ) з додаванням натрію гідрокарбонату з розрахунку 0,48 г на 1 г вітаміну С [4]. Такий прийом змінює величину pH очних крапель до оптимального значення — 7,4. Проте при цьому слід ураховувати можливі зміни стабільності рибофлавіну і тіаміну хлориду. Так, тіазолієвий цикл тіаміну легко руйнується в лужному середовищі з утворенням відкритої тіольної форми, яка має високу реакційну здатність [2]



Необхідною умовою забезпечення комфортоності очних крапель вважається ізотонічність. Вимога ізотонічності у переважній більшості випадків вирішується шляхом уведення до складу припису відповідної кількості натрію хлориду. Але, за даними В.Г.Белікова, у присутності натрію хлориду прискорюється розклад рибофлавіну [1], а М.J. Sisley і співавтори вважають, що хлорид-іонам притаманний каталітичний вплив у реакціях окиснення кислоти аскорбінової іонами міді [19]. Для усунення зазначених недоліків доцільним є вивчення можливості інших шляхів забезпечення ізотонічності очних крапель.

## Висновок

Проблема створення стабільних очних крапель з вітамінами потребує додаткового експериментального вивчення фізико-хімічних і технологічних аспектів стабілізації вітамінних речовин за їх сумісної присутності в лікарській формі. Обґрунтування вибору варіантів стабілізації має здійснюватися з урахуванням спеціальних вимог комфортоності, стерильності очних крапель, зручності упаковки тощо.

1. Беликов В.Г., Степанюк С.Н. // Фармация. — 1988. — Т. 37, № 2. — С. 39—41.
2. Березовский В.М. Химия витаминов. — М.: Пищевая пром-сть, 1973. — 632 с.
3. Бессонова Н.И., Василевская В.Ю. // Фармация. — 1991. — Т. 40, № 3. — С. 59—62.
4. Бондаренко О.М., Ємельяненко К.В., Гринблат А.Л. // Фармац. журн. — 1987. — № 1. — С. 63—64.
5. Гендролис А.А. // Актуальные вопросы разработки, изучения и производства лекарственных средств. — Каунас, 1985. — С. 315—316.
6. Городецка Г.Я. Оптимізація лікарського забезпечення офтальмологічних хворих: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1997. — 17 с.
7. Еремин В.А., Андрюкова Л.Н., Радковец С.Н. // Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. — Х.: ООО "Рупер", 1996. — С. 678—698.
8. Беседина И.В., Бессонова Н.И., Карчевская В.В. и др. // Фармация. — 1982. — Т. 31, № 3. — С. 23—25.
9. Колотилова А.И., Глушаков Е.П. Витамины (Химия, биология и физиологическая роль). — Л., 1976. — 247 с.
10. Колтун П.С., Лавриненко И.В., Гуменюк Л.А. // Фармац. журн. — 1993. — № 5. — С. 98—99.
11. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: Справочник. — М.: Медицина, 1989. — 240 с.
12. Положення про контроль якості лікарських засобів та іншого медичного майна в Збройних Силах України. — К., 1998. — С. 95—103.
13. Справочник экстемпоральной рецептуры. Аллопатия и гомеопатия / Под ред. А.И. Тихонова. — К.: Морион, 1999. — С. 213—229.
14. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Гудзенко А.П. Учебное пособие по аптечной технологии лекарств / Под ред. акад. А.И. Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 336 с.
15. Трохимчук В.В., Голуб А.Г. // Ліки України. — 2000. — № 1 — 2. — С. 13—15.
16. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И.И. Перцева, И.А. Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — Т. 2. — С. 186—223.
17. Scarpa M., Vianello F., Signor L. et al. // Inorg. Chem. — 1996. — Vol. 35, № 18. — P. 5201—5206.
18. Lee K.H., Jung M.J., Kim S.Y. // J. Agr. and Food Chem. — 1998. — Vol. 46, № 2. — P. 407—410.

19. Sisley M.J., Jordan R.B. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. — 1997. — № 20. — P. 3883—3888.  
20. Stepuro I.I. // I Int. Conf. Photochem., Warsaw, Aug. 3-8, 1997: Book Abstr. — Warsaw, 1997. — P. 3P70.

Надійшла до редакції 19.10.2000.

*B.V. Трохимчук, Р.С. Коритнюк, А.Г. Голуб*

## ПРОБЛЕМА СТАБИЛЬНОСТИ В ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ С ВИТАМИНАМИ

Проанализированы современные взгляды на проблему химической стабильности в технологии витаминных глазных капель. Показана необходимость дальнейшего экспериментального изучения физико-химических и технологических аспектов стабилизации витаминных глазных лекарственных форм.

*V.V. Trochimchuk, R.S. Koritnyuk, A.G. Golub*

## THE STABILITY PROBLEM IN THE TECHNOLOGY OF OCULAR DROPS WITH VITAMINS

### SUMMARY

The modern ideas about the chemical stability problem in the technology of ocular drops with vitamins are analyzed. The necessity of subsequent experimental study of the physico-chemical and technological stabilization aspects of the ocular drugs with vitamins is shown.

УДК 616.441-008.61-085.252:546.34

*С.Ю. ЯЦКЕВИЧ, магістрант, О.О. СЕРГІЄНКО, д-р мед. наук*

## СУЧASNІ ПОГЛЯДИ НА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЛІТІЮ ПРИ ДИФУЗНОМУ ТОКСИЧНОМУ ЗОБІ

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького*

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ, хвороба Грейвса—Базедова) є одним з найпоширеніших захворювань ендокринної системи в Україні.

Найбільш докладно описав це захворювання (відоме ще як Мерзебурзька тріада, що включає езофтальм, воло, тахікардію) у 1840 р. К. фон Базедов. Сучасні клініцисти розглядають ДТЗ як органоспецифічне аутоімунне захворювання, пов'язане з первинним дефіцитом Т-лімфоцитів супресорів. Генетичними маркерами ДТЗ є антигени системи HLA. Ризик розвитку ДТЗ спостерігається у носіїв HLA B8, DR3 [4, 7, 11, 21, 23, 24], розвиток офтальмопатії (ОП) визначають антигени HLA B8 CW3 [11] A<sub>1</sub>, B<sub>8</sub> і DR<sub>3</sub> [4, 23]. Імунологічним маркером ОП є HLA B8 [5, 7], прогностично несприятливою ознакою вважають наявність HLA — B40, B17 [7].

ДТЗ у 7–8 разів частіше зустрічається у жінок віком 20–50 років [24, 30], що спричиняється наявністю X-хромосоми, яка зумовлює більш виражену імунну відповідь, у т.ч. аутоімунних реакцій; пригніченням естрогенами утворення інтерлейкінів, дії Т-супресорів і зниженням кліренсу імунних комплексів [11]; періодичним підвищеннем активності і реактивності щитовидної залози, що пов'язано з менструальним циклом.

Етіологія ДТЗ остаточно не з'ясована [30]. Вагомими провокуючими факторами у виникненні та розвитку ДТЗ вважають хронічні бактерійні та вірусні інфекції, інсоляцію [24], гострий і хронічний стрес [11], що активує систему гіпоталамус—гіпофіз—наднирники і пригнічує їх контролючу функцію.

У патогенезі ДТЗ значну роль відіграють тиреостимулюючі антитіла (антрецепторні антитіла, що належать до імуноглобулінів класу G — TCI), які, зв'я-

зуючись з рецепторами мембрани тиреоцитів, викликають стимулюючий ефект [3, 11, 21]. За даними різних авторів їх виявляють у 70–100 % хворих [11, 13, 14]. Характерним для ДТЗ є титр менше 1:40. Наявність ТСІ утрое підвищує ризик рецидиву. Тиреотистимулююча активність (ТСА) цих імуноглобулінів максимальна при pH  $8,99 \pm 0,08$  і  $8,78 \pm 0,09$ . Критерієм адекватної антитиреоїдної терапії є зниження ТСА. При ДТЗ виявляють також антитіла, що інгібують зв'язування тиреотропного гормону (ТТГ) з мембраною тиреоцитів, але не стимулюють продукції гормонів [10, 24].

Типовими клінічними симптомами ДТЗ є емоційна лабільність, порушення сну, задишка, відчуття жару, пітливість, серцевиття, втрата маси тіла (неважаючи на підвищений апетит), схильність до проносів, трепор рук, іноді усього тіла. В основі цих симптомів лежить підвищення тонусу симпатичної нервової системи і посиленій обмін речовин. Однак у клінічній практиці зустрічається ДТЗ, який супроводжується збільшенням маси тіла, так званий “Базедов з надміром ваги”. Посиленій обмін речовин і вплив тиреоїдних гормонів на дихальний центр зумовлюють характерну задишку — “незадоволення вдихом”.

При ДТЗ розвиваються характерні зміни серцево-судинної системи: синусова тахікардія, що не зникає під час нічного сну, пароксизмальна форма миготливої аритмії [6] і екстрасистолія. Серед практичних лікарів поширений термін “тиреотоксичне серце”. Ним позначають зміни міокарда: на початкових стадіях ДТЗ — гіперфункція та гіпертрофія, при наростанні тиреотоксикозу — дистрофія, кардіосклероз і розвиток серцевої недостатності [8, 24].

Малі дози тиреоїдних гормонів мають анаболічний ефект, великі дози — катаболічний, що пояснює динаміку змін у серцевому м'язі від початку захворювання (гіпертрофія лівого шлуночка) до розвитку картини вираженого тиреотоксикозу (дистрофія міокарда).

Тиреоїдні гормони за своїми ефектами схожі з катехоламінами (подібність клінічної картини тиреотоксикозу і феохромоцитоми). Ці гормони потенціюють  $\beta$ -адренергічні та знижують  $\alpha$ -адренергічні впливи на скоротливість міокарда [12]. При ДТЗ зростає кількість  $\beta$ -рецепторів і, таким чином, підвищується чутливість до адренергічних речовин, зростає хвилинний та ударний об'єм серця.

В основі гіперфункції серця лежить зростання скоротливості міокарда. На початкових стадіях ДТЗ у міокарді збільшується синтез білка і використання кисню, підвищується активність ферментів та рівень  $Ca^{2+}$  в саркоплазматичній сітці. Надлишок тиреоїдних гормонів перешкоджає поглинанню  $Ca^{2+}$  мітохондріями [6]. Це призводить до зростання швидкості та амплітуди скорочення кардіоміоцитів. При наростанні тиреотоксикозу вичерпуються резерви АТР у міокарді і, як наслідок, виснажуються контрактильні можливості серцевого м'яза. Зниження АТР на 20 % призводить до зменшення швидкості скорочення міокарда на 70 % [12]. Це обмежує здатність серця забезпечувати підвищену потребу в кисні периферійних тканин.

Тахікардія при ДТЗ зумовлена зростанням кількості  $\beta$ -рецепторів у міокарді [12, 26] і посиленням адренергічних впливів симпатичної нервової системи, прямим впливом тиреоїдних гормонів на синусовий вузол [8], а також неконтрольованою продукцією брадікініну [13]. Миготливу аритмію пов'язують із змінами електролітного балансу, зокрема із зниженням концентрації внутрішньоклітинного  $K^+$  [8].

Порушення провідності зустрічаються рідко, крім неповної блокади правої ніжки пучка Гіса [8]. Дослідження за допомогою ЕхоКГ виявляють пролапс мітрального клапана [8].

Серцева недостатність діагностувати важко, бо вже на початку захворювання з'являються характерні для ДТЗ задишка і тахікардія, зумовлені прискоренням метаболізму. Серцева недостатність розвивається за правошлуночковим типом,

але зміни потужнішого лівого шлуночка маскують гіпертрофію і дилатацію правого на ЕхоКГ. Проте важка декомпенсація розвивається рідко. Це пояснюється ізотонічним характером гіперфункції серця при тиреотоксикозі (вкорочення фази ізометричного скорочення + збільшення внутрішньосистолічного показника). Цей тип гіперфункції є більш економним і менш втомлюючим, ніж ізометричний.

У сучасній фармакотерапії ДТЗ використовують тиреостатики,  $\beta$ -адреноблокатори, седативні засоби, препарати йоду, фітопрепарати.

Останнім часом увагу клініцистів привертає застосування препаратів літію (карбонат, хлорид, перхлорат, ацетат) [1–3, 6, 9, 15–25, 27–30]. Завдяки впливу на різні ланки патогенезу ДТЗ, вони проявляють різносторонні клінічні ефекти.

Седативна дія препаратів літію зумовлена механізмом їх дії на нервову систему [9, 16, 19, 22, 27]. Активізація внутрішньоклітинного окиснюваного дезамінування і зворотного захоплення медіатора призводить до зменшення вмісту норадреналіну в ділянці рецептора. Зменшення тремору рук, пітливості, нормалізація сну пов'язані з тиреостатичним ефектом [9, 19, 28], зниженням рівня циркулюючих тиронінів [9, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 27] і зміною їх периферійного обміну. Важливе значення має також вирівнювання симпато-адреналової регуляції шляхом зниження синтезу адреналіну і норадреналіну та зменшенням чутливості до них рецепторів [19].

Деякі автори [9, 17, 19, 22] відзначають підвищення продукції ТТГ гіпофізом, що на фоні терапії препаратами літію можна розінити як компенсаторну реакцію-відповідь на зниження гормоногенезу, в той час як інші заперечують таку тенденцію [23].

У тканині щитовидної залози препарати літію інгібують активність аденилатциклази, блокують стимулюючу дію ТТГ [28]. Деякі дані свідчать на користь блокади захоплення  $J^{131}$  щитовидною залозою [9, 16, 22, 25], а інші заперечують такий вплив. Причиною накопичення  $J_2$  у щитовидній залозі вважають блокаду вивільнення гормонального йоду з неї [16, 25]. Зниження тиреостимулюючої активності крові хворих на ДТЗ є характерною ознакою, що відрізняє дію препаратів літію від ефектів йодистих препаратів (ефекту Вольфа–Чайкова) [16, 20].

Вплив літію на серцево-судинні зміни приводить до зменшення бальового синдрому [15, 23] та антиаритмічного ефекту [19]. Особливості впливу літію на електролітний обмін, стабілізуюча дія на мембрани [1] й адренолітичний ефект проявляються зменшенням тахікардії [9, 19, 20, 23], екстрасистолії [19, 23], миготливої аритмії [19].

Літемія сприяє вирівнюванню  $K^+/Na^+$ -градієнта в бік  $K^+$  [20], а також змінює концентрацію  $Ca^{2+}$  у крові у бік гіперкальціємії [17]; при цьому відмічається зниження початково підвищеного систолічного артеріального тиску [9, 16, 23].

Призначення препаратів літію супроводжується зменшенням задишки, що є результатом зниження потреби периферійних тканин у кисні [28]. У ряді випадків може спостерігатися регресія аутоімунної офтальмопатії [16, 19, 23].

На початку терапії препаратами літію зростає добовий діурез (“літієва поліурія”) [9, 20] і виникає спрага, що пов’язують з порушенням синтезу та секреції антидіуретичного гормону або послабленням його дії на нирки [9]. Спостерігається тенденція до нормалізації ренінової активності плазми [9, 16, 23, 28].

Виходячи з імунної природи ДТЗ, проводилися дослідження імунологічних показників, при цьому виявлено активацію глюкокортикоїдної функції [9].

При проведенні клінічних досліджень препарати літію застосовувалися як монотерапія [20] або в поєднанні з синтетичними тиреостатиками [16, 25], зокрема для передопераційної підготовки хворих ДТЗ [19, 20].

Відмічена ефективність препаратів літію для монотерапії при тиреотоксикозі легкої і середньої важкості. У поєданні з мерказолілом вони дають швидкий ефект — нормалізацію  $T_3$  і  $T_4$  [16]. Це може бути підставою для застосування такої комбінації при тиреотоксичній кризі.

Побічні ефекти — при застосуванні препаратів літію спостерігаються у вигляді м'язової слабкості, тремору рук, судом, сонливості, спраги, порушень кровотворення, артикуляції. При тривалому застосуванні може порушуватися концентраційна здатність нирок. Препарати літію протипоказані при порушеннях видільної функції нирок, серцево-судинних захворюваннях з явищами декомпенсації, під час вагітності. Їх необхідно обережно застосовувати одночасно з діуретиками, при гіпонатріемії, у поєданні з нестероїдними протизапальними засобами (підвищується концентрація літію в крові).

Отже, препарати літію можуть бути використані як монотерапія при тиреотоксикозі легкої та середньої важкості, при непереносності мерказолілу, у передопераційній підготовці хворих, а також у поєданні з мерказолілом для швидкого досягнення клінічного ефекту.

Протягом кількох років проводилися клінічні дослідження гаммалінату — нового препарату літію антитиреоїдної дії щодо виявлення його седативної та антидепресивної дії порівняно з фармакологічною активністю літію карбонату. Було встановлено, що дія гаммалінату у 7—8 разів перевищує активність літію карбонату, причому гаммалінат є менш токсичним і має довший період виведення з тканин живого організму. Крім того, гаммалінат легко розчиняється у воді і тому його дія не залежить від кислотності шлункового соку. Літію карбонат майже не розчинний у воді, розчиняється лише в кислотах, і тому при зниженні кислотності шлункового соку його терапевтичний ефект значно послаблюється. Недоліком літію карбонату є також і те, що при його вживанні в організм вводиться значна кількість карбонатів, які негативно впливають на стан загального газообміну.

Виходячи з вищевикладеного, планується проведення дослідження можливостей використання гаммалінату для лікування захворювань щитовидної залози, зокрема визначення терапевтичного ефекту препарату, встановлення оптимальних доз, способу введення, можливої побічної дії та розробки повної методики його застосування.

## Висновок

Препарати літію можуть бути використані для лікування дифузно-токсичного зобу як препарати монотерапії при легких і середньоважких формах або в комбінації з мерказолілом при важких формах. Виходячи з вищевикладеного, підхід до лікування дифузно-токсичного зобу повинен бути індивідуальним.

1. Балаболkin M.I. // Терапевт. арх. — 1995. — № 10. — С. 15—19.
2. Балаболкин М.И., Петрунина Н.А., Цагурия К.Г. // Клин. мед. — 1990. — Т. 68, № 10. — С. 68—69.
3. Грицюк І. // Медicina світу. — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 89—95.
4. Дедов И.И., Полозков Н.И., Полянская И.С. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 1. — С. 4—5.
5. Калинин А.П., Камынина Т.С., Зарецкая Ю.М. и др. // Терапевт. арх. — 1993. — № 3. — С. 81—85.
6. Калюжный И.Т., Спесивцева В.Г., Султаналиева Р.Б. Диффузный токсический зоб. — Фрунзе: Кыргызстан, 1990. — 160 с.
7. Камынина Т.С., Калинин А.П., Доисков С.И. // Клин. мед. — 1990. — Т. 68, № 10. — С. 72—73.
8. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — М.: Медицина, 1989. — 262 с.
9. Лещинский Л.А., Трусов В.В., Пименов Л.Т. // Терапевт. арх. — 1982. — Т. 54, № 2. — С. 113—118.
10. Мкртумова Н.А., Крайнова С.И., Свириденко Н.Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 3. — С. 12—15.
11. Неймарк И.И., Калинин А.П. // Сов. мед. — 1991. — № 8. — С. 37—40.
12. Одінокова В.А., Мравян С.Р. // Там же. — 1991. — № 2. — С. 36—41.
13. Олейник В.А., Кабацкий Н.П., Матяшина Г.И. и др. // Эндокринология. — К.: Здоров'я, 1989. — Вип. 19. — С. 84—87. — (Респ. межвед. сб.).

14. Олейник В.А., Халангот Н.Д. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 32—35.
15. Петров Н.М. // Врачеб. дело. — 1986. — № 6. — С. 64—66.
16. Петров Н.М. // Терапевт. арх. — 1985. — Т. 57, № 12. — С. 32—36.
17. Петров Н.М. // Пробл. эндокринологии. — 1984. — Т. 37, № 4. — С. 32—34.
18. Петров Н.М., Петрова Н.С. // Там же. — 1983. — Т. 29, № 6. — С. 23—27.
19. Петров Н.М., Семенов В.В. // Там же. — 1986. — Т. 3, № 2. — С. 83—86.
20. Петров Н.М., Слобожанин М.И. // Врачеб. дело. — 1985. — № 3. — С. 99—102.
21. Петрунина Н.А., Черасимов Г.А. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 4. — С. 30—35.
22. Пименов Л.Т. // Там же. — 1982. — Т. 28, № 1. — С. 26—32.
23. Расовский Б.Л., Кустова Н.И., Ахмедянова Л.Г. и др. // Там же. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 3—6.
24. Сергиенко О.О. Макар Р.Д. Практична ендокринологія. — К., Львів: Вид-во Ін-ту ендокринології та ОР ім. В.П.Комісаренка АМНУ. — 1997. — 272 с.
25. Слобожанин М.И., Чуднова В.С., Кузнецова И.С. // Клин. хирургия. — 1989. — № 6. — С. 11—16.
26. Туракулов Я.Х., Мирахмедов М.М., Коновалова И.В. и др. // Мед. журн. Узбекистана. — 1986. — № 3. — С. 57—60.
27. Черенько М.П., Щепотин И.Б. // Клин. хирургия. — 1982. — № 2. — С. 40—43.
28. Черенько М.П., Щепотин И.Б., Радловская З.Т. // Врачеб. дело. — 1985. — № 7. — С. 54—57.
29. Gasiorowski W. Tytologia praktyczna. — Warszawa: PZWL. — 1988. — 225 s.
30. Warner M. Burch. Endokrynologia. Wyd. I polskie pod red. Z. Szybickiego. — Wrocław: Wyd-wo Medyczne Urban & Partner. — 1996. — 223 s.

Надійшла до редакції 08.02.2000.

**С.Ю.Яцкевич, А.А.Сергиенко**

### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЛИТИЯ ПРИ ДИФФУЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Препараты лития могут быть использованы для лечения диффузно-токсического зоба как препарат монотерапии при легких и среднетяжелых формах или в комбинации с мерказолилом при тяжелых формах. Подход к лечению диффузно-токсического зоба должен быть индивидуальным.

**S.Y.Yatskewych, O.O.Sergienko**

### LITHIUM PREPARATIONS FOR TREATMENT OF DIFFUSELY-TOXIC CROP

#### SUMMARY

The drugs of a lithium can be used for treatment of a diffusive-toxic struma as the drug of monotherapy at mild and medium forms, or in a combination with Mercazolilum at the serious forms. Taking into account aforesaid, the approach to treatment of a diffusive-toxic struma should be individual.



УДК 615.326:549.456.1]:615Л014

**В.О.ГОЛОВКІН, д-р фармац. наук, А.С.ЗАХАРЧЕНКО, А.М.ЗОРИН,  
О.Р.ПРЯХІН, В.В.ГОЛОВКІН, канд. фармац. наук**

### УКРАЇНСЬКИЙ БІШОФІТ. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

**Запорізький державний медичний університет**

#### ПОВІДОМЛЕННЯ I

**Бішофіт і магнійвмісні сполуки, їх фармакотерапевтичне значення**

Бішофіт є розчином природних мінеральних солей, в основному магнію хлориду ( $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ) та різних макро- і мікроелементів — марганцю, молібдену, кремнію тощо. В Україні виявлено значні бішофітовмісні горизонти в Полтавській, Харківській, Чернігівській та деяких інших областях. Прогнозовані запаси бішофіту лише на території робіт підприємства “Полтаванафтогазгеологія”

© Колектив авторів, 2000

за оцінкою фахівців становлять понад 4000 млн. м<sup>3</sup>. Висококонцентрований розчин екологічно чистого бішофіту з густинou 1,250—1,320 кг/м<sup>3</sup> одержують шляхом підземного вимивання древніх сольових відкладень Пермського періоду.

Унікальний хімічний склад бішофіту обумовлює широкі можливості його використання у фармації та медицині. Солі магнію, що входять до його складу, мають важливе значення для нормального розвитку організму.

Відомо, що фармакодинамічні властивості іона магнію виявляються в його спазмолітичній, гангліоплегічній, антиаритмічній, антитромбічній, судинорозширувальній дії [20, 23—25]. Показаннями для застосування сполук магнію є тахіаритмії, вентрикулярні дисритмії, гіпоксії, серцева недостатність у період інфаркту міокарда, кесонна хвороба та інші розлади — неврологічні, психіатричні, алкогольізм [18, 21, 24, 25, 29]. Використання солей магнію також як проносного засобу є традиційним і базується на їх осмотичному ефекті у великих дозах. Окрім того, пероральне застосування солей магнію у осіб похилого віку може бути одним з елементів лікування порушень ліпідного, вуглеводневого та електролітного обміну, пов'язаних з нестачею магнію [26, 27].

За даними ряду авторів [19, 21, 22, 28] близько 15—20 % населення світу має хронічну первинну нестачу магнію при вживанні його по 4 мг/кг/день при рекомендованій кількості 6 мг/кг/день. Нестача магнію в організмі асоціюється з аномаліями репродуктивної функції, росту та розвитку і може стати фактором патогенезу порушень нервово-м'язової, серцево-судинної, ниркової та імунної функції [21, 26, 28—30]. Тому в ряді країн до складу питної води, харчових добавок і препаратів рекомендують вводити солі магнію [21—23].

Природний сольовий розчин магнієво-калієвих сполук із значним вмістом магнію хлориду — бішофіт широко вивчається в експерименті та досліджується в клінічній практиці [2, 11, 14, 15].

В експерименті виявлено, що близько 30 % бішофіту всмоктується з шлунка тварин (кролики), максимальна концентрація магнію в крові при цьому відмічається вже через 2 год, у печінці та селезінці — через 4 год після введення. В терапевтичних дозах (0,2 мл/кг 5 % розчину) бішофіт не впливає на ембріональний розвиток [14], сприяє деякій активації спермато- та оогенезу [1] у лабораторних тварин (щурів). Підшкірне введення 5 % розчину бішофіту виразно сприяє активації фагоцитозу [11]. Аплікації 10 % водного розчину бішофіту на ушкоджену слизову оболонку ока кролів активують процес рубцювання рогівки, що проявляється у прискоренні утворення світлих базальних епітеліальних клітин, які заповнюють дефекти рогової оболонки ока [18]. Порівняльне дослідження протиразкової активності бішофіту, алмагелю та гастроцепіну підтвердили перевагу першого — у щурів з модельовою “ацетатною” виразкою після лікування 10 % розчином бішофіту вдалось уникнути перфоративної виразки, а після лікування алмагелем таке ушкодження мало місце у 20 % тварин [16].

Бішофіт волгоградського родовища успішно застосовувався в лікуванні хворих ревматоїдним артритом і деформуючим остеоартрозом [5]. Причому комплексне застосування бішофіту та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗ) виявилось у 1,5—2,0 рази ефективнішим, ніж терапія лише НПЗ. При лікуванні зазначених недуг електрофорезом 1—3 % розчину бішофіту стійкий терапевтичний ефект підтримувався і через 9—12 міс після проведення курсу процедур [3]. Відмічено позитивний вплив аплікації розчину бішофіту на порушення мікроциркуляції при генералізованих остеохондропатіях у ліквідаторів аварії на ЧАЕС [10]. Застосування бішофіту виявилось перспективним для попередження аутоімунних остеоартропатій у цієї категорії пацієнтів [10].

У формі мазі бішофіт ефективний при комплексному лікуванні псоріазу [13], у формі очних крапель (10 % розчин) — для оптимізації репаративних процесів після операції радіальної кератотомії [17]. Концентрований розчин (розсіл) бішо-

фіту прискорює регенеративні процеси при ушкодженнях пародонту і слизової оболонки рота [15].

Вітчизняний бішофіт полтавського родовища після експериментальних досліджень нешкідливості та специфічної активності успішно застосовували у хворих з деформівними артрозами, вегето-судинними дистоніями, м'язовими контрактурами у дітей з наслідками церебрального паралічу [4]. Електрофорез 50 % розчину бішофіту полтавського родовища на комірну зону (експозиція 10—15 хв, курс лікування — 12—14 процедур) сприяє нормалізації систолічного та діастолічного тиску у хворих на гіпертензію [7, 8]. Відмічено, що електрофоретичні процедури з бішофітом сприяли збільшенню рівня іонів магнію у 94 % хворих, в еритроцитах. Зростання рівня магнію відмічено у 100 % пролікованих осіб [9]. Включення до комплексної терапії хворих з ішемічним ураженням серця курсу транскардіального електрофорезу 20 % водним розчином бішофіту дозволило значно підвищити антиангінальний ефект терапії та скоротити строки перебування хворих у стаціонарі [6].

Бішофіт полтавського родовища виявився ефективним і при комплексному лікуванні невиношуваності вагітності. Супозиторії з бішофітом у поєднанні з екстрактами деревію, ромашки і нагідок застосовувались у жінок з хронічною фетоплацентарною недостатністю, гіпоплазією плаценти, кандидозним кольпітом. Встановлено, що бішофіт, крім токолітичного ефекту сприяє нормалізації флори піхви [12].

У Запорізькому державному медичному університеті та Дніпропетровській медичній академії проводять дослідження по стандартизації українського бішофіту та створенню лікарських форм, що сприятиме розширенню спектра застосування цього унікального вітчизняного засобу.

## Висновки

1. Магнієвмісні сполуки (бішофіт, різні солі магнію) є цінним джерелом іонів магнію, необхідних для нормального розвитку організму, запобігання захворюванням, викликаним дефіцитом цього елемента та їх лікування.
2. Препарати магнію широко вживаються в сучасній клінічній медицині — при передсерцевих і вентрикулярних аритміях, фібриляціях, інфаркті міокарда, артеріальній гіпертензії, нервових кризах, гіпоглікеміях, еклампсіях тощо.
3. Вивчення українського бішофіту — природного висококонцентрованого розчину магнію хлориду з вмістом мікроелементів — відкриває перспективи використання його багатосторонньої дії на живий організм, створення на його основі ефективних, безпечних, економічно вигідних лікарських препаратів.

1. Бугаєва Л.И., Серединцева И.В., Мазанова Л.С. и др. // Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств : Сб. тез. Рос. науч. о-ва фармакологов. — Волгоград, 1995. — С. 58.
2. Головкін В.О., Тонконог А.І., Ліненко В.І. // Фармац. журн. — 1997. — № 2. — С. 87—90.
3. Голосова Л.О., Іванова Т.Г. // Бішофіт в ліченні захворювань суставів: Тез. I Всерос. конф. — Волгоград, 1993. — С. 15—16.
4. Дзяк Г.В., Зорин А.Н., Головкін В.А. // Матеріали Науч.-практ. конф. — Полтава, 1996. — С. 7.
5. Зборовский А.Б., Нартемьянов В.Ф., Сидорова Е.А. и др. // Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств: Сб. тез. Рос. науч. о-ва фармакологов: Волгоград. — 1995. — С. 166.
6. Коваль Е.А., Дзяк Г.В., Зорин А.Н. // Матеріали Науч.-практ. конф. — Полтава, 1996. — С. 10—11.
7. Колесникова Л.Д. // Тез. доп. IV з'їзду кардіологів. — Дніпропетровськ, 1993. — С. 51
8. Колесникова Л.Д. Застосування бішофіту при лікуванні гіпертонічної хвороби: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1996. — 15 с.
9. Колесникова Л.Д. // Матеріали Науч.-практ. конф. — Полтава, 1996. — С. 11—12.
10. Котеленицька Л.И., Шамрай Т.П., Хомякова А.С. и др. // Бішофіт в ліченні захворювань суставів: Тез. I Всерос. конф. — Волгоград, 1993. — С. 26—27.
11. Лиходеєва В.А., Рыбкин В.С., Смирнова Л.А. и др. // Там же. — С. 8.
12. Машинець Н.В., Пряхин А.М. // Сучасні проблеми акушерства та гінекології: Зб. наук. праць. — Запоріжжя, 1999. — С. 61—63.

13. Родин А.Ю., Спасов А.А., Шава С.Н. // Бишофит в лечении заболеваний суставов: Тез. I Всерос. конф. — Волгоград, 1993. — С. 29.
14. Смирнова Л.А. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства минерала бишофит: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 1995. — 18 с.
15. Спасов А.А. // Бишофит в лечении заболеваний суставов: Тез. I Всерос. конф. — Волгоград, 1993. — С. 12—13.
16. Тюренков И.П., Рогова Л.Н., Ярошенко И.Ф. // Там же. — С. 30—31.
17. Фокин В.Л., Борискина Л.Н., Блинкова // Там же. — С. 33—34.
18. Cardova A., Escanero J.F., Gimenez M. // Magnes. Res. — 1992. — Vol. 5. — P. 23—27.
19. Classen H.-G., Nowitzki S., Schimaschek H.F. // Magnes.-Bult. — 1991. — Vol. 13. — P. 39—45.
20. Classen H.-G. // Metal ions in biological systems. — 1990. — Vol. 26. — P. 597—609.
21. Durlach J., Mareschi J.P. // Magnesium a relevant ion. — London: John Libbey, 1991. — P. 39—49.
22. Durlach J. // Magnes. Res. — 1989. — Vol. 2. — P. 195—203.
23. Durlach J. Magnesium in clinical practice. — London: John Libbey, — 1988. — 360 p.
24. Durlach J. // J. Jap. Soc. Mg. Res. — 1993. — Vol. 12. — P. 113—135.
25. Durlach J., Durlach V., Rayssiguier Y. et al. // Molecular biology of arteriosclerosis. — London: John Libbey, 1992. — P. 513—521.
26. Durlach J., Durlach V., Bac P. et al. // Magnes. Res. — 1993. — Vol. 6. — P. 379—394.
27. Kinnunen O., Karpanen H., Salokannel J. // Magnes. Bull. — 1989. — Vol. 11. — P. 68—74.
28. Kubena K.S., Durlach J. // Magnes. Res. — 1990. — № 3. — P. 219—226.
29. McLean R.M. // Am. J. Med. — 1994. — Vol. 96. — P. 63—76.
30. Viskin S., Belhassen B., Laniado S. // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P. 1445—1447.

Надійшла до редакції 20.01.2000.

*B.A. Головкін, А.С. Захарченко, А.Н. Зорін, О.Р. Пряхін, В.В. Головкін*

## УКРАИНСКИЙ БИШОФІТ. ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

### Сообщение I

#### *Бишофит и магнийсодержащие соединения, их фармакотерапевтическое значение*

Бишофит и другие магнийсодержащие соединения являются ценным источником ионов магния, необходимых для нормального развития организма. Препараты магния широко используются в диетологии и современной клинической медицине.

Изучение украинского бишофита, содержащего экологически чистый высококонцентрированный раствор гексагидрата хлорида магния, открывает перспективы широкого использования его многогранного воздействия на живой организм, создания на его основе эффективных, безопасных, экономически выгодных лекарственных средств.

*V.O. Golovkin, A.Z.Zakharchenko, A.N.Zorin, O.R.Pryakhin, V.V.Golovkin*

## UKRAINIAN BISHOFIT. PERSPECTIVES OF MEDICAL PREPARATIONS ELABORATION, STUDY AND USE

### Report I

#### *Bishofit and magnesium-containing compounds, their pharmacotherapeutic importance*

### SUMMARY

Bishofit and other magnesium-containing compounds are valuable sources of magnesium ions, which are required for normal development of organism. Magnesium preparations are widely used in dietology and in modern clinical medicine.

Study of Ukrainian bishofit, which contains ecologically clean highly concentrated solution of magnesium chloride hex hydrate, opens the perspectives of wide use of its versatile effect on living organism, creation of effective, safe, advantageous drugs on its base.

О.Ю.МАКОВЕЦЬКА, канд. біол. наук

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

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

### ПОВІДОМЛЕННЯ ІХ

#### Секція *Myriandra* (Spach) R. Keller

Секція *Myriandra* (Spach) R. Keller веде своє походження від найбільш прimitивної в еволюційному плані секції *Campylosporus* (Spach) R. Keller (див. повідомлення I). Секція є досить поліморфною і налічує 30 видів. Рослини, що належать до видів секції, — вічнозелені дерева (діаметр стебла у деяких видів, наприклад, звіробою Чепмена (*Hypericum chapmanii* P. Adams) сягає 15 см) або деревоподібні чагарники; стебла з щільством ребрами; листки невеликі, 0,8—1,0 см завдовшки, 0,2—0,5 см завширшки, цілокраї, з прозорими вмістищами по всій поверхні листової пластинки; квітки у багатоквіткових суцвіттях, невеликі; чашолистки цілокраї, у виду звіробою густолисного (*Hypericum frondosum* Michaux) один з чашолистків редукований; пелюстки яскраво-жовті; плід — коробочка [10]. Місцезростання — вічнозелені гірські ліси, vapнякові скелі (підіймаються в гори до 2400 м), кам'янисті місця, сухі трав'янисті гірські схили. Розповсюдження — схід Північної Америки та центральна Америка до Гондурасу [9]. На території України види секції у дикорослому стані не зустрічаються.

Біохімічний склад видів секції *Myriandra* практично не досліджений. Існують дані, що види секції не містять у своєму складі специфічних для роду *Hypericum* L. діантронів групи гіперицину [3]. Деякі результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту окремих груп біологічно активних речовин у видах секції наведено в роботах К.К.Шакірової із співавторами [4—7], в яких показано, що кількісний вміст суми флавоноїдів у з. підмаренникового (*H. galloides* Lam.) дорівнює 2,75 %, у з. густоквіткового (*H. densiflorum* Pursh) — 2,44 %. В обох видів ідентифіковано аглікон кверцетин, глікозиди гіперозид і рутин. Виявлено, що кількісний вміст суми флавоноїдів в іншого виду — з. рясного (*H. prolificum* L.) становить 2,69 % (кверцитрину — 1,42 %, рутину — 1,71; знайдено також слідові кількості ізокверцитрину) [1]. У цього виду ідентифіковано кемпферол і кверцетин [8]. Кверцетин виявлено і у з. чотирипелюсткового (*H. tetrapetalum* Lam.) [8]. У з. лускового (*H. stragalum* Adams et Robson) ідентифіковано кверцитрин і гіперозид; у з. Едісона (*H. edisonianum* (Small) Adams et Robson), з. звіробойного (*H. hypericoides* (L.) Crantz) та з. дрібночашолисткового (*H. microsepalum* (T. et G.) A. Gray ex S. Watson) — біозид кверцетин-3-O-глюкогалактозид [8].

К.К.Шакіровою [4, 6] у траві з. підмаренникового та з. густоквіткового виявлено холін з відповідним кількісним вмістом 0,21 та 0,23 %, алкалоїди, аскорбінову кислоту та каротин (кількісний вміст останнього у з. підмаренникового становить 13,2—14 мг %).

Вивчалась також антивірусна та антимікробна активність препаратів, отриманих згідно з технологією одержання новоіманіну з листків з. підмаренникового і з. густоквіткового, проте високої їх біологічної активності у цих дослідах не виявлено [2, 5].

## Матеріали та методи дослідження

Досліджували екстракти з надземної частини п'яти видів *Hypericum L.*, що належать до секції *Myriandra* (Spach) R. Keller, — з. густоквіткового (*H. densiflorum* Pursh), з. густолисного (*H. frondosum* Michaux), з. підмаренникового (*H. galionoides* Lam.), з. Кальмана (*H. kalmianum* L.), з. рясного (*H. prolificum* L.), — інтродукованих на дослідних ділянках Національного ботанічного саду ім. М.М.Гришка 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 подано в табл. 1—2.

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, усі вивчені види звіробою містять антраценпохідні та флавоноїди. В якісному складі похідних антрахіону представлені лише похідні оксиметилантрахіонів — емодини (франгулемодин, франгулін) та відновлених форм антрахіонів — анtronу та анtranолу (емодинантрон та емодинантранол). Флавоноїдний профіль секції становлять аглікони кемпферол (ідентифікований у з. Кальмана і з. рясного) і кверцетин (ідентифікований у всіх досліджених видів), глікозиди кверцитрин (у з. густоквіткового, з. густолисного і з. Кальмана), гіперозид і rutin (у всіх вивчених видів). Слід зазначити, що всі досліжені види відзначаються не дуже високим вмістом як оксиметилантрахіонів, так і відновлених форм антрахіонів. Виходячи з інтенсивності плям на хроматограмах, відносно високим вмістом франгулемодину відзначаються види з. густолисний, з. Кальмана і з. рясний. Вміст франгуліну та емодинантрону приблизно рівний у всіх досліджених видів і за шкалою з трьох плюсів дорівнює двом плюсам. Вміст емодинантранолу близький до такого франгуліну та емодинантрону для більшості видів, за винятком з. рясного. Специфічні для роду *Hypericum L.* діантрони групи гіперицину у всіх видів досліджуваної секції відсутні.

Як уже зазначено вище, у всіх вивчених видів виявлено флавоноїдні глікозиди rutin і гіперозид та аглікон кверцетин; у двох видів (з. Кальмана і з. рясного) — також аглікон кемпферол; у трьох видів (з. густоквіткового, з. густолисного і з. Кальмана) — глікозид кверцитрин (табл. 1). Вміст кверциттину, гіперозиду і rutinу для більшості досліджуваних ви-

Таблиця 1

Якісний склад антраценпохідних і флавоноїдів у деяких видів звіробою секції *Myriandra*

Вид	Діантрони				Оксиметилантрахіони				Відновлені форми антрахіонів				Флавоноїдні аглікони				Флавоноїдні глікозиди			
	Г*	ПсГ	ПрГ	ПрПсГ	франгулемодин	франгулін	емодинантрон	кемпферол	кверцетин	лuteolin	мірицетин	кверцитрин	мірицетин	кверцитрин	гіперозид	rutin	++	+++	+++	+++
3. густоквітковий	**	-	-	-	+	++	++	++	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. густолисний	-	-	-	-	+	++	++	++	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3. підмаренниковий	-	-	-	-	+	+	+	+	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3. Кальмана	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3. рясний	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Г — гіперицин, ПсГ — псевдогіперицин, ПрГ — протогіперицин, ПрПсГ — протопсевдогіперицин.

\*\* — Відсутність речовини, + — наявність невеликої кількості речовини (згідно з інтенсивністю плям на хроматограмі), ++ — наявність середньої кількості речовини, +++ — наявність великої кількості речовини.

дів є достатньо високим. Максимальну кількість кверцетину виявлено у з. густоквіткового, з. підмаренникового і з. Кальмана; рутину — у з. густоквіткового та з. підмаренникового. У всіх видів, що вивчалися, знайдено високий вміст гіперозиду. Види, що містять аглікон кемпферол і глікозид кверцитрин, відзначаються невеликими кількостями цих флавоноїдів.

Таким чином, відсутність у видів секції родоспецифічних діантронів групи гіперицину та незначне різноманіття хімічних структур флавоноїдної природи свідчить про відносно невеликий рівень еволюційного розвитку секції *Myriandra* (Spach) R. Keller та її спорідненість до найпримітивнішої у роді *Hypericum L.* секції *Campylosporus* (Spach) R. Keller.

Кількісний вміст суми похідних антрахіону залежить від виду та фази розвитку рослин і є невисоким (табл. 2). Динаміка вмісту мономерних антрахіонів у досліджених видів має вигляд одновершинної кривої (парабола) з досить виразним максимумом у фазу цвітіння. Найбільший вміст суми похідних антрахіону у перерахунку на франгулаемодин виявлено у з. Кальмана, трохи нижчий — у з. густолисного та з. підмаренникового.

Таблиця 2

*Кількісний вміст суми антраценпохідних (у перерахунку на франгулаемодин) та суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин у деяких видів звіробою секції *Myriandra**

Вид	Фази розвитку				
	вегетативна фаза	бутонізація	цвітіння	плодоношення	кінець вегетації
<i>Вміст суми антраценпохідних (у перерахунку на франгулаемодин), %</i>					
3. густоквітковий	0,16±0,007	0,24±0,010	0,32±0,012	0,10±0,009	0,06±0,001
3. густолисний	0,25±0,012	0,47±0,023	0,54±0,026	0,32±0,015	0,27±0,011
3. підмаренниковий	0,19±0,009	0,38±0,019	0,50±0,027	0,31±0,014	0,18±0,008
3. Кальмана	0,20±0,011	0,44±0,028	0,56±0,029	0,41±0,020	0,26±0,012
3. рясний	0,17±0,008	0,35±0,017	0,42±0,021	0,24±0,009	0,15±0,005
<i>Вміст суми флавоноїдів (у перерахунку на кверцетин), %</i>					
3. густоквітковий	2,82±0,139	5,29±0,257	5,47±0,270	3,67±0,162	3,10±0,153
3. густолисний	3,01±0,157	5,24±0,269	5,78±0,284	4,12±0,205	3,80±0,194
3. підмаренниковий	2,73±0,131	5,06±0,249	5,56±0,272	3,95±0,192	3,27±0,155
3. Кальмана	3,95±0,184	5,88±0,295	6,29±0,306	5,00±0,246	4,22±0,217
3. рясний	3,29±0,159	5,46±0,230	6,03±0,311	5,20±0,254	4,66±0,228

Як свідчать результати, наведені в табл. 2, 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 емодінів, має вигляд параболи з максимумом у фазу цвітіння. Встановлено, що найбільший кількісний вміст суми флавоноїдів характерний для з. Кальмана та з. рясного. Слід додати, що в цілому вміст флавоноїдів у видів секції *Myriandra* не дуже високий, особливо порівняно з відповідним вмістом у видів з інших секцій звіробою, розглянутих нами раніше (див. повідомлення I—VIII). Вивчені в роботі види за вмістом флавоноїдів займають проміжне положення між секціями *Campylosporus* (містить великі кількості флавоноїдів) та *Campylopus*, *Origanifolia*, *Inodora*, *Roscyna*, *Bupleuroides*, *Olympria* (характеризуються малим кількісним вмістом флавоноїдів).

Результати, отримані нами при аналізі якісного складу антраценпохідних та флавоноїдів у видів секції *Myriandra*, підтверджуються даними літератури [1, 3, 7, 8]. Існують деякі відмінності між літературними даними та одержаними нами результатами щодо кількісного вмісту флавоноїдів у видів з досліджуваних секцій, а

саме — розходження між даними Л.С.Алюкіної [1], К.К.Шакірової із співавторами [7] та нашими стосовно кількісного вмісту флавоноїдів у з. підмаренникового, з. густоквіткового та з. рясного. Так, отримані нами результати дещо перевищують дані, отримані цими авторами. Проте у роботах [1, 7] не визначено, по-перше, в яку фазу розвитку рослин проведено дослідження і, по-друге, у перерахунку на яку сполуку і яким чином визначали кількісний вміст флавоноїдів. За всіх інших умов, що збігаються (кількісне визначення методом спектрофотометрії з хлористим алюмінієм, перерахунок на кверцетин) зазначене розходження в результаті може бути викликане впливом екологічних умов зростання рослин видів (у роботі [1] — Казахстан, у роботі [7] — Узбекистан, у нашому дослідженні — Україна). Цю різницю між нашими та літературними даними, очевидно, слід ураховувати при інтродукційних дослідженнях зазначених видів.

Таким чином, біохімічні дослідження, результати яких наведено в даній роботі, свідчать на користь припущення про невисокий ступінь еволюційної розвиненості видів секції *Myriandra*. Це підтверджується, по-перше, відсутністю у рослин видів секції діантронів групи гіperiцину, і, по-друге, небагатим флавоноїдним складом видів секції з наявністю агліконів кемпферолу, кверцетину, глікозидів кверцитрину, гіперозиду та рутину.

## Висновки

1. Вивчено якісний склад та кількісний вміст суми похідних антрацену та флавоноїдів у зразках п'яти видів *Hypéricum L.* секції *Myriandra* (Spach) R. Keller (з. густоквітковий, з. густолисний, з. підмаренниковий, з. Кальмана, з. рясний).

2. У всіх досліджених видів ідентифіковано антраценпохідні (франгулемодин, франгулін, емодінантрон та емодінантранол) і флавоноїди (кверцетин, гіперозид та рутин). У з. Кальмана і з. рясного виявлено кемпферол; у з. густоквіткового, з. густолисного і з. Кальмана — кверцитрин. Діантронів групи гіperiцину не знайдено. У всіх досліджених видів виявлено високий вміст кверцетину, гіперозиду і рутину.

3. Показано, що динаміка вмісту як суми мономерних антрахілонів, так і суми флавоноїдів у досліджуваних видів має вигляд параболи з максимумом у фазу цвітіння. У всіх видів встановлено невисокий кількісний вміст як суми емодінів, так і суми флавоноїдів. Найбільший вміст суми мономерних антрахілонів встановлено у з. Кальмана, з. густолисного та з. підмаренникового; суми флавоноїдів — у з. Кальмана та з. рясного.

1. Алюкіна Л.С. // Тр. Ин-та ботаники АН КазССР. — 1970. — Т. 28. — С. 161—169.
2. Бобир А.Д. // Мікробіол. журн. — 1972. — Т. 34, Вип. 1. — С. 84.
3. Китанов Г.М., Блінова К.Ф. // Химія природ. соєдинений. — 1987. — Вип. 2. — С. 185—203.
4. Шакірова К.К. // Вопросы фармации и фармакогнозии. — Ташкент, 1973. — С. 98—99.
5. Шакірова К.К., Гарагуля О.Д., Хазанович Р.Л. // Мікробіол. журн. — 1970. — Т. 32, Вип. 4. — С. 494—497.
6. Шакірова К.К., Хазанович Р.Л. // Матер. Юбил. науч. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения В.И. Ленина. — Ташкент, 1970. — С. 31—32.
7. Шакірова К.К., Бандюкова В.А., Халматов Х.Х. и др. // Матер. Юбил. респ. науч. конф., посвящ. 50-летию образования СССР. — Ташкент, 1972. — С. 40—41.
8. Calie P.J., Schilling E.E., Webb D.H. // Biochem. Syst. Ecol. — 1983. — Vol. 11. — P. 107—110.
9. Robson N.K.B. // Bull. Brit. Mus. (Nat. History), Botany. — 1977. — Vol. 5, № 6. — P. 293—355.
10. Robson N.K.B. // Ibidem. — 1993. — Vol. 23, № 2. — P. 67—70.

Надійшла до редакції 22.03.2000.

*E.Yu. Makovetska*

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

Сообщение IX

Секция *Myriandra* (Spach) R. Keller

Определен качественный состав и количественное содержание производных антрахинона и флавоноидов у пяти видов *Hypericum L.* секции *Myriandra* (Spach) R. Keller (*H. densiflorum* Pursh, *H. frondosum* Michaux, *H. galioides* Lam., *H. kalmianum* L., *H. prolificum* L.).

У всех видов идентифицированы мономерные антрахиноны франгулаэмодин, франгулин, эмодинантрон, эмодинантранол, флавоноиды кверцетин, гиперозид и рутин. У *H. kalmianum* и *H. prolificum* выявлен кемпферол, у *H. densiflorum*, *H. frondosum* и *H. kalmianum* — кверцитрин. Диантроны не обнаружены.

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

Установлено относительно невысокое количественное содержание мономерных антрахинонов и флавоноидов у всех исследованных видов (максимальное — у *H. kalmianum*).

*O.Yu. Makovetska*

RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF HYPERICUM L. SPECIES

Report IX

Section *Myriandra* (Spach) R. Keller

SUMMARY

Qualitative contents and quantitative contents of anthraquinone derivatives and flavonoids in five *Hypericum L.* species of *Myriandra* (Spach) R. Keller section (*H. densiflorum* Pursh, *H. frondosum* Michaux, *H. galioides* Lam., *H. kalmianum* L., *H. prolificum* L.) have been determined.

The availability of frangulaemodin, frangulin, emodinanthrone, emodinantranol, quercetin, hyperoside and rutin in all investigated species is revealed. Kaempferol in *H. kalmianum* and *H. prolificum*; quercitrin — in *H. densiflorum*, *H. frondosum* and *H. kalmianum* are identified. Dianthrones are not found.

Is established that dynamics of anthraquinones 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 emodins, and sum of flavonoids in *H. kalmianum* is revealed.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 547.435:615.2.21

*О. Т. ЗЛЕНКО, д-р мед. наук, проф., Л. П. ГЛУШКО, канд. хім. наук, доц.,  
О. І. ПЕТУХОВА, аспірант*

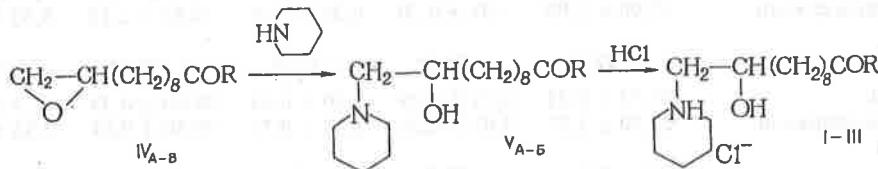
СИНТЕЗ ТА НЕЙРОТРОПНА АКТИВНІСТЬ ГІДРОХЛОРИДІВ ЕФІРІВ  
ТА N,N-ДИМЕТИЛАМІДУ 10-ГІДРОКСИ-11-ПІПЕРИДИНОУНДЕКАНОВОЇ  
КИСЛОТИ

*Дніпропетровська державна медична академія,  
Дніпропетровський державний університет*

Корекція функцій центральної нервової системи є одним з найважливіших напрямків у терапії як нервових, так і соматичних захворювань. Значення цього напрямку зростає в умовах несприятливих факторів екологічної ситуації, що вимагають особливого напруження системи керування функціями організму. Саме тому актуальним і важливим є пошук нових оригінальних нейротропних засобів, які розширяють діапазон вибору оптимальних лікарських препаратів.

Метою роботи було дослідження нейротропної активності нових гідрохлоридів N,N-диметиламіду, метилового й етилового ефірів 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти (сполуки I, II, III).

Вихідними сполуками для одержання гідрохлоридів були гідроксіаміни ( $V_{A-B}$ ), синтезовані з N,N-диметиламіду, метилового та етилового ефірів 10,11-епоксидундеканової кислоти ( $IV_{A-B}$ ) і піперидину в ізопропіловому спирті [3]



$\text{R}=\text{NMe}_2$  (I,  $IV_A$ ,  $V_A$ );  $\text{OMe}$  (II,  $IV_B$ ,  $V_B$ );  $\text{OEt}$  (III,  $IV_B$ ,  $V_B$ ).

Гідрохлориди I—III, що являють собою розчинні у воді білі кристалічні речовини, було одержано дією сухого хлороводню на відповідні гідроксіаміни ( $V_{A-B}$ ).

Дослідження біологічної дії нових речовин проводили на статевозрілих білих миших обох статей масою 20—30 г. Було експериментально вивчено загальні реакції поведінки тварин, транквілізуючу дію, анальгетичну та протисудомну активність одержаних речовин, здатність їх до антигіпоксичного ефекту.

Гостру токсичність визначали за методом Літчфілда—Уілкоксона (у модифікації В.Б.Прозоровського) [6]. Реакції поведінки досліджували за методом “відкритого поля” [1, 2], депримуючу дію на центральну нервову систему визначали за тестом “гексеналового сну” (60 мг/кг), протисудомну дію вивчали на моделі коразолових судом (100 мг/кг) [4], анальгетичну дію — за допомогою методу гарячої пластиини — “hot plate” [8]. Антигіпоксичну дію визначали за часом виживання тварин в обмеженому просторі (об’ємом 125 мл).

Досліджувані речовини вводили мишам внутрішньоочеревинно в дозі, що дорівнювала 1/10  $\text{LD}_{50}$ . Одержані результати зіставляли з аналогічними показниками, встановленими у контрольної групи тварин, яким давали в такому ж об’ємі ізотонічний розчин хлориду натрію. Результати дослідів піддавали статистичній обробці з обчисленням та показника за Стьюдентом [5].

При визначенні гострої токсичності сполуки вводили внутрішньоочеревинно у зростаючих дозах. Спостереження за тваринами проводили протягом двох тижнів. Показники середньосмертельної дози —  $\text{LD}_{50}$  — для сполук II і III виявились близькими за значенням і становили  $642,28 \pm 39,51$  мг/кг та  $725,85 \pm 105,54$  мг/кг відповідно, а для сполуки I цей показник був майже утрічі менший —  $223,50 \pm 28,00$  мг/кг. Таким чином досліджувані препарати можна віднести до помірно токсичних речовин, III клас небезпеки [7].

Вираженість гіпно-седативної дії вивчали за допомогою тестів “відкритого поля” та при комбінованому введенні з гексаналом. Як видно з даних, наведених у табл. 1, сполука II мало змінювала реакції поведінки, виявляючи тенденцію до зниження орієнтаційної та підвищення вертикальної активності, речовина III посилювала вертикальну (на 29,9 %) та дослідну активність (на 60 %), помітно не впливаючи на вертикальну рухливість (зниження на 14,8 %).

На відміну від цього, сполука I зменшувала горизонтальну, вертикальну та дослідну активність на 22,7, 55,0 та 66,7 % відповідно. Отже, за результатами змін у реакціях поведінки можна констатувати чіткий гальмуючий вплив речовини I на центральну нервову систему. Для речовини III переважали ефекти стимуляції центральної нервової системи, а дія речовини II виявилася незначною, але також з тенденцією до активізації вертикальної активності. Цікаво відзначити, що речовини II і III також проявляли подібну токсичність.

Таблиця 1

Вираженість депримуючих ефектів у центральній нервовій системі досліджуваних тварин під впливом сполук I—III

Серія група тварин	Реакція поведінки			Гексеналовий сон тривалість сну, хв	Протисудомна дія тривалість життя, хв
	кількість перетину квадратів	кількість стійок	кількість обстежених нирок		
Контрольна	22,00 ± 3,93	4,60 ± 0,80	0,60 ± 0,26	6,33 ± 0,28	7,41 ± 2,40
Тварини, що одержали речовину I	17,00 ± 2,93	2,07 ± 0,30	0,20 ± 0,18	16,42 ± 2,15	8,30 ± 1,91
% змін	— 22,7	— 55,0*	— 66,7*	+ 159,4*	+ 12,0
Контрольна	27,75 ± 2,25	5,75 ± 0,89	1,50 ± 0,43	59,00 ± 8,38	6,33 ± 0,36
Тварини, що одержали речовину II	27,50 ± 2,25	7,07 ± 0,70	1,30 ± 0,71	49,50 ± 9,63	2,33 ± 0,69
% змін	— 0,9	+ 23,0	— 13,3	— 16,1	— 63,2*
Контрольна	34,50 ± 3,08	7,75 ± 1,39	1,75 ± 0,22	21,38 ± 7,84	6,68 ± 2,23
Тварини, що одержали речовину III	44,80 ± 3,11	6,60 ± 1,28	2,80 ± 0,20	21,00 ± 3,36	2,92 ± 1,12
% змін	+ 29,9*	— 14,8	+ 60,0*	— 1,8	— 56,3*

\* Р < 0,05; — — зниження, + — зростання величини порівняно з контролем.

Дані тесту “гексеналового сну” підтвердили результати, одержані методом “відкритого поля”. Сполука I збільшувала тривалість сну на 159 %, проявляючи чіткий депримуючий ефект. Речовини II і III або не впливали (III), або трохи скорочували (II) тривалість дії наркозу. В тесті коразолових судом підтвердилає ця спрямованість нейротропної дії. Сполуки II і III виявили чіткий проконвульсантний ефект, зменшуючи тривалість життя тварин, які одержали судомну дозу коразолу, на 63,2 та 56,3 %. На відміну від цих сполук, речовина I не впливала істотно на динаміку коразолових судом.

Подальші дослідження нових препаратів, а саме їх здатності до розвитку анальгезії, показали, що сполуки II і III майже не впливали на болючу чутливість (III) або трохи посилювали її (II), на відміну від сполуки I, яка через 30 хв після введення викликала чітке збільшення порогу болювої реакції на 43,7 %. На стійкість до гіпоксії жодна з досліджуваних речовин помітно не впливала (табл. 2).

Таким чином, у вивчених нами нових похідних ундеканової кислоти можна відзначити наявність нейротропної активності, причому спрямованість цієї дії неоднотипна: у сполуки I переважає гальмівний ефект, а у сполуки II і III – стимулюючий. Слід відзначити, що обидві речовини проявляли також подібну токсичність.

Одержані результати дозволяють виявити елементи залежності дії від структури речовини. Серед синтезованих сполук виражену транквілізуючу дію, а та-

Таблиця 2

Вплив сполук I—III на поріг болю та стійкість до гіпоксії

Серія група тварин	Аналігетична дія (поріг термічного подразнення)			Антагіпоксична активність тривалість життя, хв	
	латентний період, с				
	вихідний фон	час після введення, хв			
		30 хв	60 хв		
Контрольна	16,60 ± 2,17	17,40 ± 0,90	16,80 ± 0,90	12,40 ± 1,04	
Тварини, що одержали речовину I	16,40 ± 1,45	25,00 ± 2,62	18,10 ± 0,85	12,80 ± 0,76	
% змін	— 1,2	+ 43,7*	+ 7,7	+ 3,2	
Контрольна	18,60 ± 1,88	19,40 ± 0,45	19,40 ± 1,04	19,50 ± 1,07	
Тварини, що одержали речовину II	15,20 ± 0,62	15,00 ± 1,23	16,00 ± 2,18	20,00 ± 1,43	
% змін	— 18,3	— 22,7	— 17,5	+ 2,6	
Контрольна	8,80 ± 1,17	8,60 ± 1,18	8,20 ± 1,10	7,75 ± 1,50	
Тварини, що одержали речовину III	8,40 ± 0,60	7,40 ± 0,67	8,40 ± 0,92	8,25 ± 1,80	
% змін	— 4,5	— 14,0	+ 2,4	+ 6,5	

\* Умовні позначення аналогічні наведеним у табл. 1.

кож нетривалий анальгетичний ефект мало амідне похідне. Заміна диметиламідної групи на складноефірну супроводжується зміною фармакологічного ефекту, який по відношенню до ряду показників (синергізм з гексеналом, протисудомна активність) набуває протилежного характеру.

Збільшення радикала у складноефірному фрагменті не викликало значних змін у властивостях сполук, проявляючи тенденцію до посилення горизонтальної та дослідної активності в тесті “відкритого поля”.

## Експериментальна частина

**Гідрохлорид N,N-диметиламіду-10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти (І).** В розчин 3,12 г (0,01 моль) N,N-диметиламіду 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти ( $V_A$ ) у 50 мл абсолютноого дієтилового ефіру при перемішуванні та температурі 0—5 °C пропускали газоподібний хлороводень до слабокислої реакції. Осад, що випадав, відфільтровували, кристалізували з діоксану. Вихід 2,76 г (79 %); т.топл. 129—130 °C.

Знайдено, %: С 62,17, Н 10,90.  $C_{18}H_{37}ClN_2O_2$ .

Вираховано, %: С 61,98, Н 10,62.

**Гідрохлорид метилового ефіру 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти (ІІ)** синтезовано за вищеприведеною методикою з 2,39 г (0,008 моль) метилового ефіру 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти ( $V_B$ ) та хлороводню. Вихід 1,83 г (68 %); т. топл. 104—105 °C (діоксан).

Знайдено, %: С 61,21, Н 10,06.  $C_{17}H_{34}ClNO_3$ .

Вираховано, %: С 60,80, Н 10,13.

**Гідрохлорид етилового ефіру 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти (ІІІ)** одержано з 3,13 г (0,01 моль) етилового ефіру 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти ( $V_B$ ) та хлороводню. Вихід 2,45 г (70 %); т. топл. 105—106 °C (діоксан).

Знайдено, %: С 61,73, Н 10,54.  $C_{18}H_{36}ClNO_3$ .

Вираховано, %: С 61,80, Н 10,30.

## Висновки

1. Встановлено, що гідрохлориди метилового та етилового ефірів 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти мають певний стимулюючий вплив на центральну нервову систему, здійснюючи виражену проконвульсантну дію та проявляючи тенденцію до послаблення гальмівного ефекту гексеналу та гіпоальгезії.

2. Гідрохлорид N,N-диметиламіду 10-гідрокси-11-піперидиноундеканової кислоти проявляє чіткий седативний ефект, редукуючи вертикальну та дослідну активність та посилюючи ефект гексеналу. Має анальгетичну дію.

1. Абуладзе Г.В. // Изв. АН ГССР. Сер. биол. — 1983. — Т. 9, № 3. — С. 156—165.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Л. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведению. — М.: Выш. шк., 1991. — С. 119—122, 175—188.
3. Глушко Л.П., Петухова Е.И., Клебанский Е.О. // Журн. орг. химии. — 1997. — Т. 33, Вып. 10. — С. 1527—1531.
4. Мамчур В.И., Опрышко В.И. // Вестн. пробл. соврем. медицины. — Х., 1995. — С. 17—20.
5. Минцер О.П., Угаров Ю.Н. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вищ. шк., 1982. — С. 47—50.
6. Прозоровский В.Б. // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 25, № 1. — С. 115—119.
7. Профилактическая токсикология / Под ред. Н.Ф. Измерова. — М., 1984. — Т. II, Ч. I. — С. 9.
8. Rodgers R.J., Randall J., Pittock F. // Neuopharmacology. — 1985. — № 24. — Р. 333—336.

Надійшла до редакції 21.01.99.

**СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ ЭФИРОВ  
И N,N-ДИМЕТИЛАМИДА 10-ГИДРОКСИ-11-ПИПЕРИДИНОУНДЕКАНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Синтезированы гидрохлориды N,N-диметиламида, метилового и этилового эфиров 10-гидрокси-11-пиперидиноундекановой кислоты и изучены их биологические свойства. Установлено, что гидрохлорид N,N-диметиламида 10-гидрокси-11-пиперидиноундекановой кислоты обладает выраженным седативным и умеренным анальгетическим действием, а гидрохлориды эфиров 10-гидрокси-11-пиперидиноундекановой кислоты проявляют проконвульсантное действие.

*O.T.Zlenko, L.P.Glushko, O.I.Retukhova*

**SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF HYDROCHLORIDS OF ESTERS  
AND N,N-DIMETHYLAMIDE 10-HYDROXY-11-PIPERIDINOUNDECANOIC ACID**

**SUMMARY**

Hydrochlorids of N,N-dimethylamide 10-hydroxy-11-piperidinoun-decanoic acid, methyl and ethyl 10-hydroxy-11-piperidinoundecanoate have been synthesized and their biological properties have been studied. It is found that hydrochlorid of N,N-dimethylamide 10-hydroxy-11-piperidinoun-decanoic acid posses pronounced sedative and moderate analgetic effects, and hydrochlorids of esters show proconvulsive effect.

УДК 542.596:547.583.1:005

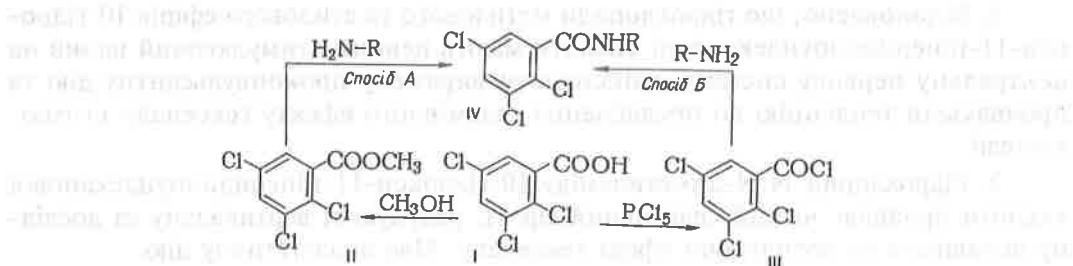
*С.Г.Ісаєв, канд. фармац. наук, доц.*

**СИНТЕЗ, БУДОВА АМІДІВ 2,3,5-ТРИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ,  
ВИВЧЕННЯ ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**

*Національна фармацевтична академія України*

Пошук нових нестереоїдних протизапальних засобів та ненаркотичних анальгетиків залишається актуальним. У цьому відношенні велику увагу дослідників привертають похідні орто-галогенбензойної кислоти [1–4].

У продовження досліджень у цьому напрямку було здійснено синтез нових амідів 2,3,5-трихлорбензойної кислоти за нижченаведеною схемою



Алкіламіди 2,3,5-трихлорбензойної кислоти IV одержано внаслідок взаємодії метилового ефіру кислоти II з амінами. Синтез амідів IV також здійснено за удосконаленою методикою, яка полягає у взаємодії 2,3,5-трихлорбензойної кислоти I з фосфору V-хлоридом без розчинника з наступним амінуванням алкіламінами в одну стадію, вихід яких досягає 92 % (табл. 1).

Аміди 2,3,5-трихлорбензойної кислоти IV — це кристалічні речовини, добре розчинні в ацетоні, діоксані, спирті, ДМФА.

Будову одержаних сполук підтверджено даними фізико-хімічних досліджень: елементним аналізом, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектрів, зустрічним синтезом, а індивідуальність — за допомогою тонкошарової хроматографії (табл. 1, 2).

Таблиця 1  
Аміди 2,3,5-трихлорбензойної кислоти

Сполука	R	Вихід, % (способ А/Б)	Т.топл., °C	Знайдено, %	Емпірична формула	Вираховано, %	Rf**	
							1	2
IV а	H	80/92	136–138	N 6,25 C 37,48	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> NO	N 6,24 C 37,45	0,45	0,58
IV б	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -H	72/85	116–119	N 5,24 C 45,00	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO	N 5,25 C 45,06	0,32	0,83
IV в	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	69/86	88–92	N 5,22 C 40,28	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	N 5,22 C 40,26	0,40	0,86
IV г	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -H	56/78	125–128	N 4,98 C 47,19	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> NO	N 4,99 C 47,09	0,41	0,46
IV д	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -H	60/75	140–143	N 4,55 C 50,63	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> NO	N 4,54 C 50,59	0,45	0,74
IV е	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	66/79	126–127	N 4,55 C 53,57	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO	N 4,45 C 53,45	0,41	0,83
IV ж	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -п-COOH	63/69	134–136	N 4,00 C 50,31	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	N 3,91 C 50,24	0,36	0,50

\* Кристалізують з водного етанолу.

\*\* Rf визначали на пластинках "Силуфол UV-254" в системах: 1. Ацетон — гексан (1:3);  
2. Ацетон — хлороформ — гексан (1:1:1).

Таблиця 2

IЧ- та УФ-спектральні характеристики амідів 2,3,5-трихлорбензойної кислоти

Сполука	IЧ-спектри, см <sup>-1</sup>						УФ-спектри в етанолі	
	vNH, NH <sub>2</sub>	vC = O	vC = C	δNH	vCN	vC—Cl	λ <sub>макс.</sub> , нм	lgε
IV а	3312 3262	1716	1564	1520	1296	650	284	3,55
IV б	3300	1720	1584	1515	1300	718	274	3,36
IV в	3260	1645	1560	1538	1270	670	—	—
IV г	3220	1610	1560	1520	1265	660	—	—
IV д	3285	1715	1570	1550	1280	635	—	—
IV е	3240	1645	1550	1535	1290	670	284	2,98
IV ж	3270	1715	1570	1550	1270	690	—	—

Таблиця 3

Біологічні властивості амідів 2,3,5-трихлорбензойної кислоти

Сполука	Протизапальна активність, %	DL <sub>50</sub> , мг/кг, внутрішньошлунково	Антимікробна активність, мкг/мл			
			види мікроорганізмів			
			1	2	3	4
IV а	17,3±0,34	—	31,2	31,2	62,5	125
IV б	0	—	62,5	125	62,5	125
IV в	20,9±1,12	2000	31,2	62,5	62,5	125
IV г	10,1±0,33	—	125	125	125	125
IV д	7,7±0,20	—	125	125	125	125
IV е	32,1±2,02	2500	62,5	62,5	125	125
IV ж	27,3±0,18	2500	125	62,5	125	125
Вольтарен	35,9	364	—	—	—	—
Етакридину лактат	—	21	31,2	15,6	31,2	62,5

Примітка. 1 — стафілокок, шт. ATCC 25923; 2 — сінна паличка, шт. ATCC 7241; 3 — кишкова паличка, шт. ATCC 25922; 4 — синьогнійна паличка, шт. ATCC 27853.

IЧ-спектри синтезованих сполук мають такі смуги вбрання валентних коливань: 3312–3220 см<sup>-1</sup> (vNH), 1720–1610 см<sup>-1</sup> (vC=O), 1584–1560 см<sup>-1</sup> (vC=C), 1300–1270 см<sup>-1</sup> (vCN), 718–635 см<sup>-1</sup> (vC—Cl). Деформаційні коливання NH-групи спостерігаються в інтервалі 1550–1515 см<sup>-1</sup> (δNH).

Графічний аналіз УФ-спектрів в етанолі підтверджує, що головним хромофором наведених речовин IV є ароматична система.

В ПМР-спектрі аміду 2,3,5-трихлорбензойної кислоти IVa виявлено сигнали протонів м.ч.: NH<sub>2</sub> (8,05), 4-H (7,52), 6-H (7,85).

Вивчення протизапальної активності досліджуваних сполук у дозі 10 мг/кг проводили на білих миших на моделі карагенінового набряку. Як еталонний препарат було використано вольтарен. Аналіз одержаних даних (табл. 3) показав, що для амідів 2,3,5-трихлорбензойної кислоти характерна виражена протизапальна дія. Найбільшу активність виявили сполуки IVb, IVe, IVж, при токсичності понад 2000–2500 мг/кг.

Усі синтезовані речовини затримують ріст мікроорганізмів в концентрації 31,2–125 мкг/мл (табл. 3).

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі "Specord" М 80 в таблетках калю броміду (концентрація 1 %). УФ-спектри — на приладі СФ-46 в етанолі ( $C=1 \cdot 10^{-6} — 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л). Елементний аналіз сполук було проведено на аналізаторі моделі "Hewlett-Parkard" (США). ПМР-спектр сполуки IVa знімали на приладі "Tesla BS 447".

**Спосіб А. Амід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти (IVa).** До розчину 2,39 г (0,01 моля) метилового ефіру 2,3,5-трихлорбензойної кислоти в 10 мл метанолу додають 0,8 мл (0,01 моля) 25 % розчину аміаку. Суміш нагрівають до розчинення, залишають на 5 год, а потім виливають у воду. Осад відфільтровують, кристалізують. Вихід: 1,79 г (80 %).

Аналогічно одержують сполуки IVб–ж.

**Спосіб Б. 2,25 г (0,01 моля) 2,3,5-трихлорбензойної кислоти.** 3,12 г (0,015 моля) фосфору V-хлориду кип'ятять протягом 15 хв. Потім реакційну масу змішують з 0,8 мл 25 % розчином аміаку. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Вихід: 2,06 г (92 %).

Аналогічно одержують сполуки IVб–ж.

### Висновки

1. З метою пошуку біологічно активних сполук проведено синтез амідів 2,3,5-трихлорбензойної кислоти. Будову синтезованих сполук доведено фізико-хімічними методами.

2. Встановлено, що одержані речовини проявляють виражену протизапальну дію та помірну протимікробну активність при токсичності понад 2000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні.

1. Дроговоз С.М., Сарбаш Т.Ф., Ісаєв С.Г. // Хим.-фармац. журн.— 1989. — № 8. — С. 976–978.
2. Ісаєв С.Г., Шульга І.С., Дроговоз С.М. та ін. // Фармац. журн. — 1987. — № 2. — С. 71–72.
3. Ісаєв С.Г., Жиляєва Г.М., Дроговоз С.М. та ін. // Там же. — 1994. — № 4. — С. 54–56.
4. Карпенко О.Я., Шаповал О.М. // Фармаком. — 1996. — № 5. — С. 37–39.

Надійшла до редакції 15.07.99.

**С.Г.Ісаєв**

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ АМИДОВ 2,3,5-ТРИХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ,  
ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

Осуществлен синтез амидов 2,3,5-трихлорбензойной кислоты. Приведены физико-химические характеристики полученных соединений и изучена их противовоспалительная, антимикробная активность и острая токсичность.

SYNTHESIS AND COMPOSITION OF AMIDES OF 2,3,5-TRICHLORBENZOIC ACID, STUDY OF THEIR CHEMICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS

SUMMARY

Synthesis of Amides of 2,3,5-trichlorbenzoic acid was done to find biologically active substances. The composition of synthesized compounds was determined by physico-chemical methods.

It was found out that the obtained substances showed radical antiphlogistic activity with moderate antimicrobial effect if the intoxication level is over 2000 mg/kg and these substances are introduced intrastomachally.

УДК 543.8:651.451

I. Й. КУЗЬМЕНКО, д-р фармац. наук, I. П. ЛЕСИК

**КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТА ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАМФОРИ  
У ПРЕПАРАТАХ "СПІРТ КАМФОРНИЙ" ТА "ОЛІЯ КАМФОРНА 10 %"  
ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДОМ ГАЗОРІДИННОЇ  
ХРОМАТОГРАФІЇ З МАС-ДЕТЕКТУВАННЯМ**

*Інститут фармакології та токсикології АМН України,  
Державний фармакологічний центр МОЗ України*

Камфору використовують для виготовлення загальновідомих лікарських засобів, у т.ч. і препаратів для зовнішнього застосування [9].

Згідно з нормативно-технічною документацією кількісне визначення камфори у субстанції (ТФС 42-1004-80) проводять методом газо-рідинної хроматографії [1], у той час як у лікарській формі "Спирт камфорний" (ФС 42-2264-84) — методом УФ-спектроскопії [11], а у препараті "Олія камфорна 10 % для зовнішнього застосування" (ФС 42-822-73) — гравіметричним методом [12], відганяючи камфору нагріванням наважки препарату на водяному огрівнику до зникнення запаху камфори.

В літературі є дані щодо визначення камфори в лікарських формах різними методами [3, 7, 8, 14]. Найчастіше з цією метою використовують метод газорідинної хроматографії з використанням набивних колонок та полуменево-іонізаційного детектора [2, 5, 6, 10, 15, 16, 18, 19, 20].

Беручи до уваги досягнення в області газо-рідинної хроматографії, доцільно є розробка нових методів визначення та надійної ідентифікації компонентів суміші з використанням хромато-мас-спектрометрії. З виникненням цього напрямку були зроблені спроби кількісного визначення та ідентифікації ефірних олій з використанням набивної колонки з 5 % CarboWax 20M на Хроматоні (60—80 меш) і мас-детектора [17].

Аналізуючи дані літератури, варто відмітити, що розвиток капілярної газо-рідинної хроматографії з мас-детектуванням відкриває нові можливості. Комерційні капілярні колонки зі зшитими фазами дозволяють звести нанівець шуми мас-детектора, спричинені деструкцією та винисенням нерухомої фази, що дозволяє знизити межу детектування до пікограм і нижче. Крім того, розділення на таких колонках можна провести значно швидше й ефективніше, ніж на набивних, що підвищує експресність та правильність визначення.

Стрімкий розвиток інструментальних методів аналізу органічних речовин відкриває нові можливості контролю якості лікарських препаратів та ідентифікації складових компонентів. Використання для вирішення цих проблем газо-рідинної хроматографії з мас-детектуванням дозволяє не тільки з високою точністю виз-

начати компоненти лікарської форми, але і встановлювати їх структуру, що неможливо при застосуванні інших відомих детекторів для газової хроматографії. Ідентифікацію компонентів проводять, порівнюючи мас-спектри складових з бібліотекою мас-спектрів. Процедура порівняння виконується за допомогою ЕОМ. Використання мас-спектрів для ідентифікації компонентів зразка пов'язують з високою їх специфічністю порівняно з УФ-спектрами [4, 13].

Таким чином, розглянувши методику, описану в роботі [2], стає зрозумілим, що мас-спектральна ідентифікація буде більш надійною та швидкою. Крім того, кількісне визначення камфори за методом нормування з використанням мас-детектора буде надійнішим, бо чутливість його в режимі повного сканування однакова для всіх компонентів суміші, оскільки реєструється повний іонний сигнал. Полуменево-іонізаційний детектор у цьому випадку має певні недоліки, усунення яких потребує додаткового часу і точного складу досліджуваної суміші.

Ми поставили собі за мету розробити метод кількісного визначення камфори у препаратах "Спирт камфорний", "Олія камфорна 10 % для зовнішнього застосування", провести порівняльне кількісне визначення камфори в субстанції за методом нормування на капілярній колонці з використанням мас-детектора і вивчити можливість проведення хромато-мас-спектральної перевірки на відповідність щодо основного діючого компонента — камфори.

### Експериментальна частина

Визначення проводили на газовому хроматографі (Perkin Elmer, США) з мас-селективним детектором "Q-Mass", оснащеним бібліотекою мас-спектрів NIST. Як стандарт використовували камфору, що відповідала вимогам ТФС 42-1004-80 і результатам наших досліджень.

Кількісне визначення камфори в субстанції проводили за методом нормування, а в лікарських формах — за методом внутрішнього стандарту, як внутрішній стандарт використовували спирт дециловий (ТУ 6-09-1514-75), розраховуючи відношення площині піка камфори до площині піка спирту децилового.

#### Умови хроматографування:

- колонка — RTX — 35 (35 % поліфенілсилоксану і 65 % полідиметилсилоксану), розміром 3000 x 0,032 см,
- початкова температура колонки — 80 °C,
- швидкість програмування температури колонки — 10 °C/хв,
- температура інжектора — 250 °C,
- температура транспортної лінії — 220 °C,
- швидкість газу-носія (гелій) — 1 мл/хв,
- інжекційний режим — Split,
- об'єм дозування — 0,5 мкл,
- режим реєстрації хроматограм — Full Scan.

Час утримування для камфори становить 7,28 хв, а для спирту децилового — 8,12 хв.

Помилка визначення камфори — 2,73 %.

*Приготування стандартних розчинів.* Для приготування розчину спирту децилового (внутрішній стандарт) 0,5 г (точна наважка) спирту децилового вносили в мірну колбу місткістю 25 мл, доводили об'єм розчину спиртом метиловим до мітки і перемішували.

Розчин стандартного зразка (С3) камфори готували в такій послідовності: 0,5 г (точна наважка) камфори вміщували в мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняли в 15 мл спирту метилового, доводили об'єм розчину спиртом метиловим до мітки і перемішували. 5 мл отриманого розчину та 5 мл розчину внутрішнього стандарту вміщували в мірну колбу на 25 мл, об'єм розчину доводили спиртом метиловим до мітки і перемішували.

*Визначення вмісту камфори в субстанції за методом нормування.* 0,1 г (точна наважка) субстанції вміщували в мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняли в 15 мл спирту метилового, об'єм розчину доводили спиртом метиловим до мітки і переміщували. Отриманий розчин хроматографували в наведених вище умовах. Вміст камфори (A, %) розраховували за формулою

$$A = \frac{S_{\text{камфори}} \cdot 100}{\Sigma S_{\text{піка}}},$$

де  $S_{\text{камфори}}$  — середнє значення площин піка камфори, розраховане з хроматограми досліджуваного розчину;

$\Sigma S_{\text{піка}}$  — середнє значення суми площин усіх піків, зареєстрованих на хроматограмах досліджуваного розчину.

Результати визначення наведено в табл. 1. Хроматограма, отримана при хроматографуванні досліджуваного розчину зразка субстанції, зображена на рис. 1.

*Визначення камфори у препараті "Спирт камфорний".* Для приготування розчинів для хроматографування зразок препарату об'ємом 1 мл вносили в мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 5 мл розчину внутрішнього стандарту, об'єм розчину доводили спиртом метиловим до мітки і переміщували.

Вміст камфори ( $X$ , г) в 1 мл препарату розраховували за формулою

$$X = \frac{B_1 \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 5 A}{B_0 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{B_1 \cdot m_0 \cdot A}{B_0 \cdot 500},$$

де  $B_1$  — середнє значення відношень площин піків камфори до площин піків внутрішнього стандарту, розраховане з хроматограм розчину зразка;

$B_0$  — середнє значення відношень площин піків камфори до площин піків внутрішнього стандарту, розраховане з хроматограм розчину СЗ камфори;

$A$  — вміст камфори у стандартному зразку, %;

$m_0$  — маса наважки СЗ камфори, г.

Результати визначення наведено в табл. 2.

*Визначення камфори у препараті "Олія камфорна 10 % для зовнішнього застосування".* Зразок препарату об'ємом 1 мл вміщували в мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 5 мл розчину спирту дечилового (внутрішній стандарт), 15 мл спирту метилового й інтенсивно струшували протягом 15–20 хв, доводили об'єм розчину спиртом метиловим до мітки і переміщували. Отриману емульсію відстоювали протягом 30 хв. Верхній шар фільтрували через паперовий фільтр "синя смужка", відкидаючи перших 5 мл фільтрату. Фільтрат використовували для хроматографування.

Таблиця 1

*Результати газохроматографічного визначення камфори в субстанції за методом нормування з застосуванням мас-детектора на капілярній колонці RTX-35*

Назва зразка	Вміст камфори, %
Камфора синтетична	98,78±0,08
Серія 11336 (Експериментальний завод медпрепаратів ІБХ НАНУ)	

Таблиця 2

*Результати газохроматографічного визначення камфори в препаратах "Спирт камфорний" та "Олія камфорна 10 % для зовнішнього застосування" ( $n = 5$ )*

Назва препарату	Знайдено камфори, г/мл препарату
Спирт камфорний	0,0984±0,0004
Олія камфорна 10 % для зовнішнього застосування	0,0992±0,0007

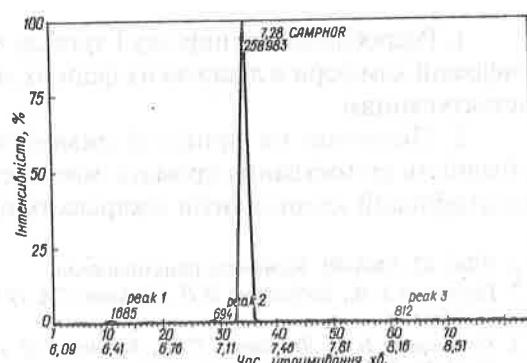


Рис. 1. Хроматограма, отримана при хроматографуванні досліджуваного розчину зразка субстанції при кількісному визначенні камфори за методом нормування

Вміст камфори розраховували так само, як і у випадку зі спиртом камфорним. Результати аналізу наведено у табл. 2. Хроматограми, отримані при хроматографуванні досліджуваних розчинів препаратів, подано на рис. 2, 3.

Порівняння мас-спектрів отриманих при хроматографуванні розчинів досліджуваних препаратів з бібліотечними (рис. 4) показало, що компонент з часом утримування 7,28 хв на хроматограмах з 81 % вірогідністю відповідає камфорі.

Ураховуючи, що час утримування камфори на хроматограмах розчину СЗ та досліджуваних розчинів препаратів збігається, можна твердити, що пік з часом утримування 7,28 хв відповідає камфорі.

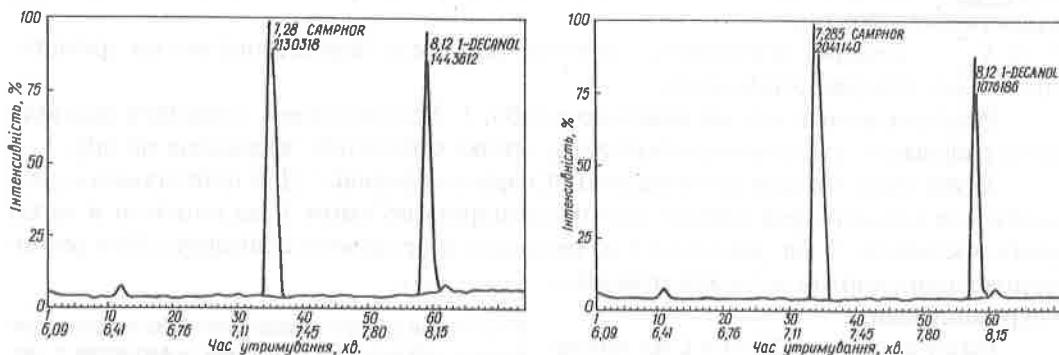


Рис. 2. Хроматограма, отримана при хроматографуванні досліджуваного розчину препарату "Спирт камфорний"

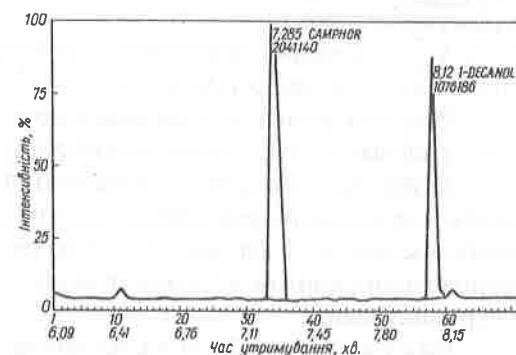


Рис. 3. Хроматограма, отримана при хроматографуванні досліджуваного розчину препарату "Олія камфорна 10 % для зовнішнього застосування"

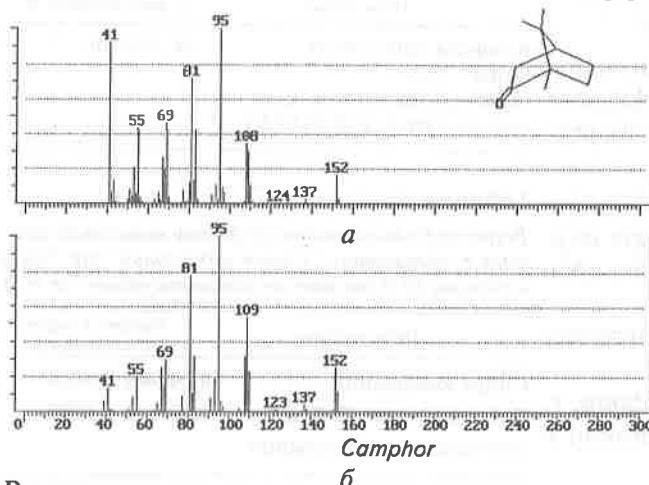


Рис. 4. Мас-спектри камфори:  
а — бібліотечний, б — досліджуваний

## Висновки

1. Розроблено специфічну і чутливу методику кількісного визначення та ідентифікації камфори в лікарських формах методом газорідинної хроматографії з мас-детектуванням.

2. Показано на прикладі визначення камфори в лікарських формах необхідність застосування хромато-мас-спектральних даних для швидкої та надійної ідентифікації компонентів лікарських препаратів.

1. ВФС 42-1004-80. Камфора рацемическая.
2. Гармашов В.И., Бабундина Н.П., Рудаков Г.А. // Гидролиз. и лесохим. пром-сть. — 1982. — № 1. — С. 14—15.
3. Димитрова Б.А., Дреновски С.Н., Велинов Г.Д. // А.с. 29098, НРБ. МКИ G 01 № 31/08. — Заявл. 29.05.79, № 4375; Опубл. 25.09.80.
4. Карасек Ф., Клемент Р. Введение в хромато-мас-спектрометрию. — М., 1993.
5. Кример М.З., Кальян Ю.Б., Спектор В.И. и др. // Изв. АН МССР. — 1983. — № 5. — С. 63—65.
6. Кример М.З., Спектор В.И., Кальян Ю.Б. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1981. — № 9. — С. 113—116.

7. Марек Э.М. // Хим.-фармац. журн. — 1978. — Т. 12, № 11. — С. 132—135.
8. Машевская М.С., Савельева Г.И., Яковлева Л.Ф. и др. // Ас. 1231442, ССР. МКИ G01 № 21/78. — Заявл. 10.04.84, № 3724147/ 23 — 04; Опубл. в 1986, Бюл. № 18.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — М., 1993. — Т. 1. — С. 151.
10. Погодина Л.И., Зенько И.В., Перцовский А.Л. // Материалы III съезда фармацевтов БССР. — Минск, 1977. — С. 140—143.
11. ФС 42-2264-84. Спирт камфорный.
12. ФС 42-822-73. Масло камфорное 10 % для наружного применения.
13. Хмельницкий Р.А., Бродский Е.С. Хромато-мас-спектрометрия. — М., 1984.
14. Glish G.L. Cooks R.G. // Anal. Chim. acta. — 1980. — Vol. 119, № 1. — P. 145—148.
15. Krzek Jan // Acta pol. Pharm. — 1986 — Vol. 43, № 3. — S. 250 — 255, РЖХ 8 О 287 1987.
16. Morishita M., Katayangi M., Yajima T. // Бунсэки кагаку. — 1986. — Vol. 35, № 3. P. 193—197, Японія, РЖХ 16 Г 281 1986.
17. Pecorari P., Melegari M., Vampa G. et al. // Boll. Chim. farm. — 1980. — Vol. 119, № 10. — P. 584—590.
18. Sagara K., Maruta T., Suto K. et al. // Иякухин кэнкю. — 1990. — Vol. 21, № 1. — P. 95—100, РЖХ 14 Г 321 1990.
19. Sugrue Margaret, Brennan J.J. // Anal. Proc. — 1987. — Vol. 24, № 6. — P. 191—192, РЖХ 21 О 333 1987.
20. Tan Henry S.I., Kemper Patricia A., Padron Petra E. // J. Chromatog. — 1982. — Vol. 238, № 1. — P. 241—246.

Надійшла до редакції 02.04.99.

*И.И.Кузьменко, И.П.Лесик*

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ КАМФОРЫ В ПРЕПАРАТАХ “СПИРТ КАМФОРНЫЙ” И “МАСЛО КАМФОРНОЕ 10 %” ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАС-ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Разработана методика идентификации и количественного определения камфоры в лекарственных формах методом газожидкостной хроматографии с мас-детектированием. Использование капиллярной колонки RTX-35 и библиотеки мас-спектров NIST позволяет быстро идентифицировать и количественно определить камфору в исследуемых объектах.

*I.I.Kuzmenko, I.P.Lecik*

## QUANTATIVE DETERMINATION AND IDENTIFICATION OF CAMPHOR IN DRUGS, SUCH AS “CAMPHOR SPIRIT” AND “CAMPHOR OIL” BY METHOD OF GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS-DETECTION

### SUMMARY

Created technique of identification and quantitative determination of camphor in drugs by method of gas-liquid chromatography with mass-detection. Used capillary column RTX-35 and library of mass-spectra NIST for quickly determination and identification of camphor in samples.

УДК 340.67:/615.212.7:547.943

**А.Ф.ФАРТУШНИЙ, канд. фармац. наук, В.В.ШЕВЧЕНКО, канд. мед. наук, доц.,  
О.П.СУХІН, засл. лікар України, С.Л.РУСЬКИХ, судмедексперт,  
Е.Б.МУЖАНОВСЬКИЙ, судмедексперт, Є.А.ФАРТУШНА, лікар-інтерн**

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ ДЕЯКИХ ФЕНІЛАЛКІЛАМІНІВ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ ТА БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

*Бюро судово-медицинської експертизи УОЗ Донецької облдержадміністрації,  
Донецький державний медичний університет ім. М.Горького*

Фенілалкіламіни застосовуються в медицині головним чином як засоби, що стимулюють центральну нервову систему. Деякі з них використовуються спортсменами як допінг. Наркомани і токсикомани вживають їх для того, щоб вик-

ликати стан ейфорії. Передозування та систематичне вживання фенілалкіlamінів можуть призвести до летальних наслідків.

До групи фенілалкіlamінів входять амфетаміни, ефедрин, ефедрон, цефедрин, адреналін, фенілпропаноламін тощо, з яких найпоширенішими є амфетаміни. В Україну ці речовини надходять з-за кордону, причому таблетки мають спеціальне маркування: зображення корони, пташки, автомобіля, голови індіця, гнома, символічне зображення долара (\$), надписи — АДАМ, Eve, Love та ін.

Група амфетамінів налічує понад 30 назв, серед них найбільш розповсюжені мескалін (3,4,5-триметоксифенетиламін); метамфетамін (первігин); тенамфетамін (МДА, love drugs); 3,4-метилендіоксіамфетамін (МДМА, екстазі); 3,4-метилендіоксіетиламфетамін (МДЕА, Ева); 2,5-диметокси-4-бромамфетамін (DOB); 2,5-диметокси-4-метиламфетамін (DOM, СТП); 2,5-диметокси-4-хлорамфетамін (DOХ) тощо.

До складу цих таблеток можуть також входити героїн, фентермін, флуунітрапезам, кофеїн, аспірін, парацетамол, альфаметилбензиламін, ефедрин, хінін, ізо-сафрол, лідокаїн, тестостерон та хлорамfenікол.

Іноді використовуються кустарно виготовлені засоби з ефедрину, солютану, теофедрину, флюколду, бронхолітину та ін. Кінцевий продукт у таких випадках, як правило, містить токсичні домішки, які значною мірою підвищують небезпеку розвитку смертельних інтоксикацій.

Ефедрин, цефедрин, адреналін та фенілпропаноламін є фармацевтичними препаратами, які у вигляді різного роду лікарських форм використовуються при лікуванні тих або інших захворювань. Наркомани і токсикомани застосовують ці речовини замість амфетамінів. Передозування зазначених речовин також може призводити до отруєнь.

Усі без винятку фенілалкіlamіни є кардіо- нейро- гепато- і нефротоксичними отрутами. Тривале їх вживання призводить до порушень серцевої діяльності та кровообігу, до підвищення агресивності аж до психозів, а також до ураження ЦНС, печінки та нирок. Максимально виражений кардіотоксичний ефект. Дози фенілалкіlamінів, що спричиняють ейфорію, можуть викликати зупинку серця з наступною смертю. Діагностика таких випадків утруднена тим, що смерть настає раптово на фоні загального благополуччя. Які-небудь дані щодо анамнезу, як правило, відсутні, тому що вживання наркотиків приходиться як наркоманом, так і його родичами. Секційна картина не характерна, отже, результати лабораторних, а саме хіміко-токсикологічних, досліджень набувають великого значення. Неважаючи на це, хіміко-токсикологічні методи дослідження фенілалкіlamінів розроблені недостатньо.

Опубліковані в літературі [1—6] методики розраховані на ідентифікацію окремих фенілалкіlamінів, у ряді випадків вони неспецифічні, недостатньо чутливі або потребують наявності дорого обладнання. Все вищезазначене спонукало нас розробити більш досконалі і разом з тим більш доступні для використання на практиці методи виділення та ідентифікації деяких фенілалкіlamінів у фармацевтичних препаратах і біологічному матеріалі.

## Експериментальна частина

Досліджувались аптечні препарати ефедрину (розчини, таблетки та ампули), цефедрину (таблетки), адреналіну (ампули), фенілпропаноламіну (розчини), а також ефедрон і метамфетамін. Дві останні речовини отримували синтетичним шляхом в умовах лабораторії: ефедрон — шляхом окиснення ефедрину перманганатом калію в оцтовокислому середовищі, метамфетамін — шляхом відновлення ефедрину йодом в солянокислому середовищі.

Виділення речовин з фармацевтичних препаратів (таблеток, ампульних розчинів, розчинів солютану та бронхолітину), а також модельні досліди з додаванням фенілалкіlamінів до внутрішніх органів проводили згідно з розробленою нами

раніше методикою [4]. Отримані витяжки досліджували за допомогою хромогенних методів та методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

## ХРОМОГЕННІ МЕТОДИ

1. На пластиці “Сорбфіл” випарювали краплю витяжки. До залишку додавали краплю реактиву Драгендорфа—Мунье. Поява жовтих або оранжевих плям вказувала на наявність алкалоїдів та алкалоїдоподібних речовин, у т.ч. і фенілкіламінів. Реакція має негативне значення.

2. На пластиці “Силуфол” випарювали краплю витяжки. До залишку додавали краплю 1,5 % розчину нінгідрину в ацетоні. Пластиці нагрівали кілька хвилин при 80 °C. Поява фіолетового або синього забарвлення плями вказувала на наявність ефедрину, ефедрону, цефедрину, фенілпропаноламіну та адреналіну. Мескалін давав жовту пляму. Реакція має негативне значення.

3. 5 крапель витяжки випарювали у порцеляновій чашці. Залишок вміщували з 5—10 краплями 10 % розчину нітрату амонію в концентрованій сірчаній кислоті та нагрівали до виникнення жовтого забарвлення. Після охолодження додавали 2—3 мл концентрованої соляної кислоти і 0,1 г порошку цинку. Через 20 хв суміш фільтрували. Фільтрат охолоджували в морозильній камері холодильника, додавали 0,5 мл суміші 4 % розчинів броміду калію і нітрату натрію і знову вміщували до морозильної камери на 30 хв. До продукту діазотування додавали 1 мл 10 % розчину сечовини, через 15 хв — 0,5 мл 0,1 % спиртового розчину  $\alpha$ -нафтолу і 30 % розчин їдкого натру до pH 9—10 за УіП. За наявності фенілалкіламінів спостерігали червоне або фіолетове забарвлення. Адреналін цієї реакції не дає. Проте її можуть давати інші ароматичні сполуки, що спроможні нітруватися в цих умовах. Для підвищення специфічності реакції забарвлений продукт екстрагували етилацетатом і хроматографували на пластиці “Сорбфіл” або “Силуфол” у системі атанол 96 % — вода (1:1). Після випарювання розчинника пластиці обприскували 25 % розчином сірчаної кислоти. Фенілалкіламіни давали фіолетово-сині плями з різними величинами R<sub>f</sub>: метамфетамін — 0,2 і 0,6, ефедрин — 0,3 і 0,8, цефедрин — 0,5, фенілпропаноламін — 0,6, мескалін — 0,4.

4. До 0,5 мл витяжки додавали краплю 10 % розчину їдкого натру. Суміш нагрівали до початку кипіння. Після охолодження 0,1 мл хлороформного шару випарювали у порцеляновій чашці і додавали 2—3 краплі реактиву Маркі. Метамфетамін давав оранжево-коричневе забарвлення, ефедрин — коричневе, адреналін — синє, мескалін — оранжеве.

5. 5 крапель витяжки випарювали у порцеляновій чашці, додавали 2 краплі аміачного розчину нітрату срібла. Червоне забарвлення спостерігали при дослідженні адреналіну. Інші фенілалкіламіни забарвлення не давали.

6. 5 крапель витяжки випарювали у порцеляновій чашці. Додавали 3 краплі 5 % розчину хлориду паладію. За наявності адреналіну спостерігали оранжеве забарвлення. Інші фенілалкіламіни забарвлення не давали.

7. 3 краплі витяжки випарювали у порцеляновій чашці. Додавали краплю діазотованого о-діанізидину і 2 краплі 10 % розчину їдкого натру. За наявності адреналіну спостерігали оранжево-червоне забарвлення. Інші фенілалкіламіни забарвлення не давали.

8. До порцелянової чашки вносили 2 краплі витяжки, краплю 5 % розчину сірчаної кислоти, 2 краплі 5 % розчину йоду. Через 10 хв додавали 2 мл 0,1 н. розчину тіосульфату натрію. За наявності адреналіну спостерігали червоне забарвлення.

9. 2 краплі витяжки випарювали в порцеляновій чашці. Додавали краплю 5 % розчину хлорного заліза. За наявності адреналіну спостерігали зелене забарвлення.

10. На пластиці “Сорбфіл” наносили краплі витяжок і краплі мітчиків — 1 % спиртових розчинів досліджуваних речовин. Після висихання крапель плас-

тинку хроматографували в системі розчинників (с—1) етанол 96 % — вода (2:1) і проявляли аміачним розчином нітрату срібла. За наявності адреналіну спостерігали чорну пляму з величиною  $Rf$  0,8, за наявності ефедрону — бурі плями з величиною  $Rf$  0,5.

## ХРОМАТОГРАФІЯ В ТОНКОМУ ШАРІ СОРБЕНТУ

На пластинку "Сорбфіл" наносили по 1 краплі витяжок і мітчиків — 1 % спиртових розчинів метамфетаміну, ефедрину, ефедрону, цефедрину, фенілпропаноламіну, адреналіну і мескаліну. Пластинку хроматографували в системі розчинників (с—2) толуол—ацетон—етанол 96 % — 25 % розчин аміаку (45:45:7:3). Довжина шляху фронту розчинників — 8 см. Пластинку висушували та обпрыскували реактивом Маркі. Спостерігалися синьо-зелені або бурі плями досліджуваних речовин з наступними величинами  $Rf$ : метамфетамін — 0,6, ефедрин — 0,08—0,15, ефедрон — 0,55, цефедрин — 0,25, фенілпропаноламін — 0,7, адреналін — 0,4, мескалін — 0,3. Потім пластинку обпрыскували реактивом Драгендорфа—Мунье. Спостерігалися жовті або оранжеві плями з вищезазначеними величинами  $Rf$ . Іншу аналогічну пластинку з нанесеними на неї тими ж самими речовинами хроматографували в системі розчинників (с—3) хлороформ — ацетон — етанол 96 % — 25 % розчин аміаку (20:20:3:1) і проявляли обпрыскуванням 1,5 % розчином нінгідрину в ацетоні з наступним нагріванням протягом 5 хв при 80 °C. Спостерігалися фіолетові плями з наступними величинами  $Rf$ : метамфетамін — 0,4, ефедрин — 0,7, ефедрон — 0,9, цефедрин — 0,6, фенілпропаноламін — 0,8, адреналін — 0,25, мескалін — 0,5.

З результатів дослідження фенілалкіламінів зазначеними вище методами видно, що для кожної речовини характерна та або інша сукупність ознак, притаманна тільки їй. Ця обставина дозволяє достовірно ідентифікувати фенілалкіламіни. Чутливість методики — у межах 0,05 — 0,1 мг % (див. табл.).

## Висновки

1. Розроблено методи виділення та ідентифікації семи похідних фенілалкіламіну при судово-токсикологічних дослідженнях речових доказів.

2. Запропоновані методи дозволяють ідентифікувати деякі фенілалкіламіни в невідомих

Назва речовини	Значення $Rf$ в системах												
	реактив Драгендорфа— Мунье	реактив Маркі	нінгідрин	аміачний розчин	адреналін	ортофеніламідин	хлорид	жод	запах III хлорид	реакція діазотування	1	2	3
Задовільнення колекторових реакцій та значення $Rf$ деяких фенілалкіламінів													
Метамфетамін (3—4)	жовте	оранжево-коричневе	фіолетове	—	—	—	—	—	—	фіолетове	—	0,6	0,4
Ефедрин (5—6)	»	—	»	—	—	—	—	—	—	»	—	0,08—0,15	0,7
Ефедрон (1—5)	оранжеве	коричневе	»	—	—	—	—	—	—	»	0,5	0,55	0,9
Цефедрин (5—6)	»	—	»	—	—	—	—	—	—	»	—	0,25	0,6
Фенілпропаноламін (5—10)	»	—	»	—	—	—	—	—	—	»	—	0,7	0,8
Адреналін (1—2)	блідо-жовте	синє	чорвоне	оранжево-чорвоне	чорвоне	зелене	—	—	—	»	0,8	0,4	0,25
Мескалін (5—10)	жовте	оранжеве	жовте	—	—	—	—	—	—	синє	—	0,3	0,5

Умовні позначення: — — негативна реакція; в дужках наведено межу ідентифікації для всіх реакцій, мкт.

таблетках, ампулах, розчинах та біологічному матеріалі, що може бути корисним у роботі контрольно-аналітичних, криміналістичних, хіміко-токсикологічних та наркологічних лабораторій.

1. Веселовская Н.В., Симонов Е.А., Сорокин В.И. и др. // Суд.-мед. экспертиза. — 1999. — № 4. — С. 23—30.
2. Соломатин Е.М., Николаева Э.Г. // Там же. — 1999. — № 3. — С. 21—22.
3. Фартушний А.Ф., Сухін А.П., Руських С.Л. та ін. // Питання судової медицини та експертної практики. — Донецьк, 1998. — С. 75—78.
4. Фартушний А.Ф., Фартушна Е.А. // Фармац. журн. — 1999. — № 3. — С. 21—22.
5. Casale J.F., Hays P.A., Klein R.F. // J.Forens. Sci. — 1995. — Vol. 40, № 3. — P. 391—401.
6. Clark C.R., De Ruiter J., Noggle F.T. // J.Chromatogr. Sci. — 1996. — Vol. 34. — P. 230—237.

Надійшла до редакції 29.03.2000.

А.Ф.Фартушний, В.В.Шевченко, А.П.Сухін, С.Л.Руських

Э.Б.Мужсановский, Е.А.Фартушная

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ И БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

С учетом запросов практики нами разработана методика идентификации семи наименований наиболее распространенных психотропных веществ группы фенилалкиламинов (метамфетамина, эфедрина, эфедрона, цефедрина, фенилпропаноламина, адреналина и мескалина). Методика включает изолирование, очистку, идентификацию при помощи 9 цветных реакций и тонкослойной хроматографии в трех системах растворителей.

Чувствительность методики — 0,05 — 0,1 мг %.

A.F.Phartushnij, V.V.Shevchenko, O.P.Suchin, S.L.Russkikh,  
E.B.Muzhanovsky, E.A.Phartushna

## IDENTIFICATION OF SOME PHENYLALKILAMINES IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND BIOLOGICAL MATERIALS

### SUMMARY

In order to identify phenylalkilamines the authors used chromogenic reactiones and chromatography in a thin layer of sorbents. Methods of their isolation were given as well as the one which sensitivity equals to 0,05—0,1 mg %.

УДК 340.67:615.917-074:582.287.238

Ю.І.БІДНІЧЕНКО, асистент.

## ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЬ-ХРОМАТОГРАФІЇ ДЛЯ РОЗДІЛЕННЯ ТОКСИНІВ-ПЕПТИДІВ ГРИБІВ РОДУ МУХОМОР

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Гепатотоксини, які продукуються грибами роду мухомор — блідою поганкою (*Amanita phalloides*) та мухомором весняним (*Amanita verna* = *A. virosa*), є гептата октапептидами з молекулярною масою від 800 до 1200 в.о. Загальна кількість цих близьких за хімічною будовою сполук перевищує 20, при цьому у плодових тілах кожного з перелічених видів грибів може бути одночасно 8—10 індивідуальних речовин. Розділити такі складні суміші поліпептидів на окремі компоненти для виділення індивідуальних речовин досить важко. Але це завдання завжди стоїть перед хіміком-експертом під час ідентифікації отрути в ході судово-хімічного дослідження. Особливо ускладнюється це завдання під час хіміко-токсикологіч-

ного аналізу біологічного матеріалу, до складу якого входить багато інших речовин подібної будови або з близькою молекулярною масою.

Найкращим аналітичним методом розділення таких складних сумішей є, на нашу думку, гель-хроматографія, оскільки цей метод дозволяє розділяти білки відповідно до розмірів їх молекул, а також відокремлювати білки від низькомолекулярних домішок, що заважають проведенню аналізу [1].

Раніше гель-хроматографію вже застосовували для виділення токсинів з плодових тіл грибів роду мухомор [3, 4]. У своїх дослідженнях ми використовували ці методики для виділення та подальшої ідентифікації індивідуальних отруйних речовин як з різноманітних грибів, так і з біологічного матеріалу, затруєного токсинами блідої поганки та мухомору смердючого.

Об'єктами наших досліджень були плодові тіла грибів роду мухомор, які вміщують токсичні пептиди: бліда поганка (*Amanita phalloides*), мухомор білий, або ж смердючий (*A. virosa* = *A. verma*), а також істівних грибів, замість яких випадково збирають отруйні: рядовка-зеленушка (*Tricholoma equestre*), поплавок сірий (*Amanitopsis vaginata*), сироїжка велика зелена (*Russula aeruginea*), печериця істівна (*Agaricus edulis*), а також штучно затравлені пептидними токсинами внутрішні органи трупів (печінка, нирки, кишечник, шлунок).

Для хроматографічного розділення ми використовували дексстранові молекулярні сита марки Sephadex G-25 та LH-20 виробництва фірми Pharmacia LKB (Швеція).

Як елюенти застосовували такі речовини: тріс-буфер з pH 7,4 та метанол; останній — для гель-хроматографії з оберненою фазовою на Sephadex LH-20.

Попередньо протягом доби проводили набухання гелю у відповідному елюєнту, а потім ним заповнювали скляні колонки з внутрішнім діаметром 2 см і довжиною 100 см — для аналітичного розділення та з внутрішнім діаметром 7 см і довжиною 125 см — для препаративних робіт. Перед початком хроматографічного розділення для перевірки якості заповнення колонки та для визначення її мертвого об'єму ( $V_0$ ) через колонку з гелем пропускали 0,2 % розчину синього дексстрану 2000 виробництва фірми "Pharmacia Fine Chemicals" (Швеція).

На поверхню гелю в колонці нашаровували по 10 мл досліджуваної проби — витяжок з плодових тіл грибів або внутрішніх органів трупів — і пропускали елюєнт зі швидкістю 250 мл/год. Загальна кількість токсинів у нанесених пробах становила 100—150 мг.

Збір елюатів проводили в калібровані пробірки фракціями по 10 мл. Вміст досліджуваних пептидів в елюатах визначали УФ-спектрофотометричним методом при довжинах хвиль 283 нм (відповідає максимуму вбирання фалоїдинів та віротоксинів) і 303 нм (відповідає максимуму вбирання аманітинів) у кюветах з товщиною робочого шару рідини 1 см. Визначення оптичної густини досліджуваних розчинів проводили відносно відповідного елюєнту.

Після проведення аналітичного розділення витяжок з досліджуваних отруйних грибів на відповідних молекулярних ситах ми розраховували коефіцієнт роз-

*Константи розподілу Amanita-токсинів у різних гелях*

поділу ( $K_{av}$ ) пептидів-токсинів, який ще називають величиною Лорана — Мілантера, за таким рівнянням [2]

$$K_{av} = (V_e - V_o) / (V_e - V_0),$$

де  $V_e$  — об'єм елюювання, мл;

$V_e'$  — загальний об'єм колонки, мл;

$V_0$  — мертвий об'єм колонки, мл.

Результати дослідів наведено в табл.

Користуючись розрахованими константами розподілу, ми підібрали хроматографічну колонку оптимальних розмірів для проведення

Токсини	$K_{av}$ у відповідному гелі	
	G-25	LH-20
Фалоїдин	0,8916	0,9234
$\beta$ -Аманітин	0,8877	0,9193
Віроїдин	0,8794	0,9125
Віроїзин	0,8725	0,9076
Фалоїдин	0,8621	0,9008
$\alpha$ -Аманітин	0,8663	0,8925

препаративного розділення суміші токсинів, виділених з плодових тіл блідої поганки та мухомора весняного з метою одержання чистих речовин токсинів.

Подальша робота полягала в розділенні витяжок з об'єктів хіміко-токсикологічного аналізу — внутрішніх органів трупів. Ізолювання токсинів-пептидів з біологічного матеріалу (печінка, шлунок та кишечник) проводили наступним чином: досліджувані проби (по 50 г) протягом години гомогенізували з такою ж кількістю дистильованої води в мікроподрібнювачі тканин. Гомогенізовані проби вміщували в магнітну мішалку та протягом доби настоювали при постійному перемішуванні з 250 мл 95 % етанолу. Після настоювання проби центрифугували 10 хв при 5000 об/хв і повторно настоювали з 250 мл 95 % етанолу протягом 2 год. Об'єднані витяжки впарювали під вакуумом до об'єму 20 мл. До цього розчину додавали 30 мл дистильованої води і двічі збовтували з 50 мл дієтилового ефіру для видалення жиру. Потім відбирали 10 мл проби, вносили її у хроматографічну колонку і проводили розділення витяжок так, як описано вище.

Користуючись побудованими кривими елюювання та розрахованими коефіцієнтами розподілу, проводили ідентифікацію токсинів у витяжках з об'єктів хіміко-токсикологічного аналізу.

За допомогою описаного методу нам вдалося провести очистку витяжок з біологічного матеріалу, розділити одержані витяжки на компоненти та достовірно ідентифікувати токсини грибів роду мухомор у ході хіміко-токсикологічного дослідження як штучно затруєних зразків, так і у випадках харчових отруєнь грибами.

1. Хроматография: Практическое приложение метода. — М.: Мир, 1986. — Ч.1. — С. 106.

2. Andrews P. // Biochemical J. — 1965. — Vol. 96. — P. 595—606.

3. Faulstich H., Buku A., Bodenmüller H. et al. // Biochemistry. — 1980. — Vol. 19. — P. 3334—3343.

4. Yocom R.R. // Ibid. — 1978. — Vol. 17, № 18. — P. 3786—3789.

Надійшла до редакції 14.07.99.

## Ю.И.Бидниченко

### ПРИМЕНЕНИЕ ГЕЛЬ-ХРОМАТОГРАФИИ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ТОКСИНОВ-ПЕПТИДОВ ГРИБОВ РОДА МУХОМОР

Предложена методика гель-хроматографического разделения токсинов-пептидов грибов бледная поганка и мухомор вонючий в вытяжках из объектов химико-токсикологического исследования. Использованы декстрановые гели Sephadex G-25 и LH-20. рассчитаны константы распределения этих токсинов в использованных гелях. Описанная preparативная методика позволяет очищать вытяжки из биологического материала и идентифицировать аманитины, фаллоидины и виротоксины в случае отравления грибами рода мухомор.

## J.I.Bidnichenko

### DETERMINATION OF GEL-CHOMATOGRAPHY APPLICATION FOR DIFFERENTIATION OF PEPTID TOXICANTS OF MUSHROOMS OF FLYAGARIC FAMILY

#### SUMMARY

Were applied gel-chromatography for separation of toxic peptides of mushrooms *Amanita phalloides* and *Amanita verna* in extracts from objects of toxicological and forensic investigation. Were used dextrin gels Sephadex G-25 and LH-20. Were calculated distribution constants of *Amanita*-toxins in used gels. Described preparative technique make possible to purificate the extracts from biological material and identificate amanitins, phalloidins, and virotoxins in case of poisoning by genus *Amanita* mushrooms.

*Н.О.ЛІПКОВСЬКА, канд. хім. наук, В.М.БАРВІНЧЕНКО, канд. хім. наук,  
В.К.ПОГОРЕЛЬЙ, д-р хім. наук*

## ВПЛИВ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ НА ВЛАСТИВОСТІ КВЕРЦЕТИНУ У ВОДНИХ РОЗЧИНАХ

*Інститут хімії поверхні НАН України*

Відомо [6], що для пролонгування і посилення дії та коригування смаку багатьох лікарських препаратів до їх складу вводять водорозчинні полісахариди. Їх застосування особливо актуальне для сполук, що не розчиняються у воді, зокрема для природних поліфенолів — флавоноїдів, кумаринів, антраценпохідних. Так, наприклад, було встановлено [3], що комбіновані лікарські засоби жовчогінної дії, які містять флавоноїди в комплексі з природними пектиновими речовинами, приблизно на 40—50 % активніші, ніж препарати без полісахаридів, хоча самі полісахариди холеретичної активності не мають. У гранульованих композитах з полісахаридами збільшується біологічна доступність поліфенолів, а також їх стійкість при зберіганні [5].

Для поліпшення фармацевтичних властивостей лікарських препаратів застосовують також циклічні полісахариди, зокрема  $\beta$ -циклодекстрин ( $\beta$ -CD). До складу композитів його вводять для прискорення розчинності лікарських препаратів, забезпечення пролонгованої дії, зниження загальної токсичності, для корекції смаку та запаху, а також для стабілізації при зберіганні [3, 7]. Вплив  $\beta$ -CD на властивості природних флавоноїдів і доцільність його використання в таких препаратах ще не вивчені.

Молекула  $\beta$ -циклодекстрину являє собою цикл, який створений із семи глюкозних ланок і має форму порожнього зрізаного конуса. Внаслідок специфічного розташування функціональних груп в молекулі  $\beta$ -CD порожнина є більш гідрофобною по відношенню до води, а зовнішня поверхня гідрофільна. Характерні для циклодекстринів сполуки включення (СВ) типу “хазайн—гість” утворюються тоді, коли гідрофобна частина молекули “гостя” притягується до внутрішньої поверхні конуса молекули  $\beta$ -CD (за рахунок гідрофобному ефекту або утворення водневих зв’язків). Утворення таких СВ веде до зміни розчинності, реакційної здатності молекули “гостя”, а також його електрохімічних та спектральних властивостей [7, 8].

До складу багатьох лікарських композитів входять препарати лікарських рослин, композитом біологічно активного комплексу яких є флавоноїди, зокрема кверцетин. На основі вивчення його взаємодії з  $\beta$ -CD методами розчинності і електронної спектроскопії було досліджено доцільність введення до складу композиту цього циклічного полісахариду.

### Експериментальна частина

У роботі використовували кверцетин (Q) виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу, ФС 42-1325-79 та  $\beta$ -CD кваліфікації “ч.д.а” виробництва Chempol. Стандартний розчин  $\beta$ -CD готували шляхом розчинення наважки препарату у воді.

Взаємодію Q з  $\beta$ -CD у водних розчинах досліджували методом розчинності. Для цього у блюкси вводили по 5 мл розчинів  $\beta$ -CD різної концентрації, (0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5 та 4,0 ммоль/л), 0,05 г Q і суміш періодично перемішували протягом доби при температурі 20 °C. Після фільтрування розчинів визначали їх оптичну густину на спектрофотометрі СФ-26 у кюветі з шаром завтовшки 1 см при трьох довжинах хвиль:  $\lambda_{\max}$  370,  $\lambda_1$  310 нм та  $\lambda_2$  430 нм. Для усунення впливу фону застосовували метод “базисної лінії” [1]. Згідно з цим методом як ве-

личини оптичної густини використовують значення  $R$ , яке розраховують за формуллою

$$R = A_{\max} - 1/2(A_1 + A_2),$$

де  $A_{\max}$ ,  $A_1$  та  $A_2$  — величини оптичної густини розчину при довжинах хвиль  $\lambda_{\max}$ ,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  відповідно за умови, що  $\lambda_{\max} - \lambda_1 = \lambda_2 - \lambda_{\max}$ .

Значення умовного молярного коефіцієнта вбирання  $\epsilon'$  кверцетину визначали за формуллою

$$\epsilon' = R / 1 \cdot C_Q,$$

де  $C_Q$  — відома концентрація кверцетину. За умов нашого експерименту  $\epsilon' = 15\,800$ .

Таким чином, концентрацію кверцетину у водному розчині після фільтрації розраховували за формуллою

$$[Q] = R / \epsilon'.$$

Дослідження показали, що введення в розчин  $\beta$ -CD суттєво змінює властивості кверцетину. У присутності  $\beta$ -CD значно збільшується розчинність кверцетину (рис. 1), спостерігаються зміни в його спектрі, а саме деякий батохромний зсув смуги поглинання кверцетину, який стає досить значним ( $\sim 10-15$  нм) при  $pH > 7$  (рис. 2). Можна припустити, що така зміна властивостей  $Q$  відбувається внаслідок утворення ним сполуки включення (CB), яка є характерною для циклодекстринів.

Методом розчинності було визначено склад комплексу  $Q$  з  $\beta$ -CD. Знайдено, що залежність рівноважної концентрації комплексу  $[Q \cdot \beta\text{-CD}]$  у розчині від рівноважної концентрації  $[\beta\text{-CD}]$  в логарифмічних координатах являє собою пряму лінію, тангенс кута нахилу якої дорівнює одиниці (рис. 3). Таким чином, у розчині утворюється CB із співвідношенням компонентів  $Q : \beta\text{-CD} = 1:1$ .

Виходячи із знайденого складу CB, за даними щодо розчинності кверцетину у присутності  $\beta$ -CD було розраховано константу рівноваги ( $K_p$ ) утворення комплексу за формуллою

$$K_p = \frac{[Q \cdot \beta\text{-CD}]}{[Q] \cdot [\beta\text{-CD}]},$$

де  $[Q \cdot \beta\text{-CD}]$ ,  $[Q]$ ,  $[\beta\text{-CD}]$  — рівноважні концентрації CB, кверцетину та циклодекстрину.

Оскільки в розчині присутній значний надлишок  $\beta$ -CD по відношенню до  $Q$ , тобто величини загальної та рівноважної концентрацій  $\beta$ -CD помітно не відрізняються, то при розрахунках константи комплексо-

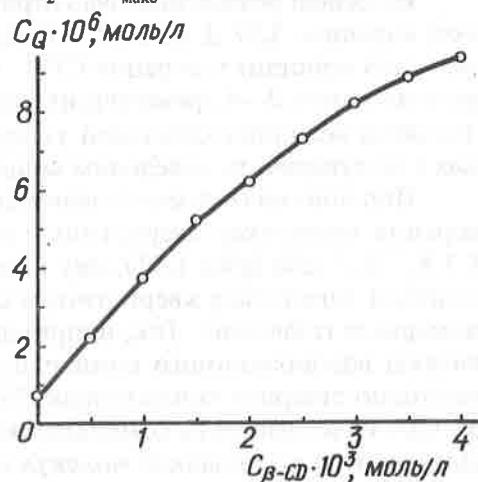


Рис.1. Крива розчинності кверцетину у присутності  $\beta$ -CD

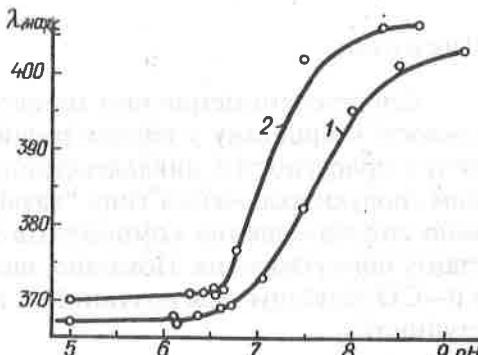


Рис. 2. Криві залежності положення максимуму спектра кверцетину від pH:

1 — за відсутності  $\beta$ -CD, 2 — після його введення,  $C_{Q_{\text{вн}}} = 1,6 \cdot 10^{-5}$  моль/л,  $C_{\beta\text{-CD}} = 2 \cdot 10^{-3}$  моль/л,  $C_{\text{NaCl}} = 0,2$  моль/л

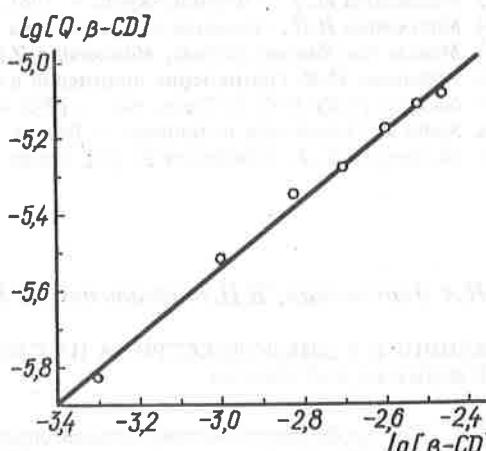


Рис. 3. Крива розрахунку складу комплексу кверцетину з  $\beta$ -CD у воді методом розчинності (pH 6,5, t 20 °C)

утворення використовували значення загальної концентрації циклодекстрину. Загальну концентрацію кверцетину у розчині знаходили за описаним вище спектрофотометричним методом. Рівноважну концентрацію комплексу розраховували як різницю між концентрацією кверцетину в розчині у присутності  $\beta$ -CD та в його відсутності.

На основі розрахунків було отримано константу утворення СВ, логарифм  $\lg K_p$ , якої дорівнює  $3,57 \pm 0,05$  ( $P = 0,95$ ,  $n = 7$ ). Згідно з літературними даними [9] значення констант утворення СВ  $\beta$ -CD з органічними сполуками, які у своїх молекулах мають 2–4 ароматичних кільця, знаходяться в інтервалі  $\lg K_p = 2,7$ – $3,7$ . Знайдена величина константи утворення СВ кверцетину знаходитьться в цих межах і не суперечить наведеним вище даним літератури.

Порівняння отриманої величини константи СВ з константою рівноваги утворення комплексу кверцетину з глюкозою із співвідношенням компонентів 1:2  $K_p = 25,7$  (або  $\lg K_p = 1,41$ ), яку визначали аналогічно [4], свідчить про те, що стійкість комплексу кверцетину з циклодекстрином значно більша, ніж з мономерною глюкозою. Так, наприклад, для переведення в розчин кверцетину у вигляді водорозчинного комплексу в концентрації  $4,7 \cdot 10^{-6}$  моль/л в розчині необхідно створити концентрацію 555 ммоль/л глюкози [4] або лише 1,5 ммоль/л  $\beta$ -CD. Отже міцність комплексу кверцетину з  $\beta$ -CD зростає не адитивно по відношенню до кількості молекул глюкози, з яких він складається. Це можна пояснити утворенням саме комплексів включення, які відрізняються значно більшою стійкістю.

## Висновок

Спектрофотометричним методом вивчено вплив  $\beta$ -циклодекстрину на властивості кверцетину у водних розчинах. Встановлено, що розчинність кверцетину у присутності  $\beta$ -циклодекстрину суттєво збільшується за рахунок утворення ним сполуки включення типу “хазайн — гість”. Методом розчинності розраховано співвідношення компонентів у складі комплексу  $Q : \beta$ -CD = 1:1 і константу його утворення. Показано, що завдяки утворенню кверцетином комплексу з  $\beta$ -CD підвищується розчинність поліфенолу і тим самим його біологічна доступність.

1. Бернштейн И.Я., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. — Л., 1986. — 199 с.
2. Компанцева Е.В. Реализ. науч. достиж. в практике фармации. — Х., 1991. — С. 164–165.
3. Максютіна Н.П. // Фармац. журн. — 1981. — № 4. — С. 59–61.
4. Максютіна Н.П., Пиличук Л.Б., Лукачина В.В. // Там же. — 1995. — № 1. — С. 75–78.
5. Мишель Ель Коммос Даніаль, Максютіна Н.П. // Там же. — 1978. — № 5. — С. 48–51.
6. Рабинович И.М. Применение полимеров в медицине. — Л., 1972.
7. Song Li, Purdy W.C. // Chem. ver. — 1992. — Vol. 92. — P. 1457–1470.
8. Szejtli J. Cyclodextrin technology. — Boston, 1988.
9. Buschmann H.-J., Schollmeyer E. // J. Inclus. Phenom. — 1992. — Vol. 14. — P. 91–99.

Надійшла до редакції 16.05.2000.

Н.А.Липковская, В.Н.Барвинченко, В.К.Погорелький

## ВЛИЯНИЕ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА СВОЙСТВА КВЕРЦЕТИНА В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Спектрофотометрическим методом определено взаимодействие кверцетина (Q) с  $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -CD). Показано, что введение  $\beta$ -CD приводит к существенному увеличению растворимости кверцетина в водных растворах вследствие образования им соединения включения. Методом растворимости рассчитано соотношение компонентов в составе комплекса и константа его образования.

*N.O.Lipkovska, V.M.Barvinchenko, V.K.Pogorely*

THE INFLUENCE OF  $\beta$ -CYCLODEXTRIN ON PROPERTIES  
OF QUERCETIN IN AQUEOUS SOLUTIONS

SUMMARY

The interaction of quercetin (Q) with  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) was studied spectrophotometrically. It was found that  $\beta$ -CD increases essentially the solubility of Q in aqueous solutions by inclusion complexing. The ratio of components in inclusion complex and its stability constant were calculated by the method of solubility.

УДК 612.017.2:638.16:582.232:796.012.12

*Д.Ю.МАТВІЄНКО, Л.В.ЯКОВЛЄВА, проф.*

**ВИВЧЕННЯ АКТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ТАБЛЕТОК “СПІРУМЕЛ”  
ПРИ НАВАНТАЖЕННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН  
БІГОМ ТА ПЛАВАННЯМ**

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

Зростання інтенсивності життя, підвищення рівня нервового напруження, ускладнення технологічних процесів виробництва, збільшення забруднення навколошнього середовища та підвищення радіаційного фону спричинили значний ріст потреб в адаптогенах, які стимулюють захисні сили організму людини та її працездатність. Вченими Національної фармацевтичної академії України на основі мікроводорості *Spirulina platensis* і сублімованого меду створено новий препарат “Спірумел”. Маючи багатий, добре збалансований набір амінокислот, вуглеводів, вітамінів, макро- і мікроелементів та інших БАР, спіруліна і мед є адаптогенами природного походження.

Однією з характерних властивостей препаратів адаптогенної спрямованості є їх здатність підвищувати неспецифічну резистентність організму, прискорювати відновлення працездатності при астенічних станах після перенесених захворювань, при перевтомі, особливо у людей похилого віку при інтенсивних фізичних навантаженнях. Актопротекторну дію вивчали за загальноприйнятими для таких препаратів методами і критеріями, спрямованими на виявлення і кількісну оцінку працездатності при різних за інтенсивністю і тривалістю навантаженнях, оскільки саме характер навантаження визначає комплекс біохімічних та фізіологічних реакцій, які забезпечують м'язову діяльність [6].

Метою цього дослідження було вивчення дозозалежного актопротекторного ефекту спірумелу. Досліди було проведено на двох видах лабораторних тварин: на мишиах та білих безпородних шурах.

**Матеріали та методи**

Вивчення актопротекторної активності таблеток “Спірумел” на мишиах проводили на моделі примусового плавання з вантажем [2, 3]. В експерименті використовували білих мишей масою 16,0–22,0 г. Всі тварини до початку експерименту, а також щоразу перед виконанням тестуючої процедури піддавались зважуванню, на основі результатів якого розраховували масу вантажу обтяження 7,5 % від маси тіла тварини. Навантаження плаванням здійснювалось у ванні 90x90x70 см з величиною шару води не менше 60 см при термонейтральній температурі води  $+32^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Вантаж обтяження прикріплювали до основи хвоста тварини за до-

помогою еластичного гумового кільця. Критерієм повної втоми було 10-секундне перебування миші під водою.

Тварини піддавались процесу адаптації до плавальної проби у триденному тренувальному циклі, в ході якого вони через день виконували навантаження плаванням з вантажем обтяження до з'явлення перших ознак втоми.

Після адаптації до навантаження було відібрано тварин, придатних до виконання вправи, і проведено тестування вихідного рівня працездатності. За підсумками визначення вихідної працездатності було сформовано 5 груп (по 6 тварин у кожній); при цьому прагнули, щоб групи мінімально розрізнялися за рівнем працездатності і показником маси тіла.

Досліджуваний препарат вводили перорально в дозах 100, 200, 300 і 400 мг/кг у вигляді водної суспензії з емульгатором твіном 80. Тварини контрольної групи одержували дистильовану воду, до якої додавали твін 80. Препарати вводили тваринам один раз на день протягом усього періоду досліджень. Тривалість експерименту становила 21 день з тестуванням працездатності до початку введення препарату (вихід) і потім через 7, 14 і 21 день.

Після закінчення курсу введення спірумелу через 7 днів відстежували ефект наслідку його застосування (відставленний ефект) з тестуванням працездатності на 7-й день після закінчення вживання препарату й останнього тестування (0-у дніу на цьому етапі відповідає рівень працездатності після всього курсу введення препарату, тобто рівень працездатності на 21-й день).

Для підтримання адаптаційних пристосувальних реакцій до плавального навантаження з вантажем обтяження, що використовуються як тест, усі тварини, яких використовували в експерименті, через день виконували “підтримуючу роботу”, яка становила 50 % від тривалості плавання при дослідному тестуванні.

Час виконання вправ визначали з точністю до 1 с.

Вивчення актопротекторної активності таблеток “Спірумел” на щурах проводили при навантаженні біgom на третбані [2]. В експерименті використовували більших безпородних щурів масою 150,0–180,0 г. Препарат вводили перорально у вигляді водної суспензії з емульгатором твіном 80 в дозах, ефективних в експериментах на мишиах і перерахованих за методом Риболовлєва на щурів, які становили для щурів 143 і 214,8 мг/кг. Тварини контрольної групи одержували дистильовану воду, до якої додавали твін 80. Препарат вводили тваринам один раз на день протягом усього періоду досліджень, тривалість якого становила 21 день.

На фоні введення препарату тварин тренували для створення стабільного фону працездатності й адаптації до тривалих навантажень. Тренування полягало у бігу на третбані протягом 10 хв при куті нахилу дорожки 10° і швидкості руху стрічки 15 м/хв. На 22-й день щурам давали навантаження біgom при швидкості руху стрічки 35 м/хв і визначали тривалість “бігу до відказу”. Критерієм повної втоми була неспроможність до подальшого бігу і не реагування експериментальних тварин на стимуляцію електричними розрядами на стартовій лінії бігової дорожки. Час виконання вправ визначали з точністю до 1 с. Після виконання вправи щурів декапітували, їх внутрішні органи (печінку, серце, надниркові залози, тимус) піддавали мікроскопічному дослідженю [8], збирали кров для біохімічних досліджень.

У процесі підготовки було відібрано 45 щурів для участі в експерименті і сформовано 3 групи (по 15 тварин в кожній).

Для оцінки впливу таблеток “Спірумел” на стан енергетичного обміну в організмі експериментальних тварин після виконання вправи “біг до відказу” у сироватці крові визначали вміст загального білка біуретовим методом [5], глюкози — на аналізаторі “Ексан”, молочної кислоти — методом Баркера—Саммерсона [6], піровиноградної кислоти — методом Умбрایта [7] і розраховували коефіцієнт лактат/піруват (окисно-відновний потенціал).

Одержані результати було оброблено методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [1].

## Результати та їх обговорення

Результати плавального тесту мишей наведено в табл. 1. Встановлено, що максимальний ефект на працездатність тварин справили таблетки "Спірумел" в дозі 200 мг/кг, починаючи з 7-го дня застосування препарату: приріст працездатності становив 164,58 % порівняно з результатами у групі контролю. Однак у наступні дні досліджуваний показник у цій групі знизився і становив 80,79 % на 14-й і 50,51 % на 21-й день експерименту.

Таблиця 1

*Вплив таблеток "Спірумел" на фізичну працездатність мишей у тесті плавання з вантажем обтяження 7,5 % від маси тіла*

Термін тестування	Показники	Час плавання, с				
		контроль	таблетки "Спірумел"			
			100 мг/кг	200 мг/кг	300 мг/кг	400 мг/кг
Вихідна працездатність	x±Sx	12,93±2,91	12,36±2,86	13,94±4,22	13,60±1,84	13,90±3,40
Вихід, %		100	100	100	100	100
7-й день	x±Sx	24,12±5,53	24,85±8,74	63,83±9,96*, **	34,46±9,02	32,33±9,65
	1	184,54	201,05	457,89	253,38	232,59
	2	100	103,03	264,58	142,87	134,04
14-й день	x±Sx	45,23±7,74*	100,22±12,87*, **	81,77±11,72*, **	61,10±11,56*	81,28±13,91*, **
	1	349,81	810,84	586,59	449,27	584,75
	2	100	211,58	180,79	135,09	179,70
21-й день	x±Sx	84,40±3,92*	169,37±29,85*, **	127,03±19,81*	109,59±18,52*	121,10±11,03*, **
	1	652,75	1370,31	911,26	805,81	871,22
	2	100	200,68	150,51	129,85	143,48

Примітки. Рівень працездатності: 1 — порівняно з вихідним, %; 2 — порівняно з контролем, %. Відхилення достовірне: \* — відносно вихідного, P ≤ 0,05; \*\* — відносно контролю, P ≤ 0,05.

Найбільш стабільне поліпшення працездатності було відмічено у групі тварин, які отримували спірумел в дозі 100 мг/кг, починаючи з 14-го дня (111,58 % порівняно з результатами у групі контролю) і по 21-й день (100,68 %).

Введення дози 300 мг/кг сприяло збільшенню працездатності лише порівняно з вихідними даними, що практично відповідає показнику в контрольній групі і відбувається природні адаптаційні можливості мишей. Використання дози 400 мг/кг хоча і викликало менш значне за рівнем підвищення результату порівняно з першими двома групами, однак спроявляло більш тривалу дію на організм експериментальних тварин, про що свідчить збереження рівня достовірного збільшення працездатності у цій групі в період відміні прийому препарату (табл. 2).

Таблиця 2

*Вплив таблеток "Спірумел" на фізичну працездатність мишей у тесті плавання з вантажем обтяження 7,5 % від маси тіла у відставлених терміні*

Термін тестування	Показники	Час плавання, с				
		контроль	таблетки "Спірумел"			
			100 мг/кг	200 мг/кг	300 мг/кг	400 мг/кг
Вихідна працездатність	x±Sx	84,40±3,92	169,37±29,85	127,03±19,81	109,59±18,52	121,10±11,03
(21-й день)	Вихід, %	100	100	100	100	100
7-й день	x±Sx	47,37±5,38*	67,18±12,53*	59,74±10,62*	54,35±8,18*	76,42±9,29*, **
(відставлений ефект)	1	56,13	39,67	47,03	49,59	63,11
	2	100	141,82	126,12	114,74	161,33

Примітки див. табл. 1.

Аналіз одержаних результатів показує, що застосування таблеток “Спірумел” в дозах 100 і 200 мг/кг дозволяє одержати найбільш виражене, але короткочасне збільшення працездатності. Спірумел в дозі 400 мг/кг не тільки підвищує працездатність у період його застосування, але ефект зберігається і через 7 днів після відміни препарату.

Результати “бігу до відказу” на третбані при швидкості руху стрічки 35 м/хв наведено в табл. 3. Встановлено, що таблетки “Спірумел” спроявляють вплив на працездатність тварин в обох вивчених дозах, причому максимальний ефект спостерігається при застосуванні препарату в дозі 214,8 мг/кг (119,70 % порівняно з результатами у групі контролю). При застосуванні дози 143 мг/кг було відмічено збільшення працездатності на рівні 82,96 %, однак ця зміна не має достовірного характеру.

Таблиця 3

*Вплив таблеток “Спірумел” на фізичну працездатність щурів при навантаженні бігом на третбані (швидкість руху стрічки — 35 м/хв)*

Група	n	Тривалість “бігу до відказу”, хв	Приріст, %
Контроль	15	2,64±0,39	-
143 мг/кг	15	4,83±0,70	82,96
214,8 мг/кг	15	5,80±0,75*	119,70

\* Відхилення достовірне відносно контролю, Р ≤ 0,05.

При дослідженні вагових коефіцієнтів внутрішніх органів після застосування таблеток “Спірумел” достовірних коливань показників у ході експерименту не виявлено.

Фізичні навантаження, використані в експерименті, є сильним стрес-фактором для організму тварин і викликають захисну адаптаційну реакцію. Остання характеризується морфологічними, фізіологічними та біохімічними зсувами, що виникають на різних рівнях біологічної організації — від організменого до молекулярного.

Формування стійкої адаптаційної перебудови пов’язано з якісними змінами метаболізму, які проходять на клітинному рівні. Підвищений вміст продуктів клітинного метаболізму: АДФ, неорганічного фосфату, молочної та піровиноградної кислот, низькомолекулярних азотистих сполук, продуктів пероксидації ліпідів тощо, у певних межах є стимулятором синтетичних процесів. У випадку неадекватних фізичних навантажень спостерігається виснаження запасів енергії і накопичення піровиноградної та молочної кислот у м’язах, що свідчить про їх втому. Адаптогени, підвищуючи працездатність, знижують втомлюваність м’язів [2, 4], що можна підтвердити біохімічними дослідженнями.

Результати біохімічних досліджень функціонального стану енергетичного обміну наведені в табл. 4. Установлено, що таблетки “Спірумел” спроявили статистично значущий вплив на рівень лактату та пірувату у сироватці крові щурів у дозі 214,8 мг/кг. Під впливом дози 143 мг/кг відмічено недостовірне зниження рівня обох кислот порівняно з контролем. При цьому змінюється і коефіцієнт лактат/піруват, який характеризує поліпшення окисно-відновних процесів в організмі тварин. Ці зміни вказують на позитивну адаптагенну дію таблеток “Спірумел” на організм експериментальних тварин.

Результати, одержані в експериментах при навантаженні щурів бігом, підтверджують виражене і залежне від дози препарату збільшення фізичної працездатності, виявлене у попередніх експериментах при навантаженні мишей плаванням.

Комплекс спіруліни і меду, вміщений у таблетки “Спірумел”, містить пластичні та енергетичні субстрати, що збільшує резервні можливості організму й забезпечує

Таблиця 4

*Біохімічні показники сироватки крові щурів, які одержували навантаження бігом на третбані, при введенні таблеток "Спірумел" (в усіх випадках n =15)*

Показник	Інтакт	Контроль	143 мг/кг	214,8 мг/кг
	$\bar{x} \pm S_x$			
Загальний білок, г/л	131,33±14,23	100,95±7,06	96,40±6,05	112,34±4,20
Глюкоза, ммоль/л	5,74±0,67	7,40±0,47	7,46±0,45	6,64±0,61
Лактат, ммоль/л	3,99±0,45	5,19±0,40	4,82±0,15	4,39±0,16*
Піруват, ммоль/л	0,27±0,01	0,35±0,03	0,33±0,02	0,26±0,01*
Коефіцієнт лактат/піруват	14,8	14,8	14,6	16,9

\* Відхилення достовірне відносно контролю, Р ≤ 0,05.

перехід енергетичного об'єму, синтетичних процесів, які беруть участь в утворенні скорочувальних білків та ферментів, на більш високий рівень функціонування; тим самим досягається довготривала адаптація організму до фізичних навантажень.

## Висновки

1. Виражене, але короткочасне збільшення працездатності мишей на моделі плавання з вантажем обтяження справили таблетки "Спірумел" в дозах 100 і 200 мг/кг. Доза 400 мг/кг викликала виражене збільшення працездатності тварин як під час застосування препарату, так і після його відміни.
2. При навантаженні експериментальних тварин бігом на третбані таблетки "Спірумел" справили вплив на працездатність щурів в обох вивчених дозах, але достовірний ефект спостерігався при застосуванні препарату в дозі 214,8 мг/кг.
3. Зниження рівня лактату та пірувату у сироватці крові щурів при тривалому застосуванні таблеток "Спірумел" в обох вивчених дозах характеризує наявність вираженого адаптагенного ефекту.
4. Проведене вивчення актопротекторної активності таблеток "Спірумел" при навантаженнях бігом і плаванням різних видів тварин показало, що цей препарат сприяє підвищенню фізичної працездатності, що відкриває перспективи для подальших досліджень.

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — 1963. — С. 81–106.
2. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 207 с.
3. Калинский М.И., Курский М.Д., Осипенко А.А. Биохимические механизмы адаптации при мышечной деятельности. — К.: Вищ. шк., 1986. — 183 с.
4. Каплан Е.Я., Цыренжапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма. — М.: Наука, 1990. — 94 с.
5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 122, 179–180.
6. Мосолова И.М., Горская И.А., Шольц К.Ф. и др. Методы современной биохимии. — М.: Наука, 1975. — С. 45–47.
7. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. — М.: Медицина, 1969. — С. 254–255.
8. Тихонов В.Н. // Гигиена и санитария. — 1981. — № 7. — С. 58–59.
9. Barker S., Summerson W. // J.Biol. chem. — 1941. — Vol.138. — P. 535–537.

Надійшла до редакції 06.07.2000.

*Д.Ю.Матвиенко, Л.В.Яковлева*

## ИЗУЧЕНИЕ АКТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК “СПИРУМЕЛ” ПРИ НАГРУЗКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ БЕГОМ И ПЛАВАНИЕМ

В результате изучения дозозависимого актопротекторного эффекта таблеток “Спирумел”, созданных на основе микроводоросли *Spirulina platensis* и сублимированного меда, при нагрузке крыс бегом и мышей — плаванием с грузом установлено, что наиболее выраженное увеличение работоспособности мышей на модели плавания с грузом отягощения 7,5 % от массы тела оказали таблетки “Спирумел” в дозах 100 и 200 мг/кг. При нагрузке экспериментальных животных бегом на третбане таблетки “Спирумел” оказали влияние на работоспособность крыс в обеих изученных дозах, причем максимальный эффект наблюдался при применении препарата в дозе 214,8 мг/кг. Положительное влияние таблеток “Спирумел” на уровень лактата и пищевого кислоты в сыворотке крови крыс наблюдалось в обеих изученных дозах. Проведено изучение актопротекторной активности таблеток “Спирумел” при нагрузках бегом и плаванием двух видов животных показало, что данный препарат способствует повышению физической работоспособности. Это открывает перспективы для дальнейших исследований с целью его внедрения в медицинскую практику и промышленное производство.

*D.Yu.Matvijenko, L.V.Yakovleva*

## THE STUDIES OF THE EFFECTS “SPIRUMEL” TABLETS ON ENDURANCE IN AN EXERCISING RAT AND MICE MODEL

### SUMMARY

The aim of present study has been evaluated the effects of “Spirumel” tablets on endurance in a rat and mice model of sub-maximal exercise performance. “Spirumel” tablets which prepared from the microseaweed *Spirulina platensis* and sublimated honey. Rats were exercised to exhaustion on treadmill (35 m/min) and mice swam with the weight (7.5 % of body weight). “Spirumel” tablets in a doses 100 and 200 mg/kg exerted most influence on mice endurance increasing. The drug most rats increased in a dose 214.8 mg/kg. It determined “Spirumel” has positive influence on blood pyruvate and lactate level. Thus “Spirumel” tablets effected a significant increased physical endurance and the received results give the possibility to recommend “Spirumel” for clinic tests.

УДК 615.451:66.02:616.31

*I.A.ЄГОРОВ, д-р фармац. наук, проф., Ж.М.ПОЛОВА, аспірант*

## СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ ТА ФІЗИКО-МЕХАНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АКРИЛОВОЇ ПЛАСТМАСИ “ПРОТАКРИЛ-М” ТА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛАКУ “ФЕРАЦЕМІН”

*Національна фармацевтична академія України*

Для виготовлення базисів зубних протезів у стоматологічній практиці використовуються пластмаси “Протакрил-М”, “Фторакс”, “Етакрил”, які являють собою композиції на основі подвійних та потрійних сополімерів метилметакрилату [1, 2].

Нашу увагу привернула пластмаса “Протакрил-М”, що має низку переваг: вона технологічна в роботі, вироби з неї добре обробляються і за кольором імітують природні тканини. Недоліком виробів з акрилових пластмас є наявність токсичного залишкового мономеру — монометилметакрилату (ММА), який викликає алергічні реакції організму людини та запальні процеси [3, 4]. Для запобігання негативному впливу мономеру протези покривають лаком.

Використання лакових покріттів сприяє глазуруванню і зміщенню поверхні готових протезів, а також поліпшує їх фіксацію. Наявність лакового шару усуває контакт організму людини з акриловою пластмасою, з іншого боку, протез ізоляється від барвників та агресивної ротової рідини і мікроорганізмів [1, 5].

© I.A.Єгоров, Ж.М.Попова, 2000

Метод подолання негативної дії знімних пластинкових протезів полягає в нанесенні на поверхню базису протезу рідкої лікарської форми — стоматологічного лаку, який містить додатково комплекс лікарських речовин, що мають антимікробні, репаративні, ранозагоювальні та протизапальні властивості [2, 5].

Реологічні характеристики лаків активно впливають на їх експлуатаційні характеристики. Глейкість лаків визначається внутрішнім тертям, що виникає між їх шарами при переміщуванні під дією зовнішніх сил.

Лаки з погано підібраною глейкістю важко наносяться на поверхню зубів (протезів), часто виникають дефекти поверхні покриттів. Для усунення цих явищ вивчались реологічні параметри лаків: "Фторлак" (виробництва АТ "Стома", Харків), "Глянцлак" (Німеччина), "Ферацемін" і лакових основ з вмістом феракрилу 7 та 8 %.

Вимірювання реологічних параметрів лакових основ та лаків проводили на ротаційному віскозиметрі "Реотест-2" при температурі  $20 \pm 1^{\circ}\text{C}$  (передбачувана температура зберігання лаку). На основі отриманих даних будували криві залежності напруги зсуву ( $\tau_s$ ) від швидкості зсуву ( $D_s$ ). Криві залежності напруги зсуву лаків та лакових основ від швидкості зсуву при температурі  $20^{\circ}\text{C}$  наведено на рис.

Лаки за реологічною поведінкою суттєво відрізняються від ньютонівських рідин.

Аналізуючи криву плинності "Фторлаку", можна говорити про те, що для цього лаку характерний зворотний випадок реологічної поведінки — підвищення глейкості із збільшенням швидкості зсуву, властивий дилатантному типу (крива 1).

Залежність напруги зсуву "Глянцлаку" від швидкості зсуву не лінійна, що свідчить про те, що лак є неニュтонівською рідиною (крива 3). Глейкість цього лаку оптимальна, характеристики препарату задовільні. "Глянцлак" виробляється за кордоном, аналогів в Україні немає, тому викликає практичну зацікавленість створення лаку з такими ж або близькими до них властивостями. "Глянцлак" був препаратом порівняння в наших дослідженнях, оскільки він повністю відповідає вимогам сучасної стоматології.

Криві плинності основ з концентраціями феракрилу 7 та 8 % лежать у безпосередній близькості від кривої "Глянцлаку", що говорить про можливість використання таких концентрацій феракрилу для лакової основи (криві 2 та 5).

На нашу думку, оптимальна концентрація феракрилу, яка і була вибрана для створення лакової основи препарату "Ферацемін", становить 7 %.

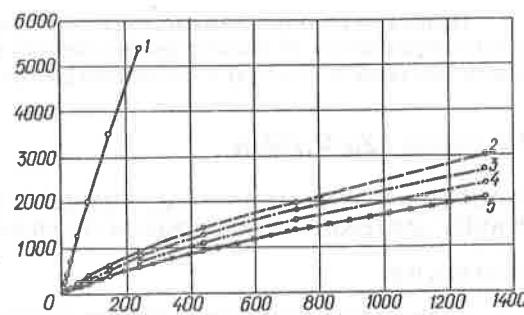
Аналіз кривої плинності лаку "Ферацемін" показав наявність відхилення від прямолінійної залежності на середній ділянці кривої, що викликало структурними змінами: це відхилення називається структурною гілкою (крива 4). При збільшенні кутової швидкості зсуву крива напруги зсуву, плавно зростає і поступово переходить у пряму, що свідчить про поступове руйнування структури.

Лак, що структурується, добре наноситься пензлем, а також будь-яким способом, при якому забезпечується велика швидкість зсуву, або напруга зсуву.

Слід відзначити, що час відновлення зруйнованої структури має бути підібраний таким чином, щоб лак встиг розтектися по поверхні, не утворюючи напливів на вертикальних поверхнях.

На наступному етапі досліджень ми вважали за доцільне визначити розтікання стоматологічного лаку на поверхню пластмаси.

Розтікання — властивість лаку, давати повністю гладку поверхню через деякий час після його нанесення на поверхню пластмаси (протезу) пензлем [4]. Під час досліду спостерігали розтікання препарата не пізніше, ніж через 10 хв після його



Залежність напруги зсуву лакових основ та лаків від швидкості зсуву при температурі  $20^{\circ}\text{C}$ :  
1 — "Фторлак", 2 — Феракріл 8 %, 3 — "Глянцлак", 4 — Феракріл 7 %, 5 — "Ферацемін"

нанесення на поверхню підкладки, тобто розтікання було задовільне, що свідчить про правильно вибрану глейкість лакового покриття.

Також було визначено адгезійну міцність лаку та роботу адгезії. Під адгезією лаків розуміють явище, що полягає у встановленні зв'язку між плівкою та підкладкою (протезною ложею), на яку вона нанесена. Про адгезію судять за адгезійною міцністю, тобто за роботою, яку треба витратити на руйнування адгезійного зв'язку. Від величини та стабільності адгезії суттєво залежить багато властивостей лаків, у т.ч. захисна спроможність в умовах експлуатації [5].

Адгезійна міцність — багатофакторний показник, який залежить від природи полімеру та підкладки (протеза), а також від умов формування покриття. Адгезійна міцність зростає із збільшенням у плівкоутворювачі вмісту полярних функціональних груп ( $-OH$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH$ ). Роль підкладки у адгезійній взаємодії, як і роль матеріалу плівки, досить значна [4].

У процесі експерименту нами було визначено адгезію лаку "Ферацемін" до пластмаси "Протакрил-М" методом гратчастих надрізів, яка дорівнює одному балу, що доводить відсутність відставання покриття від субстрату.

Розрахунок роботи адгезії проводили за формулою сферичної головки, виходячи з того, що для лаку "Ферацемін" має місце неповне змочування  $0 < \theta < 90^\circ$ , тобто крапля препарату має форму кульового сегмента. Робота адгезії зразків пластмаси "Протакрил-М", покритих лаком, дорівнює  $167 \text{ мДж}/\text{м}^2$ , що свідчить про високу адгезійну міцність стоматологічного лаку "Ферацемін".

## Висновки

1. На підставі проведених структурно-механічних досліджень встановлено, що реологічні характеристики впливають на експлуатаційні властивості лаків, а саме: вибрана оптимальна глейкість сприяє легкому нанесенню лаку пензлем на тіло протеза.
2. Розраховано роботу адгезії, показник якої свідчить про високу адгезійну міцність стоматологічного лаку "Ферацемін".

1. Гаврилов Е.И. Теория и клиника протезирования частичными съемочными протезами. — М.: Медицина, 1995. — 367 с.
2. Гаврилов Е.И., Щербаков А.С. Ортопедическая стоматология. — М., 1996. — С. 388—389.
3. Гожая Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии. — М.: Медицина, 1998. — 150 с.
4. Данилов П.Д. Повышение биологической индифферентности съемных протезов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Х., 1997. — 18 с.
5. Каменев В.В. // Ортопед. стоматология. — 1997. — № 8. — С. 77—79.

Надійшла до редакції 02.10.2000.

*I.A. Егоров, Ж.Н. Полова*

## СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АКРИЛОВОЙ ПЛАСТМАССЫ "ПРОТАКРИЛ-М" И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛАКА «ФЕРАЦЕМИН»

Проведены структурно-механические исследования стоматологических лаков и лаковых основ для выбора оптимальной вязкости разрабатываемого препарата. Определено растекание лака на поверхность пластмассы (протеза) и рассчитана работа адгезии "Ферацемина".

*I.A. Yegorov, Zh.M. Polova*

## STRUCTURAL AND MECHANICAL, PHYSICAL AND MECHANICAL INVESTIGATIONS ACRILIC PLASTIC MATERIALS PROTACRIL-M OF DENTAL LACQUER "FERACEMIENE"

### SUMMARY

To choose the optimal viscosity of the preparation structural and mechanical investigations of dental lacquers and lacquer bases have been carried out lacquer spilling capacity on the plastic surface has been determined "Feracemiene" adhesion work has been calculated.

## ХЕМОРЕСУРСОЗНАВЧЕ ВИВЧЕННЯ ЦИКЛОАРТАНІВ РОДУ *ASTRAGALUS L.*

Національна фармацевтична академія України

Останнім часом рослини роду *Astragalus L.* все більше привертають увагу дослідників. Серед них виявлено рослини, які мають гіпотензивну, кровоспинну, діуретичну, антимікробну, імуностимулюючу та інші види активності [3]. Різnobічну фармакологічну дію забезпечують біологічно активні речовини (БАР) астрагалів: флавоноїди, алкалоїди, сапоніни, циклоартани, кумарини, камеді, амінокислоти тощо [2–5, 8].

Циклоартани — відносно недавно відкрита група БАР рослинного походження, в основі якої лежить система циклопентанопергідрофенантрену. Перше повідомлення про виділення циклоартану з роду *Astragalus L.* родини Fabaceae з'явилось у 1981 р. На сьогодні відомо 62 речовини циклоартанової природи, одержані з астрагалів, що ростуть на території СНД [2, 3]. Виділено та встановлено структуру близько 50 циклоартанових глікозидів, представлених моно-, біс- або трисдесмозидами. Циклоартани мають у кільці А стероїдного ядра 9,19-циклопропанове кільце, в положенні C-4 — дві метильні групи, а також метильні групи в C-13 та C-14 положеннях. У C-17 знаходиться боковий ланцюг, який включає від 4 до 10 атомів вуглецю. Основна стереоспецифічна різниця між похідними циклоартану та стероїдами полягає в цис-сполученні кілець B/C, яке зумовлено наявністю 9,19-тричленного циклу. Утворення монодесмозидів проходить через гідроксильну групу в положенні C-3 : 3-O-β-D-ксилопіранозид циклосиверсигеніну, циклогалегінозиди В і А, дазіантозид В, циклоорбікозид А та ін. Монодесмозидів з роду *Astragalus L.* по інших центрах глікозидування не знайдено. Для циклоасгеніну А, 3-дегідроасгеніну С і циклоасгеніну В (*A.taschkendicus Bunge*), які мають кетогрупу в положенні C-3, глікозидів не виявлено. Біс- та трисдесмозиди приєднують цукрові залишки в положеннях C-3, C-6 і C-25. Буглеводні компоненти циклоартанів роду *Astragalus L.* найчастіше представлені D-ксилозою, рідше — D-глюкозою, L-арабінозою, L-рамнозою і D-апіозою. В положенні C-3 практично завжди приєднується D-ксилоза. Винятком є аралозиди (*A.amarus Pall.*, *A.villosissimus Bunge*, *A.microcephalus Wild.*, *A.penduliflorus Lam.*), що мають у положенні C-3 як цукровий компонент D-глюкозу.

D-Ксилоза в положенні C-3 часто ацетильована в C-2<sup>1</sup>, C-3<sup>1</sup> і C-4<sup>1</sup>. Виявлено більше 12 циклоартанів, які мають один, два або три ацетильних залишки в ксилозі: циклоасгенін С, циклогалегінозид А, астрасиверсіанін II (циклосиверсіозид А), III, IV (циклосиверсіозид В, астрагалозид I), V, IX, XII, циклосиверсіозид D, ізоастрагалозид I (астрасиверсіонін VIII) і II, ацетилізоастрагалозид I.

За будовою аглікону циклоартани поділяють на 15 груп. Частіше за інші зустрічаються 11 агліконів (див. схему). Серед рослин роду *Astragalus L.* найбільш розповсюдженні циклосиверсигенін та його глікозиди. Більше як 34 похідні циклосиверсигеніну виділено з 14 видів, які відносяться до 6 підродів та 12 секцій роду (табл.).

В 12 українських видах астрагалів виявлено циклоартани. З *A.galegiformis L.*, *A.dasyanthus Pall.* і вперше з *A.cicera L.* було виділено циклоартани, описані раніше в роботах інших авторів [4].

Передумовою до хеморесурсознавчого вивчення роду *Astragalus L.* з використанням як хімічних ознак циклоартанів можна вважати високу біологічну активність деяких з них [1]. Циклоартани виявляють кардіотонічну, імуностимулюючу, про-

типухлинну, протизапальну та інші види дії [3–5]. Зокрема, виявлено, що циклосиверсіозиди F і D мають антивірусну, гіпотензивну активності [7]. Циклосиверсіозид F було знайдено у 9 з 21 вивченого виду астрагалів.

Циклоартановий вміст астрагалів відрізняється високою своєрідністю. Це можна пояснити ендемічністю та ізольованістю ареалів видів: з 21 виду 14 — ендеміки. Тому види одного підроду і навіть однієї секції мають невеликий рівень парної спорідненості.

Хеморесурсознавче вивчення циклоартанів роду *Astragalus* L. дозволило виявити кореляцію між життєвою формою існування, морфологічними особливостями, місцем знаходження астрагалів та їх циклоартановим складом. Так, більшість з ацетильзованих циклоартанів міститься в *A.sieversianus* Pall. та *A.penduliflorum* Lam., які мають добре розвинуті високі стебла.

Секції 21.*Christianopsis* Gontsch. і 23.*Lithoon* (Nevski) Gontsch. (підрід II. *Caprinus*) близькі за генетичною спорідненістю [6]. Як видно з даних, наведених у табл., *Astragalus basineri* Trautv. (секція 21.) і *Astragalus sieversianus* Pall. (секція 23.) мають високий рівень парної спорідненості за циклоартановим складом. Обидва види переважно існують у гірських областях. У той же час між *A.alopecurus* Pall. і *A.schachrudensis* Bunge, які відносяться до одного підроду VII. *Cercidotrix* Bunge і однієї секції — *Alopecias* (Stev.) Bunge, спорідненість за циклоартановим складом відсутня. *A.alopecurus* росте на узліссях лісів, степових луках, а *A.schachrudensis* — в горах (1200–1500 м), на кам'янистих схилах. Нами виявлено, що астрагали підроду VII. *Cercidotrix* Bunge мають дуже незначну спорідненість між собою за циклоартановим складом.

У той же час, види, які займають різне систематичне положення, — *A.basineri* Trautv. (див. вище) та *A.schachrudensis* Bunge, підрід VI. *Calycophysa* Bunge, секція 57. *Alopecias* (Stev.) Bunge мають високий рівень парної спорідненості. Причина високої подібності за циклоартановим складом полягає, на нашу думку, в морфолого-екологічній характеристиці цих видів. Обидва види — багаторічні трав'янисті рослини до 1 м заввишки з розвиненими стеблами. *A.basineri* опушений білими та зрідка чорними трихомами, *A.schachrudensis* — тільки білими, але стебло має голе. Перший є ендемом гірських районів Туркменії, другий росте в тому ж районі та поширеній в Ірані. Ці види переважно зростають на кам'янистих схилах, тобто є петрофілами.

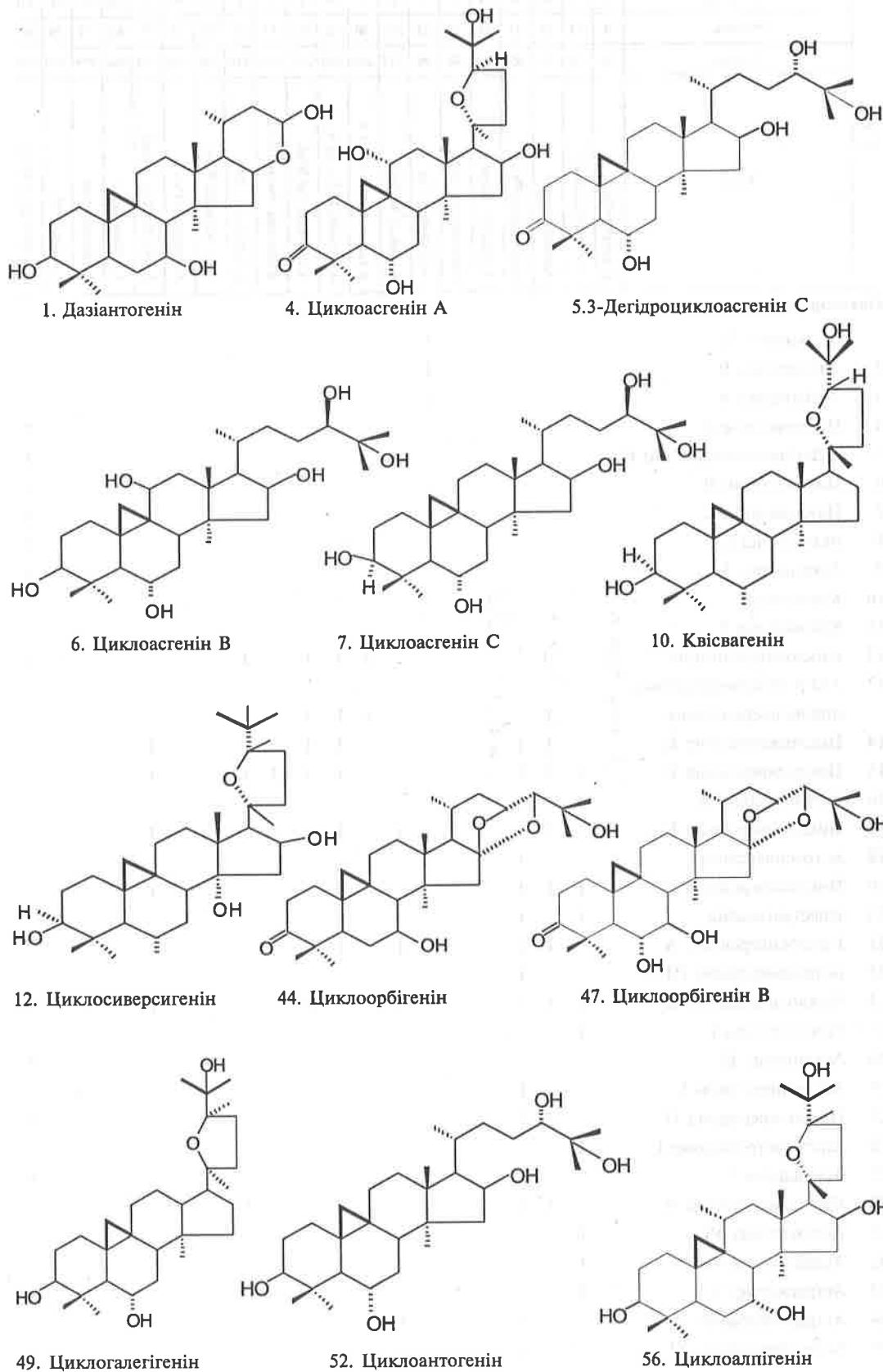
Виявлення циклогалегігеніну в суцвіттях *A.galegiformis* L., підрід I. *Phaca* Bunge, секція 9. *Galegiformis* Gontsch. та в надземній частині *A.falcatus* Lam, підрід VII. *Cercidotrix* Bunge, секція 65. *Euodmus* Bunge підтверджує наш висновок про кореляцію між життєвими умовами астрагалів і циклоартановим складом. Незважаючи на далеку морфологічну відстань, ці види об'єднують подібні умови існування. Вони ростуть переважно в широколистяних лісах, субальпійських луках, по берегах річок. Ареал поширення збігається на Кавказі і в деяких районах Європи.

Найбільш різноманітний циклоартановий склад характерний для підроду II. *Caprinus* Bunge., який представлений багаторічниками, опушеними простими волосками, з більш-менш розвиненими стеблами, зі шкірястими бобами. Здебільшого — це ксерофілізовані мезофіти і зрідка — ефемероїди.

Цікавими видами для поглиблого вивчення можуть бути *A.basineri*, *A.sieversianus* і *A.quisqualis*, які містять циклосиверсіозиди F і D. Але перспективним для практичного використання може бути лише *A.sieversianus*, який має достатню сировинну базу і росте в доступних для заготівлі місцях.

Як перспективне джерело одержання циклоартанів заслуговує на увагу *A.penduliflorum* Lam. — підрід I., секція 11. *Cenanthrum* Koch. З цього поліморфного виду, який за сучасними даними об'єднує *A.mongolicus* Bunge, *A.membranaceus* (Fisch.) Bunge і *A.propinquus* B.Schischk., було виділено 14 циклоартанових сполучок. *A.penduliflorum* займає великий ареал існування, невибагливий до ґрунту і

*Основні аглікони циклоарптанів роду *Astragalus L.**  
 (Нумерація речовин відповідає нумерації в таблиці)



Розповсюдження циклоартанів серед роду *Astragalus L.*

№ п/п	Види	№ підроду		I	I	II	II	II	II	II	II	IV	V	V	V	VI	VI	VII	VII	VII	VII	
		№ секції		9	11	21	23	25	27	27	27	30	46	53	53	54	57	57	65	71	79	90
		№ виду		16	28	86	89	91	94	96	117	204	270	297	311	316	338	356	364	408	479	520

**Циклоартани**

1	Дазіантогенін											1									
2	Дазіантозид В											1									
3	Дазіантозид А											1									
4	Циклоасгенін А																				
5	3-Дегідроциклоасгенін С																				1
6	Циклоасгенін В																				1
7	Циклоасгенін С																				1
8	Аскендозид С																				1
9	Аскендозид А																				1
10	Квісвагенін											1									
11	Квісвалозид В											1									
12	Циклосиверсигенін	1	1										1	1	1	1	1				1
13	3-O-β-D-Ксилопіранозид циклосиверсигеніну	1	1										1	1	1	1					1
14	Циклосиверсіозид Е			1	1									1	1						1
15	Циклосиверсіозид F	1	1	1									1	1	1	1					1
16	Астрагалозид III			1																	
17	Циклосиверсіозид С			1	1								1	1							1
18	Астрасиверсіанін					1															
19	Циклосиверсіозид D			1	1	1															1
20	Ізоастрагалозид			1	1																
21	Циклосиверсіозид А			1	1								1	1							1
22	Астрасиверсіанін III						1														
23	Циклосиверсіозид В			1	1	1							1	1							1
24	Ізоастралозид I					1															
25	Аскендозид D																				1
26	Астрасиверсіанін I							1													
27	Циклосиверсіазид G					1	1														1
28	Ацетиластрагалозид I					1															
29	Аскендозид В																				1
30	Циклосиверсіозид Н					1	1														
31	Астрагалозид VI					1															
32	Астрагалозид VII					1															
33	Астрагалозид V					1															
34	Астрасиверсіанін IX							1													
35	Астрасиверсіанін XI							1													

№ п/п	Види	№ підроду	I	I	II	II	II	II	II	II	IV	V	V	V	VI	VI	VII	VII	VII	VII		
		№ секції	9	11	21	23	25	27	27	27	30	46	53	53	53	54	57	57	65	71	79	90
		№ виду	16	28	86	89	91	94	96	117	204	270	297	311	316	338	356	364	408	479	520	609
36	Астрасиверсіанін XII	A.galeiformis L.																				
37	Астрасиверсіанін XIII	A.penduliflous Lam.	1																			
38	Циклоаралозид С	A.basineri Trautv.																			1	
39	Циклоаралозид Е	A.sieversianus Pall.																			1	
40	Циклоаралозид А	A.quisqualis Bunge																			1	
41	Циклоаралозид F	A.orbiculatus Ledeb.	1																		1	
42	Астрагалозид VIII	A.dasyanthus Pall.	1																			
43	Циклоаралозид D	A.babatagi M.Pop.																			1	
44	Циклоорбігенін	A.kurgankolensis Ov. et R.																				
45	Циклоорбікозид А	A.uninodus M.Pop. et Ved.	1																			
46	Циклоорбікозид G	A.microcephalus Wild.																				
47	Циклоорбігенін В	A.kuhitangi (Nevski) Boriss.																				
48	Циклоорбікозид В	A.tragacantha Habl.																				
49	Циклогалегігенін	A.pterocephalus Bunge	1																			
50	Циклогалегінозид В	A.alopecurus Pall.	1																			
51	Циклогалегінозид А	A.schachrudensis Bunge	1																		1	
52	Циклокантогенін	A.falcatus Lamm.																			1	
53	Циклокантозид	A.adscurgens Pall.																			1	
54	(20R,24S)-3,16-Дикарбоніл-6а,25-дигідрокси-20,24-епокси-9,19-цикладурсгенін	A.amarus Pall.																				
55	(20R,24S)-3,16-Дикарбоніл-6а,25-дигідрокси-20,24-епокси-23-нітроген-9,19-цикладурсгенін	A.taschkendicus Bunge																			1	
56	Циклоаллігенін																				1	
57	Циклоалпіозид D																				1	

Примітка. Нумерація підродів, секцій та видів здійснюється за даними "Флора ССР".

Підроди:

I — Phaca (L.) Bunge, II — Caprinus Bunge, IV — Trimtniaeus Bunge, V — Tragacantha Bunge, VI — Calycophysa Bunge, VII — Cercidothrix Bunge.

Секції:

7. — Coluteocarpus Boiss., 9. — Galeiformis Gonsch., 11 — Semilunaria Gonsch., 21 — Christianopsis Gonsch., 23 — Lithoon (Nevski) Gonsch., 25 — Mesocarpon Gonsch., 27 — Erionotus Bunge, 30 — Myobroma (Stev.) Bunge, 46 — Harpilobus Bunge, 53 — Oliganthos Boriss., 54 — Polyanthos Boriss., 57 — Alopecias (Stev.) Bunge, 65 — Euodmus Bunge, 71 — Onobrychium Bunge, 79 — Picrophace Bunge, 90 — Proselius (Stev.) Bunge, 94 — Ammodendron Bunge.

росте від рівнини до високогірного поясу. Фармакологічними дослідженнями встановлено високу протипухлину активність рослини. Водно-спиртові екстракти виявляють гіпотензивні властивості, викликають імунологічний ефект, посилюють кровотворення. Сума сапонінів пригнічує утворення переокиснених ліпідів у серцевому м'язі [3—5].

Практичний інтерес являють трагакантові астрагали *A.microcephalus* Wild. і *A.tragacantha* Habl. (*A.arnacantha* M.B.), які мають значну сировинну базу. У підроді *Cercidothrix* Bunge заслуговують на увагу *A.falcatus* Lam і *A.adsurgens* Bunge. Перший вид вирощують як кормову культуру, другий — має широкий ареал існування і використовується як кормова рослина у тваринництві.

## Висновки

1. Проведене хеморесурсознавче дослідження циклоартанових сполук роду астрагал виявило кореляцію між життєвою формою існування, морфологічними особливостями, місцезнаходженням астрагалів та їх циклоартановим складом.

2. Виявлено види астрагалів як перспективні джерела одержання біологічно активних циклоартанів.

1. Ковальова А.М. // Вісн. фармації. — 1997. — № 1(15). — С. 122—123.
2. Ковальова А.М. // Там же. — 1998. — № 1(17). — С. 48—50.
3. Ковальова А.М., Комісаренко А.М., Комісаренко М.Ф. // Там же. — 1997. — № 1 (15). — С. 62—70.
4. Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Комісаренко М.Ф та ін. // Клін. фармація. — 1998. — Т.2. — № 3. — С. 83—88.
5. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; семейства Hydrangeaceae — Haloragaceae. — Л.: Наука, 1987. — 326 с.
6. Флора СССР. — М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1946. — Т.12. — 919 с.
7. Osaka YakuhanKenkyusho K.K. // Chem. Abstrs. — 1983. — Vol. 98. — № 95652.
8. Zheng Sh., Sun L., Shen X. // Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao. — 1992. — Vol. 13, № 8. — P. 1090—1091; Chem Abstrs. — 1993. — Vol. 118. — № 77091.

Надійшла до редакції 06.07.2000.

*A.M. Kovaleva*

## ХЕМОРЕСУРСОВЕДЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЦИКЛОАРТАНОВ РОДА ASTRAGALUS L.

Проведенное хеморесурсоведческое исследование циклоартановых соединений рода астрагал выявило корреляцию между жизненной формой существования, морфологическими особенностями, местом произрастания астрагалов и их циклоартановым составом.

Данные исследования могут быть использованы для целенаправленного поиска источников биологически активных циклоартанов, которые обладают гипотензивной, кардиотонической, иммуностимулирующей, противоопухолевой, противовирусной и противовоспалительной активностью, а также создания на их основе препаратов.

*A.M. Kovalyova*

## CHEMORESOURCE RUNNING RESEARCH OF CYCLOARTHAN'S OF GENUS ASTRAGALUS L.

### SUMMARY

Chemoresource running research of cycloarthan's of the genus Astragalus L. was conducted. With the aim to find out the content of cycloarthan's connections was carried out. As a result correlation among vitality form of existence, morphological features, astragals' place of growth and their cycloarthanic compositions was found.

The results of the research can be used for the biologically active cycloarthan that posses hypotensiv, cardiotonic, immunity stimulating, antitumour, ativirose, anti-inflammatory activity and creating medicines on their basis.

## АЛАНТОЇН ТА ХЛОРОГЕНОВА КИСЛОТА З НАСІННЯ ГІРКОКАШТАНА ЗВИЧАЙНОГО (AESCULUS HIPPOCASTANUM L.)

Державний науковий центр лікарських засобів

Раніше з насіння гіркої каштана звичайного (*Aesculus hippocastanum L.*) було виділено кумарини, флавоноїди, тритерпенові глікозиди [2, 3, 6], ліпіди [1] та меланін [7]. Продовжуючи вивчення біологічно активних сполук гіркої каштана звичайного, ми поставили собі за мету дослідити наявність алантойну та хлорогенової кислоти в насінні вищезазначеної рослини.

### Об'єкти та методи дослідження

Насіння гіркої каштана звичайного зібрано в лісопарковій зоні Харкова у 1997 р. у фазу плодоношення. Його піддавали сушинню на повітрі при кімнатній температурі, подрібнювали і просіювали, збираючи фракції з розміром частинок 0,3–0,5 мм. Подрібнену сировину екстрагували 70 % спиртом. Одержані екстракти упарювали до водного залишка. Для одержання алантойну і хлорогенової кислоти водний залишок фракціонували хлороформно-спиртовою сумішшю (9:1), етилацетатом та н-бутанолом [3, 6]. Оброблений розчинниками водний залишок використали для одержання алантойну, а з маточників етилацетатної фракції одержували хлорогенову кислоту.

*Використані реактиви та розчинники:* спирт етиловий (ГОСТ 5963-67), хлороформ (ГОСТ 20015-88, х.ч.), етилацетат (ТУ 64-19-38-90, х.ч.), кислота оцтова (ГОСТ 6175-78, х.ч.), н-бутанол (ГОСТ 6006-78, х.ч.). Для хроматографії використовували хроматографічний папір FN-1 (Німеччина).

Одержані речовини ретельно подрібнювали і висушували у вакуумі над п'ятирікисом фосфору при розрідженні  $10^{-2}$  мм. рт. ст. і температурі 110–115 °C протягом 4–5 год. Температуру топлення визначали на приладі Кофлера. УФ-спектри реєстрували на приладі СФ-16. Хлорогенову кислоту виявляли на хроматограмах у фільтрованому УФ-світлі при довжині хвилі 366 нм. УЧ-спектри одержували на приладі UR-10 (в таблетці калію броміду).

Для виділення алантойну 0,5 л водного залишку після його обробки послідовно хлороформно-спиртовою сумішшю, етилацетатом та н-бутанолом концентрували до 50 мл і залишали в холодильнику при 10–12 °C. Через п'ять діб з розчину випали безбарвні кристали, які відокремлювали і перекристалізували з води. Вихід алантойну — 1,3 г, що становить 0,07 % від вихідної сировини.

Хлорогенову кислоту виділяли з маточників етилацетатної фракції після відокремлення кумаринових глікозидів і поліфенолів на колонках поліамідного сорбенту. Фракції, що містили хлорогенову кислоту, об'єднували, розчинники упарювали, а залишки розчиняли у воді з таким розрахунком, щоб одержати 25 % розчин. Після відстоювання розчин фільтрували, змішували з поліамідом у співвідношенні 1:30, вносили в колонку і проводили її елюювання 1 % водним розчином оцтової кислоти. Зону з яскраво-блакитною флуоресценцією фракціонували, елюати упарювали, а залишки кристалізували з етилового спирту. Одержано 0,9 г хлорогенової кислоти, що становить 0,05 % від вихідної сировини.

### Результати та їх обговорення

**Алантойн.** При хроматографуванні на папері FN-1 в системі розчинників н-бутиловий спирт—оцтова кислота—вода (4:1:2) з наступною обробкою хроматограмми

1 % розчином п-диметиламінобензальдегіду в спирті, який містить 5 % хлористо-водневої кислоти, та її нагріванням до 50–60 °C речовина на хроматограмі проявляється у вигляді жовтої плями з  $R_f$  0,35, що характерно для похідних сечовини [8].

Досліджувана речовина має загальну формулу  $C_4H_6N_4O_3$ , т. топл. 234–235 °C. ІЧ-спектр (таблетка калію броміду) дає підстави охарактеризувати такі функціональні групи:  $NH_2$  (3442, 3446, 1663 см<sup>-1</sup>),  $NH$  (3230, 3070, 1537 см<sup>-1</sup>),  $C=O$  (771, 1663 см<sup>-1</sup>).

В ЯМР спектрі (ДМСО) є сигнали при 5,25 (дублет,  $J = 8$  Гц), 5,76 (синглет), 6,82 (дублет  $J = 8$  Гц), 8,04 (синглет), 10,08 м.г. (синглет), які характеризують протони при C-5, N-8, N-6, N-1 і N-3.

Отримані дані свідчать, що виділена речовина ідентична алантойну (5-уреїд-гедантойну) [4].

**Хлорогенова кислота.** Речовина виявляється при хроматографуванні на папері FN-1 в системі 2 % розчину оцтової кислоти у фільтрованому УФ-світлі (366 нм) у вигляді яскраво-блакитної плями з  $R_f$  0,76 [5].

Досліджувана речовина має загальну формулу  $C_{16}H_{18}O_9$ , т. топл. 200–204 °C, УФ,  $\lambda_{\text{макс.}}$  (у метанолі) 325, 296, 240 нм. При лужному гідролізі досліджуваної речовини утворюється кофейна та D-хінна кислоти, які знаходяться в еквімолекулярних кількостях. Місце приєднання кофейної кислоти до D-хінної кислоти встановлювали методом лактонізації досліджуваної речовини в льодяній оцтовій кислоті. При цьому утворення лактонів хінної кислоти не відбувалося, що характерно для 5-O-кофеїл-D-хінної кислоти.

Проба змішування досліджуваної речовини з достовірним зразком хлорогенової кислоти не дає депресії температури топлення.

На підставі одержаних даних знайдена речовина є 5-O-кофеїл-D-хінною або хлорогеновою кислотою.

З насіння гіркокаштана алантойн та хлорогенова кислота виділені вперше.

## Висновок

З насіння гіркокаштана звичайного (*Aesculus hippocastanum L.*) вперше виділено та ідентифіковано алантойн (5-уреїд-гедантойн,  $C_4H_6N_4O_3$ , т. топл. 254–253 °C) та хлорогенову кислоту (5-кофеїл-D-хінна кислота),  $C_{16}H_{18}O_9$ , т. топл. 200–204 °C, УФ  $\lambda_{\text{макс.}}$  (у метанолі) 325, 296, 240 нм.

1. Деркач А.И., Комисаренко Н.Ф., Зинченко А.А. // Фармаком. — 1995. — № 4. — С. 33–34.
2. Деркач А.И., Котов А.Г., Комисаренко С.Н. // Там же. — 1999. — № 5. — С. 17–21.
3. Деркач А.И., Котов А.Г., Комисаренко А.Н. и др. // Материалы Международ. науч.-практ. конф. — Симферополь, 1996. — С. 289–290.
4. Дихтярев В.И., Ковалев В.Н., Комисаренко Н.Ф. и др. // Химия природ. соединений. — 1983. — № 5. — С. 655–656.
5. Дранник Л.И. Выделение и химическое изучение полифенольных соединений артишока: Автoref. дис. ... канд. фармац. наук. — Л., 1967. — 16 с.
6. Комисаренко Н.Ф., Деркач А.И., Комисаренко А.Н. и др. // Раст. ресурсы. — 1994. — Т. 29, Вып. 3. — С. 53–59.
7. Комисаренко Н.Ф., Деркач А.И., Черменева Г.В. и др. // Там же. — 1997. — Т. 33, № 2. — С. 56–58.
8. Хроматография на бумаге / Под ред. И.М.Хайса, К.Мацека). — М.: Изд-во иностр. лит., 1962. — 351 с.

Надійшла до редакції 20.11.2000.

**С.Н.Комисаренко, А.И.Деркач**

**АЛАНТОИН И ХЛОРОГЕНОВАЯ КИСЛОТА ИЗ СЕМЯН  
КАШТАНА КОНСКОГО (AESCULUS HIPPOCASTANUM L.)**

Из семян каштана конского (*Aesculus hippocastanum L.*) впервые выделены и идентифицированы два соединения: алантон (5-уреид-гедантон,  $C_4H_6N_4O_3$ , т. пл. 254–253 °C) и хлорогеновая кислота (5-кофеил-D-хинная кислота),  $C_{16}H_{18}O_9$ , т. пл. 200–204 °C,  $\lambda_{\text{макс.}}$  ( $CH_3OH$ ) 325, 296, 240 нм.

SUMMARY

Two compounds, alontoin ( $5\text{-uroid-gedantoin}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$ , melting point 254–253 °C) and chlorogenic acid ( $5\text{-caffeil-D-quinik acid}$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$ , melting point 200–204 °C,  $\lambda_{\max}(\text{CH}_3\text{OH})$  325, 296, 240 nm) were isolated and identified. These compounds in seeds were isolated and identified for first time.

УДК 615.379.6.543.42.062:577.127.4

В.С.КИСЛИЧЕНКО, д-р фармац. наук, доц., О.Ю.ТКАЧЕНКО, наук. співробітник,  
О.І.БОРИСЕНКО, аспірант

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ВОДНИХ ЕКСТРАКТІВ  
ТА ПОЛІСАХАРИДНИХ КОМПЛЕКСІВ З КОРИ ГЛОК  
ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ RIBES L. НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ**

Національна фармацевтична академія України

Представники роду *Ribes L.* (Смородина), які належать до родини Grossulariaceae (агрусові), здавна використовуються як істівні та лікарські рослини [2, 4]. Плоди смородини чорної застосовують при авітамінозі, анемії, вірусних захворюваннях та розладах шлунково-кишкового тракту; листя — для лікування алергічних захворювань, сечокам'яної хвороби, туберкульозу тощо.

У наш час усе ширше застосовуються лектини — білки рослинного (і тваринного) походження, що здатні специфічно зв'язуватись з вуглеводами в полісахаридно-поліпептидних комплексах (ПСК), що дозволяє виділити їх у водних екстрактах, не викликаючи при цьому порушення їх хімічних структур. Є відомості, що найчастіше застосовують лектини, одержані з рослин, — фітолектини [5, 6].

Виділити лектини і зберегти їх у лікарському засобі в нативному стані технологічно досить важко. Тому, застосовуючи різні технологічні прийоми, ми отримали полісахаридні комплекси та водні екстракти з кори глок смородини чорної, білої, червоної, золотистої, до складу яких входять поліпептидні ланцюжки (фітолектини).

Існує ряд відомостей про імуностимулюючу активність полісахаридно-поліпептидних комплексів з лікарської рослинної сировини. Ця проблема набуває особливої актуальності для хворих людей у зв'язку з ослабленням захисних функцій організму, які спричинені несприятливими екологічними факторами в деяких регіонах України. До ефективних імуностимуляторів належить культивована в Україні ехінацея пурпурна, яка містить багатий комплекс БАР: полісахариди, ферменти, фенольні сполуки, цикоріеву, органічні та жирні кислоти, мінеральні речовини [8]. Цим пояснюється наша зацікавленість в дослідженні імунологічних показників під впливом полісахаридних комплексів та водних екстрактів (фітозасобів) з кори глок представників роду *Ribes L.*

Мета нашого експерименту — вивчення *in vitro* впливу фітозасобів на функціональну активність лімфоцитів та нейрогуморальні фактори імунітету. Попередній аналіз отриманих даних свідчить про наявність в досліджуваних засобах чітко вираженого та стабільно відтворюваного ефекту відносно гемолітичної активності сироватки крові (табл.). Встановлено, що при різних видах інфекційної та неінфекційної патології зменшується гомеостатична функція імунної системи

по підтриманню біохімічної антигенної особистості організму внаслідок порушень автономних механізмів регуляції взаємодії її компонентів. В останні роки в імунонапатологічних відхиленнях велику увагу приділяють антитілам, що виявлені в реакціях з гетерологічними тканинами та клітинами крові, наприклад, гетерофільними гемолізинами, синтез і секреція яких спостерігається при виникненні та розвитку таких хвороб, як ревматоїдний артрит, гломерулонефрит, частота захворювань на які з віком значно збільшується [1, 3, 7].

#### *Вплив досліджуваних фітозасобів на гемолізини*

Вихідний рівень гемолізинів	Смородина чорна		Смородина червона		Смородина біла		Смородина золотиста		Береза бородавчаста	
	ПСК	водний екстракт	ПСК	водний екстракт	ПСК	водний екстракт	ПСК	водний екстракт	ПСК	водний екстракт
1,21	0,53	0,45	0,48	0,43	0,74	0,69	0,55	0,46	0,69	0,56
1,63	0,63	0,56	0,54	0,62	0,65	0,58	0,67	0,59	0,74	0,68
1,25	0,10	0,16	0,24	0,18	0,55	0,27	0,14	0,13	0,27	0,24
0,96	0,17	0,19	0,29	0,10	0,35	0,29	0,15	0,16	0,32	0,30
1,10	0,11	0,12	0,13	0,21	0,37	0,41	0,19	0,22	0,39	0,35
0,95	0,79	0,71	0,67	0,59	0,44	0,38	0,39	0,35	0,48	0,42
1,70	0,72	0,57	0,62	0,66	0,51	0,46	0,45	0,53	0,61	0,64

Нашими дослідженнями виявлено виражений імунокоригуючий ефект фітозасобів, отриманих з кори гілок представників роду *Ribes L.* Так, зафіковано їх дію на активність гетерофільних гемолізинів, взаємодію антитіл ізотопів A, M, G, Е з відповідними антигенними структурами. Слід відзначити, що було встановлено вплив полісахаридних комплексів на функцію Е-розеткоутворення (Т-лімфоцити). Зареєстровані вірогідні зміни в клітинах макрофагально-моноцитарної системи в реакціях, що зумовлюють процеси фагоцитозу (тест з латексом) та ферментативної деструкції чужорідного антигену (НСТ-тест).

#### **Висновок**

Отримано дані, які свідчать про перспективність подальшої розробки лікарських форм з досліджуваних фітозасобів з кори гілок представників роду *Ribes L.* і *Betula L.* та їх поглиблена фармакологічного вивчення.

1. Кисличенко В.С., Антипенская Л.В., Игумнова Н.И. // Тез. Респ. науч.-практ. конф. к 70-летию ХФИ. – Х., 1991. – С. 221–222.
2. Кисличенко В.С., Криворучко Е.В. // Вестн. пробл. совр. медицины. – 1996. – № 3. – С. 10–19.
3. Кисличенко В.С., Маркова В.М. // Вестн. пробл. биологии и медицины. – 1997. – № 17. – С. 27–32.
4. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відповід. ред. А.М.Гродзінський. – К.: УРЕ, 1992. – 544 с.
5. Луцьк М.Д., Детюк Е.С., Луцьк А.Д. Лектины в гистохимии. – К.: Наук. думка, 1990. – 132 с.
6. Луцьк М.Д., Панасюк Е.Н., Луцьк А.Д. Лектины. – Львов: Вищ. шк., 1981. – 156 с.
7. Мартинов А.В., Кисличенко В.С., Смілянська М.В. та ін. // Клін. фармація. – 1998. – Т. 2, № 3. – С. 89–91.
8. Погоріла Н.Ф., Меникова В.О., Брайон О.В. та ін. // Фармац. журн. – 1997. – № 4. – С. 80–83.

Надійшла до редакції 10.04.2000.

***В.С.Кисличенко, Е.Ю.Ткаченко, Е.И.Борисенко***

#### **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТОВ И ПОЛИСАХАРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ С КОРЫ ВЕТВЕЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА RIBES L. И BETULA L. НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ**

Представлены данные, касающиеся влияния полученных средств из растительного сырья представителей рода *Ribes L.* и *Betula L.* на функциональную активность лимфоцитов и нейрогуморальные факторы иммунитета *in vitro*. Результаты эксперимента показывают перспективность дальнейшего углубленного фармакологического изучения лекарственных форм на основе полученных фитосредств.

STUDY OF AFFECTS OF WATER EXTRACTS  
AND POLYSACCHARIDES OBTAINED FROM BRANCH'S BARK OF PLANTS  
OF GENUS RIBES L. AND BETULA L. ON IMMUNOLOGIC STATE

SUMMARY

The remedies obtained from representatives of genus Ribes L. and Betula L. affect upon functional activity of lymphocytes and immunity neurohumoral factor in vitro. The results of our experiment have shown the perspective for further elaborate pharmacological study of the medicines on the basic of medical plants.

УДК 615.9-616.379-008.64-085.246.2

О.В.ЩЕРБАК, канд. мед. наук, доц.

**ВИКОРИСТАННЯ ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ У ТЕРАПІЇ  
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ІІ ТИПУ**

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця*

Ентеросорбція — метод детоксикації організму, що ґрунтуються на зв'язуванні та вищукенні через травний канал з лікувальною або профілактичною метою ендогенних та екзогенних речовин, надмолекулярних структур та клітин за допомогою введених у нього сорбентів [1, 10]. Механізми лікувальної дії ентеросорбентів залежать від виду сорбенту і структури сорбатів (ксенобіотиків, токсинів, клітин), шляхів надходження токсичних речовин в організм, ступеня токсикозу, стану обміну між кров'ю та ентеральним середовищем [2, 9]. Сорбенти мають різні властивості та відрізняються за деякими ознаками [1]. На сьогодні створено кілька класифікацій сорбентів та ентеросорбентів [9], а також сформульовано вимоги до них [1].

Ентеросорбенти успішно застосовуються в комплексній терапії при різноманітній патології [1, 2, 4, 6, 9, 10]. Терапевтична ефективність ентеросорбції при низці захворювань визначається реалізацією модифікуючого впливу фізико-хімічних властивостей ентеросорбентів на гомеостаз [6]. Загальні закономірності фізіологічних процесів і компенсаторно-адаптивні можливості організму в умовах пошкоджуючих факторів забезпечують функціонування цілого комплексу механізмів детоксикаційної дії ентеросорбентів.

Доцільність застосування ентеросорбентів в ендокринологічній практиці, враховуючи порушення обміну речовин при цих захворюваннях, очевидна [3]. На кафедрі ендокринології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця ентеросорбенти використовуються близько 20 років. Традиційна терапія цукрового діабету не завжди вирішує всі питання реабілітації хворих, тому в оздоровленні хворих на цукровий діабет II типу (ЦД-II) широке застосування знайшли ентеросорбенти. Терапевтичний ефект ентеросорбції спостерігається у переважної більшості хворих. Ентеросорбенти допомагали швидше компенсувати обмін речовин при діабеті, домогтися регресу основних проявів захворювання, знизити дозу гіпоглікемізуючих засобів [3, 5, 11, 12].

Одним з напрямків розвитку сорбційних технологій є пошук варіантів хіміко-технологічного забезпечення з отриманням матеріалів, які мають високі сорбційні характеристики на одиницю своєї маси [4, 9]. Такими сьогодні є волокнисті ентеросорбенти, створені співробітниками Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика та Інституту фізичної хімії АН України на основі

поліметилсилоксану. Найкращим представником цих ентеросорбентів є ентеросгель — гідрофобний високомолекулярний біологічно інертний сорбент на основі кремнійорганічних полімерів з консистенцією гелю і з широким діапазоном радіуса пор — від 18 до 300 нм [10]. Ентеросгель діє як загальний детоксикуючий засіб: адсорбує з кишкового вмісту і крові токсичні речовини та продукти незакінченого метаболізму, попереджує їх всмоктування [9]. Характерною особливістю є захисна дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Сорбційна активність до полісахаридів, слизу, пепсину, трипсину незначна.

Вищепеределі факти, висока ефективність ентеросгелю при лікуванні цукрового діабету [7, 8] створили передумови для його застосування у хворих на ЦД II. Ми спостерігали 23 хворих на ЦД II (15 жінок та 8 чоловіків) віком від 42 до 68 років з тривалістю захворювання більше п'яти років. Препарат призначали перорально по 10–15 г тричі на добу в проміжках між прийомами їжі та ліків. Перед вживанням разову дозу препарату ретельно розмішували в 40–50 мл столової води без газу до отримання однорідної зависі. Добова доза ентеросгелю становила 30–45 г, тривалість курсу лікування — 14–21 доба.

При аналізі результатів спостереження (табл. 1) виявлено, що застосування ентеросгелю дозволяє досягти компенсації діабету без збільшення дози пероральних цукрознижувальних засобів. У цей же час хворі контрольної групи продовжували перебувати у стані декомпенсації, що підтверджувалося визначенням пре- і пост-прандіальної концентрації глюкози в крові та фруктозаміну.

Ми також вивчали вплив ентеросгелю на показники ліпідного обміну (табл. 2). Застосування курсового лікування ентеросгелем призводило до зниження рівня загального холестерину у крові хворих на цукровий діабет II типу (на 24,4 %), підвищення його вмісту в ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ) та зменшення індексу атерогенності. Зменшення вмісту холестерину в крові відзначено і в інших клінічних дослідженнях по використанню ентеросгелю [7], що дає підставу робити висновок про активізацію антиатерогенних механізмів. Слід також відзначити, що при застосуванні цього ентеросорбенту в інших клініках було за-

Таблиця 1

*Вплив ентеросгелю на вуглеводний обмін у хворих на цукровий діабет II типу*

Показники	Група хворих, які отримували ентеросгель (n = 23)				Контрольна група (n = 22)		
	до лікування	після лікування	P	P <sub>1</sub>	до лікування	після лікування	P
Глікемія базальна, ммоль/л	10,89±0,43	8,23±0,21	< 0,01	> 0,5	10,42±0,65	9,32±0,42	> 0,05
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	12,32±0,64	10,12±0,35	< 0,01	> 0,05	11,98±0,70	10,64±0,32	> 0,05
Глюкозурія добова, г/л	30,2±3,5	8,5±1,4	< 0,001	< 0,05	28,8±2,5	14,5±2,2	< 0,001
Гемоглобін глікований, %	9,12±0,56	8,74±0,72	> 0,05	> 0,05	9,01±0,52	8,75±0,64	> 0,05
Фруктозамін, ммоль/л	0,58±0,07	0,35±0,03	< 0,05	> 0,05	0,52±0,09	0,47±0,06	> 0,05

Примітка. Р — достовірність різниць в обох групах хворих до і після лікування. Розраховано різницевим методом. Р<sub>1</sub> — достовірність різниць обох груп хворих після лікування.

Таблиця 2

*Вплив ентеросгелю на показники ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет II типу*

Показники	Група хворих, які отримували ентеросгель (n = 23)				Контрольна група (n = 22)		
	до лікування	після лікування	P	P <sub>1</sub>	до лікування	після лікування	P
Холестерин, ммоль/л	6,72±0,62	5,08±0,32	< 0,05	> 0,05	6,38±0,56	6,12±0,78	> 0,05
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	2,92±0,45	4,32±0,40	< 0,05	< 0,05	2,78±0,33	3,01±0,21	> 0,05
Індекс атерогенності	2,31±0,41	1,12±0,32	< 0,05	> 0,05	2,22±0,25	1,96±0,32	> 0,05

Примітка. Позначення Р і Р<sub>1</sub> наведено у табл. 1.

реєстровано поліпшення показників білкового та ліпідного обмінів, швидке купування ознак кетозу. Кетоацидоз у хворих з легкою і середньою формою діабету зникав, а з важкою формою — значно зменшувався [11]. У хворих зникала або зменшувалася спрага та сухість у роті, нормалізувався рівень цукру у крові і, як наслідок, добова потреба в інсуліні знижувалася на 6—20 ОД.

Слід також відмітити, що застосування ентеросорбентів спрояє позитивний вплив на організм при лікуванні різноманітних ускладнень. Так, ентеросорбенти діють на імунний статус хворих з синдромом діабетичної ступні, стабілізують стан клітинної ланки імунітету [8]; застосування сорбентів скорочує на 7—8 діб термін очищення рані від некротичних тканин, прискорює грануляцію [11].

## Висновок

Застосування ентеросгелю в комплексному лікуванні цукрового діабету II типу сприяє досягненню компенсації захворювання без збільшення дози цукрознижувальних засобів, спрояє антиатерогенну дію, допомагає досягненню ремісії супутніх захворювань. Це дозволяє рекомендувати ентеросгель для широкого застосування в амбулаторних умовах з метою детоксикації організму та його оздоровлення у хворих на цукровий діабет II типу, ускладнений супутньою патологією, насамперед сердцево-судинної та гепато-біліарної систем.

1. Альтернативная медицина: Немедикаментозные методы лечения / Под ред. Н.А.Белякова. — Архангельск: Сев.-Зап. кн. изд-во, 1994. — 456 с.
2. Андрейчин М.А., Гебеш В.В., Гнатюк М.С. и др. // Врачеб. дело. — 1991. — № 9. — С. 12—19.
3. Боднар П.М. // Ліки. — 1996. — № 5—6. — С. 55—58.
4. Буцька В.Є., Гриценко О.М., Шевченко Ю.М. // Фармац. журн. — 1996. — № 5—6. — С. 132—133.
5. Воронко А.А. // Ліки. — 1996. — № 5—6. — С. 64—68.
6. Георгійчиц М.А., Вінник Ю.О. // Фармац. журн. — 1999. — № 2. — С. 50—55.
7. Гребельник М.Т. // Ліки. — 1996. — № 5—6. — С. 90—93.
8. Прокопчук А.І. // Фармац. журн. — 1997. — № 3. — С. 70—71.
9. Распутняк С.Г., Лапчинська І.І., Щербак О.В. // Там же. — С. 62—67.
10. Федорцов О.Є. // Ліки. — 1998. — № 2. — С. 33—37.
11. Шумейко І.А. // Фармац. журн. — 1997. — № 4. — С. 93—96.
12. Щербак О.В. // Ліки. — 1996. — № 5—6. — С. 68—74.

Надійшла до редакції 20.11.2000.

## A.B.Щербак

### ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

Приведены результаты клинического изучения применения энтеросорбента энтеросгеля у больных сахарным диабетом II типа. Препарат использовали при лечении 23 пациентов (15 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 42 до 68 лет с длительностью заболевания диабетом свыше пяти лет. Продолжительность курса лечения составила 14—21 сутки. Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии применения энтеросгеля на углеводный обмен, показатели липидного обмена; антиатерогенном действии препарата.

## O.V.Shcherbak

### USE OF ENTEROSGEL AN EXAMPLE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II

## SUMMARY

This article deals the analysis of enterosorbent "Enterosgel" used for treatments with Diabetes Mellitus type II. The preparation had different effects on the patients: it stabilized the course of the disease, promoted compensation of metabolism and the decrease of the signs of the disease, had antiarterogenic effect.

УДК 614.27

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

## **КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ – СПЕЦІАЛІСТІВ КЕРІВНОЇ ЛАНКИ**

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

Наслідки роботи провізора — спеціаліста керівної ланки, особливо керівника аптеки будь-якої форми власності, завжди відбуваються на фінансово-господарських показниках діяльності підприємства.

У роботі кожного керівника є два рівноцінних магістральних напрями: перший зводиться до виконання єдиної для всіх державної програми, яка визначає загальний напрям і результат усіх видів діяльності на кінець облікового періоду; другий — передбачає виявлення його індивідуальних можливостей і якостей, розкриття потенційних можливостей, творчості в роботі, мужності і відповідальності у прийнятті рішень, вміння при виборі методів і прийнятті рішень з усіх варіантів обрати єдине правильне рішення, щоб досягти кінцевої мети. Проте навіть досвідченому працівнику інколи важко оцінити орієнтири і шляхи досягнення означеної мети. Ще важче це зробити відносно молодому спеціалісту.

Нині аптечна служба України, зберігаючи деякі традиційні методи роботи, набуває нових форм і видів діяльності, які не були властиві і характерні для неї в минулому. З'являються нові нормативні документи, ставляться нові вимоги не тільки до персоналу, але і до самих аптечних закладів, їх матеріально-технічної бази, особливо у зв'язку з ліцензуванням фармацевтичної діяльності і акредитацією підприємств галузі. Інакше кажучи, з'явились і продовжують з'являтися організаційні, технічні і технологічні нововведення, які можуть викликати в аптечних працівників розгубленість, нерішучість, пасивне або активне небажання погоджуватися з даними нововведеннями.

У процесі підготовки і перепідготовки кадрів слід ураховувати ці виникаючі об'єктивні і суб'єктивні проблеми і надавати максимально можливу допомогу тим, хто навчається, щоб полегшити їм входження в якісно нову сферу діяльності, яка зберегла деякі свої багато років існуючі особливості. Значну роль у цьому відіграють курси підвищення кваліфікації. Але у зв'язку з коротким терміном навчання на них не можна вирішити всі проблеми, що виникають у слухачів, проте викладач має можливість спрямувати зусилля кожного курсанта в потрібне русло, допомогти у правильному трактуванні, розумінні і впровадженні прийнятої нормативно-розпорядчої документації, підказати алгоритм дій керівника для успішного досягнення кінцевої мети, повної відповідності його діяльності і діяльності аптеки в цілому всім вимогам, що ставляться до них.

Для досягнення належного ефекту щодо підвищення кваліфікації провізорів — спеціалістів керівної ланки протягом останнього десятиріччя, коли відбулися значні зміни в роботі аптек, працівники кафедри організації і економіки фармації займаються оптимізацією процесу навчання, що було і лишається одним з наших основних завдань [4, 5]. Саме тому у процесі навчання враховуються всі нові вимоги, що ставляться до діяльності аптек, а також розглядаються труднощі, пов'язані з їх впровадженням і додержанням.

За останні роки для поліпшення навчального процесу було створено філіали кафедри організації і економіки фармації та кафедри промислової фармації КМАПО у вигляді навчально-інформаційного центру “Фармацевтичної фірми “Дарниця” і навчального центру при Представництві Угорського фармацевтичного заводу “Гедеон Ріхтер” в Україні, заняття в яких проводять висококваліфіковані спеціалісти цих підприємств спільно з викладачами кафедр. Таке співробітництво дає позитивні результати. Зазначені підприємства інтегровані в ринкові взаємовідносини, мають багатий досвід роботи на ринку фармацевтичних препаратів, відзначаються високою якістю продукції, яку вони випускають, вирішують завдання щодо впровадження системи GMP на підприємстві, постійно вивчають попит на свою продукцію, відразу ж реагуючи на його зміни. Все це допомагає їм займати одне з провідних місць серед інших постачальників на фармацевтичному ринку. Проведення занять на їх базі поповнює знання курсантів насамперед з питань управління, взаємозв'язку з постачальниками в умовах ринкової економіки, орієнтації в умовах ринку, інформації про лікарські препарати тощо.

Нині особливі труднощі у працівників аптек виникають у зв'язку з необхідністю правильно і швидко орієнтуватися у великій кількості лікарських засобів, які з'явилися на фармацевтичному ринку. Номенклатура цих засобів за останні роки значно зросла, з'явилася велика кількість препаратів-аналогів. Збільшився також і контингент постачальників. За цих умов зросла потреба покупців у необхідній інформації про лікарські препарати.

Для вивчення питань, пов'язаних з оцінкою провізорами-спеціалістами ефективності рекламно-інформаційних засобів, які забезпечують просування ліків на вітчизняному ринку, а також для забезпечення споживачів якісною і лаконічною інформацією ми використали анкетне опитування курсантів, для чого було розроблено відповідні анкети.

Проведене анкетування показало, що найефективнішим джерелом інформації для споживачів є працівники аптек та інструкції для застосування лікарських препаратів, потім йдуть спеціалізовані медичні виставки, результати поглибленого клінічного вивчення, наукові симпозіуми, конференції, медичні (фармацевтичні) представники фармацевтичних фірм, наукові публікації, лікарі, курси підвищення кваліфікації.

Опитані вважають, що найефективнішим рекламним засобом є науково-популярні передачі про здоров'я на телебаченні, на другому місці — реклама на телебаченні; науково-популярні передачі на радіо; реклама у фахових періодичних виданнях, у загальноділовій пресі, на радіо, рекламні листівки, плакати, проспекти і на останньому місці — зовнішня реклама.

Проте слід зазначити, що в усіх випадках реклама спрямована лише на збільшення реалізації лікарських засобів, а знання, які одержують провізори-спеціалісти на курсах підвищення кваліфікації, підвищують їх професійний рівень, відповідальність за свої дії при придбанні та реалізації ліків, допомагають у наданні більш кваліфікованої інформації працівникам аптек і споживачам.

Одержані нами результати анкетування збігаються з даними інших авторів [1].

Спілкуючись на курсах підвищення кваліфікації з провізорами-спеціалістами, навчаючи їх, ми одночасно поповнююмо і свої знання. Так, завдяки постійним контактам з курсантами було виявлено кілька типових реакцій працівників аптек на нововведення у фармації, систематизовано їх, визначено причини і ситуації, що викликають ці реакції, встановлено взаємозв'язок психологічного забезпечення нововведень з реакціями на них, а також необхідність формування критично-позитивного ставлення до нововведень як на початковій стадії, так і в процесі їх реалізації та на кінцевому етапі [6].

Виявлені закономірності було покладено в основу розробки подальших за-няття у формі ділової гри для найбільш успішної психологічної підготовки кадрів до нововведень у фармації. Розроблено алгоритм ділової гри у діалоговій формі з урахуванням численних факторів та механізмів розкриття кожного етапу, а також рекомендації по стимулюванню працівників до нововведень [2], оскільки професійна інформація з цих питань є ключем до управління підприємством і колективом за нових умов праці.

На заняттях велика увага приділяється проведенню самостійної роботи керівників з документами, насамперед питанню одержання необхідної інформації та шляхам її здобуття. Наступний етап роботи — навчити курсантів правильного трактування вимог різних документів, правильної інтерпретації усіх їх положень, після чого логічно можна переходити до розвитку поняття необхідності прийняття всіх нововведень.

Поряд з новими формами роботи в навчальному процесі частково використовуються рекомендовані нами раніше види занять, які дають корисні і значні результати. Сюди відносяться заняття-діалог, ділові ігри, семінари, співбесіди, розв'язування ситуаційних задач, тестові завдання, а також завдання, які ґрунтуються на виборі оптимального варіанту вирішення проблеми з кількох запропонованих [3].

У процесі навчання ми рекомендуємо слухачам розроблені на кафедрі алгоритми необхідних і можливих дій провізора-керівника у багатьох видах діяльності. При цьому слід відмітити, що кожний етап цих дій базується на діючій нині документації. Ці документи зазначені в детальному описі алгоритму і рекомендується для самостійного вивчення. В разі необхідності викладач дає відповідні пояснення.

З курсантами-спеціалістами ми проводимо три види занять. Перший вид — це заняття з накопичення інформації, причому ми не тільки допомагаємо спеціалістам одержати цю інформацію, але і навчаємо їх, як правильно користуватися нею у подальшій роботі, адаптуючи інформацію до практичної діяльності.

Другий вид заняття — творчий. Така діяльність звичайно дає нові, оригінальні продукти високої громадської цінності, до яких можна віднести і лікарські засоби. Чітку межу між творчою діяльністю і високим рівнем майстерності провести важко. Але досвід роботи викладачів курсів підвищення кваліфікації у поєднанні з особливостями кожного спеціаліста, їх знаннями і вмінням при відповідній організації навчального процесу дають можливість розвинути і сформувати творчі можливості фахівця в комплексі. Оскільки ці особливості знаходяться в залежності не тільки від викладачів, але і від здібностей спеціалістів, які навчаються на курсах підвищення кваліфікації, ми виявляємо тих з них, хто має виражені здібності сприймати інформацію, інтерпретувати і творчо усвідомлювати її. Саме таких слухачів об'єднують у невеликі групи, в яких проводяться заняття під керівництвом викладача-адміністратора.

Така організація навчання одержала позитивну оцінку, оскільки вона дає можливість повніше розкрити підприємницькі і творчі здібності спеціаліста, знімає у нього страх перед труднощами, зменшує нервове напруження, створює атмосферу довіри між слухачами і викладачем. Ураховуючи ранговий і віковий ценз наших слухачів, таке бережливе ставлення до них має велике значення.

Третій вид заняття — контроль одержаних знань, який закінчується екзаменом щодо визначення практичних навичок, знань, умінь і теоретичної підготовки.

Отже, комплексний підхід до підвищення кваліфікації провізорів — спеціалістів керівної ланки на даному етапі розвитку фармацевтичної служби є найбільш вдалим і продуктивним методом навчання.

## Висновки

1. Показано необхідність і можливість комплексного використання всіх методів та форм навчання для вирішення проблем підвищення кваліфікації провізорів керівної ланки.

2. Вирішення проблем, які виникають, неможливе без урахування базисних і одержаних слухачами знань, а також без урахування їх здібностей до навчання і сприйняття інформації.

1. Громовик Б.П., Борищук В.О., Кухар О.О. // Фармац. журн. — 2000. — № 2. — С. 22—28.
2. Загорій В.А., Пономаренко М.С., Огородник В.В. та ін. // Там же. — 1997. — № 4. — С. 84—88.
3. Загорій В.А., Пономаренко М.С., Огородник В.В. та ін. // Там же. — 1998. — № 2. — С. 105—110.
4. Загоровська Л.Т., Губський І.М., Огородник В.В. і др. // Фармация. — 1990. — № 6. — С. 44—47.
5. Огородник В.В., Загоровська Л.Т. // Там же. — 1991. — № 3. — С. 53—55.
6. Пономаренко М.С., Огородник В.В., Вовк Н.Б. та ін. // Фармац. журн. — 1997. — № 3. — С. 104—108.

Надійшла до редакції 19.10.2000.

*Н.С.Пономаренко, В.А.Загорій, В.В.Огородник, М.Л.Сятина, А.А.Бабський*

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РАЗРЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ПРОВИЗОРОВ — СПЕЦИАЛИСТОВ РУКОВОДЯЩЕГО ЗВЕНА

Показано, что в учебном процессе подготовки и переподготовки специалистов руководящего звена следует учитывать новые требования к деятельности аптек, а также трудности, возникающие при их внедрении и соблюдении в новых условиях хозяйствования и руководства аптечной службой.

Положительный эффект в решении проблемы повышения квалификации специалистов руководящего звена может быть достигнут путем комплексного использования всех методов и форм обучения.

*M.S.Ponomarenko, V.A.Zagorij, V.V.Ogorodnik, M.L.Sjatinja, O.O.Babskij*

## COMPLEX APPROACH TO PROBLEMS OF ADVANCED TRAINING OF PHARMACEUTICS — SPECIALIST IN ADMINISTRATIVE AREA

### SUMMARY

While working out a curriculum of training and retraining administrative workers of pharmaceutical industry we take into account all new requirements to pharmacies operatio as well as all possibl difficulties of their implementation and keeping under the new economic and management conditions.

A positive effect in solving the problem of improving proficiency of administrative workers can be achieved due to a complex combining of various methods and techniques of teaching and learning.

## ФІТОТЕРАПІЯ

УДК 618.9+615.04

*С.М.ФУРСА, лікар, А.О.ЦУРКАН, аспірант, Г.Ю.СТЕЛЬМАХ, ст.лаборант,  
М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф., академік РЕА, Т.М.НІКОЛАЄВА, д-р мед.  
наук, проф., академік РАПН, В.М.СПІРІДОНІВ, д-р фармац. наук, проф.*

## ДЕЯКІ ВАЛЕРІАНОВМІСНІ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ПЕДІАТРИЇ

*Ярославська державна медична академія,  
Державний науковий центр лікарських засобів*

Профілактика та зміцнення здоров'я дитини, корекція різноманітних захворювань школярів лишається першочерговою проблемою. Так, тільки в Москві за останніх три роки у школярів зафіксовано зростання хвороб органів травлення на

15 %. У розв'язанні цієї проблеми в останні роки належне місце займає фітотерапія. Клітини дитячого організму за своєю структурою подібні рослинним. Багаті різноманітними фармакологічно активними речовинами фітопрепарати не викликають побічних явищ і малотоксичні. Тому їх можна використовувати тривалий час, особливо при хронічному процесі багатьох дитячих хвороб, зокрема патології шлунково-кишкового тракту, органів дихання, органів сечовиділення, шкіри, та при функціональних порушеннях нейроендокринної системи. Разом з тим вони є єдиним засобом протириєцидивного лікування. Фітотерапію потрібно більш широко впроваджувати для реабілітації та поліпшення здоров'я дітей безпосередньо в умовах школи. Не менш важлива і порівняно легка доступність лікарських засобів рослинного походження [1, 7]. До того ж у наші дні спостерігається дефіцит ліків для лікування психічної та фізичної перевтоми, стресових станів, виснаження нервової системи тощо [9].

Серед цілющих рослин на особливу увагу в педіатрії заслуговує валеріана лікарська (*Valeriana officinalis L.s.l.*) [15–17] — надійний заспокійливий та спазмолітичний засіб, один з найкращих фіtotранквілізаторів. ЇЇ однаково високо цінують як у традиційній, так і в науковій медицині. З підземних органів рослини готують ліки, які урівноважують співвідношення збуджуючого та гальмівного процесів у головному мозку, зокрема у поєднанні з бромідами. Крім того, вони виявляють ще до 40 фармакологічних ефектів, але основним є седативний. При цьому зменшується подразнюваність, уразливість, ранимість, згладжуються коливання настрою, зникають плаксивість, скильність до різноманітних функціональних спазмів, зокрема венозних судин серця, кишечника, шлунка, нормалізується сон, потенціюється дія інших седативних та снодійних засобів тощо [3, 13–15]. Не слід забувати слова одного з визначних сучасних терапевтів Б.С.Вотчала про значення цієї рослини: “Валериана только на первый взгляд не очень эффективное успокаивающее средство. Обнаружено, что она оказывает действие, в некоторых чертах подобное аминазину. Она снимает беспокойство. Не даёт никаких побочных эффектов и при правильном применении является очень ценным препаратом” [17].

Валериана призначається дітям в комбінації з іншими лікарськими рослинами з урахуванням терапевтичної дії останніх, для лікування не тільки основного, а і супутніх захворювань. При цьому доцільніше вживати прості фіtokомпозиції з двох—трьох компонентів і значно рідше — більш складні, оскільки траволікування потребує тривалого часу. При хронічному перебігу хвороби в періоди сезонних загострень необхідні профілактичні курси лікування. Проте слід ураховувати непереносність окремих рослин і не використовувати сильнодіючі рослини або ті, що в значних дозах викликають токсичну дію [10].

У науковій медицині застосовуються лікарські форми з подрібнених кореневищ та коренів в упаковці та брикетах, з яких готують настій, відвар, настойку, густий та рідкий екстракти, драже (таблетки). Валериана входить до складу численних комбінованих препаратів — мікстур, настоїок, екстрактів собачої кропиви серцевої, м'яти перцевої, конвалії травневої, глоду колючого, а також до складу крапель та заспокійливих фіtokомпозицій, зборів тощо. На жаль, у педіатрії недостатньо вживаються порошок з кореневищ та коренів валеріани, сік з підземних або надземних органів, тобто концентрати різноманітних природних сполук у нативному стані, мацерати, ванни, мікроклізми, арома- або аерофітотерапія, чимало фіtokомпозицій традиційної медицини з валерианою, тим більше, що фітотехнологічні розробки, незважаючи на їх перспективність, у т.ч. і препаратів валеріани в Україні, Росії та інших країнах Співдружності, значно відстають від зарубіжних [4, 11].

Частіше інших у педіатрії вживають валеріановий настій, який готують з 2 г офіцинальної сировини на 100 мл води. Його дають дітям раннього віку по чайній ложці, 4–7 років — по десертній, а після 7 років — по столовій ложці 3–4 рази протягом дня до їди. Для дітей молодшого шкільного віку ефективнішим може бути більш концентрований настій (6 г сировини на 180 мл води). Від болю в животі, нудоти, судом немовлятам дають кожної півгодини по чайній ложці відвару,

приготовленого з чайної ложки подрібнених кореневищ з коренями. Кишкові коліки заспокоюють також мікроклізми з відварам валеріані [15].

Не менш відомі у педіатрії настойка і таблетки екстракту валеріані. Так, при переляку з конвульсіями дітям старшого віку пропонують 5 раз на день по 7–10 крапель настойки в чайній ложці води. Як правило, протягом дня дитина вживає стільки крапель настойки на прийом, скільки їй років. Екстракт валеріані в таблетках дають дітям раннього віку по півтаблетки, 4–7 років — по таблетці, школярам — по 1–2 таблетки на прийом 3–4 рази на день. Проте більш виражену седативну дію виявляє свіжоприготовлений настій валеріані [10].

Основні показники для застосування настою, відвару та галенових препаратів валеріані — підвищена нервова збудливість, розлади сну, вегетативний невроз з порушенням функції серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [5].

Не меншу зацікавленість у педіатрії викликають і зарубіжні препарати валеріані. Так, валдисперт пропонують дітям неспокійним, нервовим, не здатним до концентрації уваги. Для нього характерна помірна заспокійлива дія, яка не супроводжується сонливістю, почуттям втоми, лікарської залежності і не обмежує розумових та фізичних здібностей. Препарат показаний при неспокої, нервовому перебудженні, напруженому чеканні, легких порушеннях вегетативної нервової системи [12]. Дозування препарату залежить від тяжкості невротичних проявлень.

При дитячих церебральних паралічах, хворобах у новонароджених, для яких характерне порушення рухових функцій (паралічі, парези, атаксії, гіперкінезі), застосовують фітокомпозицію з кореневищ та коренів валеріані, трави звіробою, листя м'яти перцевої (по 10 г кожної сировини) та коренів полину звичайного (20 г). Столову ложку суміші заливають склянкою окропу, настоюють 30 хв, проціджують і дають по столовій ложці протягом дня до їди.

При хворобі дітей раннього віку на спазмофілію, яка характеризується схильністю до тонічних та клонічно-тонічних конвульсій у результаті гіпокальціємії, ефективний збір з рівних частин кореневищ та коренів валеріані, трави вересу звичайного, листя м'яти, квіток липи та маку-самосійки. 30 г суміші заливають 1 л окропу, витримують протягом 15 хв, проціджують і приймають по 100–150 мл на день, додаючи щоразу одну ложку настойки плодів глоду з медом.

При цій же хворобі можна використовувати також досить складну фітокомпозицію з сировини валеріані, коренів цикорію звичайного, трави буркуну лікарського, сунціці лісової, рутки аптечної, чебрецю, сон-трави, листя розмарину лікарського, квіток дивини, шишок хмелю та плодів глоду — надійний у традиційній медицині заспокійливий засіб з вираженими знеболюючими, спазмолітичними та снодійними властивостями.

При артеріальній гіpertензії, гіпотонії, вадах серця, хворобах шлунково-кишкового тракту, шкіри, хореї, меланхолії, іпохондрії, арахноїдіті, менінгіті, енцефаліті у традиційній медицині вживають різноманітні лікарські форми з валеріані. Крім того, в останніх трьох випадках в уражене місце із зовнішнього боку 2–3 рази протягом дня втирають у шкіру голови ще і концентрований екстракт родовика лікарського. Лікування тривале.

Щоб немовлята краще спали, їх купают у відварі з кореневищ та коренів валеріані. При епілепсії та судомах через день готують валеріанові купелі перед сном. При цьому 12 ложок сировини валеріані заливають 3 л окропу, витримують на водяному огрівнику 15–30 хв, проціджують, віджимають, розводять до температури 37–40 °C і купают дітей протягом 15–17 хв. Інколи неспокійні дитині достатньо покласти жменьку коренів валеріані під подушку. Під дією тепла з рослини випаровується ефірна олія, що є однією з основних діючих речовин рослини, і надходить в організм через слизову оболонку дихальної системи [17].

Добре зарекомендував себе як оздоровчий та заспокійливий засіб при скарлатині та запаленні легень порошок валеріані [15].

Досить виражений антиалергічний ефект виявляється при алергодерматозах у дітей при лікуванні шлунковими краплями з настоюок валеріани, полину гіркого, м'яти та беладонни у співвідношенні 4:3:2:1 разом з екстрактом елеутерокока. Препарати призначають одночасно в дозі по одній краплі на рік життя дитини тричі на день за 5—10 хв до їди як при загостренні алергічного захворювання, так і поза нього. Перший курс становить 10—12 тижнів безперервного лікування. В гострий період хвороби можливе сполучення їх з хіміотерапевтичними засобами, які потім відмінюють. Екстракт елеутерокока дають не пізніше як за 2—3 год до сну, оскільки він погіршує засипання, а шлункові краплі, навпаки, краще давати перед сном, ураховуючи їх заспокійливу дію [6].

У дитячому віці найчастіше зустрічається атопічна форма бронхіальної астми та хронічного астматичного бронхіту. Головне — зменшити частоту нападів астми та їх тяжкість. При траволікуванні зазначений збір знімає спазм, поліпшує умови відходження харкотиніння, зменшує запалення та алергічну реакцію, поліпшує діяльність серцево-судинної та дихальної систем. Прикладом фітокомпозиції при цих захворюваннях є збір з кореневищ та коренів валеріани (1 ч.), трави ефедри (2 ч.), листя берези (3 ч.) та квіток ромашки аптечної (5 ч.). Зазначену суміш (6 г) подрібнюють на кофемолці, настоюють у 250 мл окропу в термосі протягом 2 год і приймають по 1/4 склянки 4 рази на день після їди. Використовують також більш складний збір, до складу якого входять у рівних кількостях кореневища та корені валеріани, корені оману, корені солодки, кульбаби, підбілу звичайного, листя подорожника, трави фіалки триколірної, череди трироздільної, цмину піскового та плодів шипшини. 8 г суміші заливають 250 мл окропу, кип'ятять на водяному огрівнику протягом 15 хв, настоюють у теплі протягом 2 год і вживають як у передньому випадку. Слід зазначити, що дози наведені для дітей віком 10—14 років. Залежно від віку дитини від цієї дози беруть: до 6 місяців — 1/8, від 6 місяців до року — 1/7, від одного року до двох — 1/6, від 2 до 3 років — 1/5, від 3 до 4 — 1/4, від 4 до 6 — 1/3, від 6 до 8 років — 1/2, від 8—10 — 3/4 частини, а старше 14 років — півтори дози. Якщо виходити з дози для дорослого, то вона становить: для дітей до 6 місяців — 1/10, від 6 місяців до року — 1/8, від року до 2 — 1/7, від 2 років до 3 — 1/6, від 3 до 4 — 1/5, від 4 до 6 — 1/4, від 6 до 8 — 1/3, від 8 до 10 — 1/2, від 10 до 14 — 3/4, від 14 до 18 років — 3/4 частини або повну дозу [2].

При страху перед нападом або при самому нападі бронхіальної астми можливий прийом настою з рівних частин кореневищ та коренів валеріани, листя м'яти, квіток ромашки, коренів солодки, плодів фенхелю і трави чебрецю.

При артеріальній гіпертензії у дітей показані фітокомпозиції, до складу яких входять у рівних кількостях нижче наведені лікарські рослини.

Кореневища та корені валеріани, трава материнки, спориш, суниці лісової, квітки липи, нагідок, плоди кропу та ниркового чаю.

Кореневища та корені валеріани та солодки, шишки хмелю, квітки сухоцвіту багнового, листя малини лісової, підбілу звичайного, берези, квітки калини і трава вересу.

В обох випадках 10 г суміші заливають 300 мл окропу, кип'ятять на водяному огрівнику протягом 10 хв, настоюють у теплі протягом 2 год і п'ють по 1/4 склянки 4 рази на день (останній раз перед сном).

Кореневища та корені валеріани, листя берези та м'яти, трава хвошу, грициків та буркуну лікарського, плоди льону.

8 г суміші витримують у термосі в 250 мл окропу протягом 4 год і дають дітям, як у попередніх випадках.

Кореневища та корені валеріани, трава собачої кропиви серцевої, квітки сухоцвіту, деревію, плоди горобини звичайної, омели білої, листя берези, трава петрушки городньої та плоди моркви.

10 г суміші кип'ятять 3 хв у 300 мл окропу, витримують протягом години та приймають по 1/4 — 1/3 склянки 4 рази на день.

Одночасно із зборами використовують напар з кореневищ та коренів валеріани, для приготування якого беруть 4 г сировини на 100 мл окропу, кип'ятять 3 хв, настоюють годину і вживають по 2 столові ложки тричі протягом дня [2].

При психоемоційних навантаженнях корисний збір з рівних частин коренів валеріани, трави собачої крапиви серцевої, сухоцвіту та хвоща польового.

Якщо артеріальна гіпотеноза супроводжується підвищеною збудливістю, подразнювальністю, то рекомендують нижченаведені фітокомпозиції з різних кількостей лікарських рослин.

Кореневища та корені валеріани, трава звіробою, квітки ромашки або трава чистотілу звичайного.

6 г суміші яких нагрівають на водяному огорівнику, не доводячи до кипіння, протягом 15 хв, настоюють протягом години та приймають по 1/4 склянки тричі на день до їди.

Кореневища та корені сировини валеріани, корінь родіоли рожевої, трава звіробою, квітки ромашки, листя м'яти, плоди шипшини і трава полину звичайного.

Кореневища та корені валеріани, корінь родіоли рожевої, квітки нагідок, трава меліси та плоди шипшини.

Для приготування двох останніх фітокомпозицій 8 г суміші заливають 250 мл холодної води, настоюють 8 год, доводять до кипіння, охолоджують і п'ють по 1/3 склянки тричі на день.

При нейроциркуляторній дистонії п'ють по 1/4 склянки тричі протягом дня настій з 5 г кореневищ та коренів валеріани, який настоюють у термосі у 200 мл окропу протягом 4 год, або фітокомпозиції 8—10 з рівних частин лікарських рослин.

Кореневища та корені валеріани, трава вересу та звіробою, плоди шипшини.

Кореневища та корені валеріани, квітки ромашки, нагідок, трава меліси та чебрецю, плоди шипшини.

8 г першої або другої суміші заливають 250 мл окропу, вносять у водяний огорівник, витримують у теплі 30 хв і вживають по 1/4 склянки тричі на день.

Кореневища та корені валеріани, трава собачої крапиви серцевої, листя подорожника, квітки нагідок, плоди кропу, трава вероніки (по 1 ч.), трава чебрецю та звіробою, плоди шипшини (по 3 ч.) та листя ожини (2 ч.).

6 г суміші заливають 250 мл окропу, кип'ятять 3 хв, настоюють у теплі одну годину і приймають після їди, як зазначено вище.

У гострий період ревматизму вживають по 1/4 склянки 4 рази на день за 30 хв до їди настої, які готують з рівних частин нижченаведених лікарських рослин. Кореневища та корені валеріани, солодки, листя берези, суниці лісової, трава буквиці лікарської, гадючника в'язолистого, шавлії лікарської, квітки кульбаби та пагони чорници.

Кореневища та корені валеріани, лопуха, дягель, буркуну, гадючника, меліси, квітки конюшини лугової, кульбаби, пелюстки троянд червоної та листя смородини чорної.

У першому випадку 10 г суміші настоюють у 250 мл холодної води протягом 8 год, доводять до кипіння, кип'ятять 2 хв, охолоджують і проціджають, у другому — 8 г суміші нагрівають без кипіння на водяному огорівнику у 250 мл окропу і витримують у теплі протягом години.

Ці збори вважаються ефективними також при вадах серця у дітей. В останньому випадку можливе вживання в тій самі дозі фітокомпозицій з рівних частин лікарської рослинної сировини.

Кореневища та корені валеріани, листя брусниці, суниці лісової, м'яти, пагони багна звичайного, трава материнки, квітки конюшини, пелюстки троянд білої, трава хвоща польового, плоди глоду.

Кореневища та корені валеріани, пагони багна, листя брусниці, трава вересу, собачої крапиви серцевої, корені солодки, трава деревію, чебрецю, вовчуగа польового, листя берези, трава зніту.

В обох випадках 10 г суміші кип'ятять протягом 3 хв у 250 мл окропу і настоють у теплі 2 год [2].

При запамороченні та сильному серцебитті п'ють настій збору з однакових кількостей кореневищ та коренів валеріани, трави звіробою, деревію та листя меліси, а при болю в серці та прискореному серцебитті — фітокомпозицію до складу якої входять кореневища та корені валеріани, собачої кропиви серцевої (по 2 ч.), плоди анісу і трава деревію (по 1 ч.).

При гострому гастриті інколи вживають 4 рази на день по 1/4 склянки настій, який готують з рівних частин кореневищ та коренів валеріани, трави деревію, квіток нагідок, плодів льону і трави підбілу. 10 г суміші зазначених рослин заливають 250 мл окропу, кип'ятять на водяному огрівнику протягом 15 хв і настоють протягом години, а при хронічному гастриті — настій з тих же кількостей коренів валеріани, аїру тростинного, квіток цмину, волошки синьої, пагонів сухоцвіту багнового, плодів кмину, трави підбілу звичайного, кори верби білої та моху ісландського, 6 г суміші яких заливають 250 мл окропу, нагрівають на водяному огрівнику протягом 10 хв, настоють у теплі протягом години і п'ють за 15 хв до їди.

При спазмах і метеоризмі може бути використаний збір з рівних частин кореневищ та коренів валеріани, листя м'яти, квіток ромашки та плодів фенхелю або дещо простіша композиція з кореневищ та коренів валеріани (4 ч.), квіток ромашки (5 ч.) та плодів кмину (1 ч.), а при сильному болю у шлунку — суміш із кореневищ та коренів валеріани, трави деревію та квіток ромашки. Проти солітера ефективний збір із рівних частин кореневищ і коренів валеріани, кори та плодів жостера, листя м'яти, трави полину, квіток пижма звичайного, плодів дикої моркви, а при гельмінтозах взагалі — фітокомпозиція, до складу якої входять кореневища та корені валеріани, корені оману, листя берези, трава полину звичайного (по 2 ч.), трава омели, шишкі хмеля (по 3 ч.), трава золототисячника (4 ч.), пижма, звіробою (по 5 ч.) та плодів жостера прононосного (1 ч.) [8].

Більш широке застосування знаходять збори з валеріаною при хворобах печінки. Так, при дискінезії жовчних шляхів приймають по 1/4 склянки 4 рази на день за 30 хв до їди настій, приготовлений з фітокомпозиції, до складу яких входять в однакових кількостях:

кореневища та корені валеріани, трава бобівника трилистого, квіток волошки синьої, трава звіробою, листя м'яти та плоди шипшини;

кореневища та корені валеріани, трава звіробою, полину гіркого, собачої кропиви серцевої, квіток нагідок та листя берези, 8 г суміші яких заливають 250 мл окропу, кип'ятять 3 хв і настоюють протягом години;

кореневища та корені валеріани, трава звіробою, плоди шипшини, трава полину звичайного та листя берези, 10 г суміші яких настоюють в термосі у 300 мл окропу протягом 4 год, доводять до кипіння, кип'ятять 3 хв.

При холециститі добре зарекомендував себе збір із кореневищ та коренів валеріани, трави звіробою, листя кропиви дводомної, шавлії, плодів шипшини, цмину, листя берези, суниці лісової і трави полину звичайного, 8 г суміші яких настоюють у термосі в 250 мл окропу протягом 8 год, доводять до кипіння, кип'ятять 3 хв, охолоджують і вживають по 1/4 склянки тричі на день за 20 хв до їди. При початковій стадії гепатиту у період перед жовтяницею рекомендують вжити фітокомпозицію з кореневищ та коренів валеріани (1 ч.), листя м'яти, плодів барбарису, глоду та кореневищ кульбаби (по 2 ч.), при хронічному гепатиті — збір із сировини валеріани, трави деревію, листя кропиви, плодів шипшини, всіх частин суниці лісової та коренів цикорію або ж із сировини валеріани, коренів аїру, листя м'яти, плодів фенхелю, шипшини, квіток цмину, пагонів смородини чорної, трави перстачу гусячого та кропиви глухої.

В обох випадках 6 г суміші витримують у термосі у 250 мл окропу протягом 4 год, після чого кип'ятять 3 хв, настоюють у теплі 30 хв і п'ють по 50 мл 4 рази на день через 15 хв після їди [2].

При цукровому діабеті заслуговує на увагу фітокомпозиція з рівних частин кореневищ та коренів валеріани, квіток ромашки, листя брусниці, чорниці, трави козлятника лікарського та лушпиння квасолі звичайної або ж із кореневищ та коренів валеріани, кульбаби, плодів кропу, шипшини, трави меліси, шавлії, лушпиння квасолі, бруньок бузку та пагонів чорниці, 8 г суміші яких варять на водяномуogrівнику так, щоб не кипіло, в 250 мл окропу, настоюють у теплі протягом години і вживають по 1/4 склянки 4 рази на день до їди.

Належне місце повинно знайти траволікування нейродерматозів. При цьому можуть бути використані наступні фітокомпозиції з рівних частин лікарських рослин.

Кореневища та корені валеріани, квіток ромашки, трава материнки, листя меліси, плоди анісу, ісландський мох та листя берези;

кореневища та корені валеріани, корені оману, плоди льону, листя м'яти, трава череди, цмину, чистотілу та листя евкаліпту.

І в першому, і в другому випадках 20 г суміші заливають 500 мл окропу, кип'ятять протягом 5 хв, витримують у термосі 3 год і використовують для примочування та обмивання уражених місць. Для прийому всередину застосовують збори з рівних частин нижчепереліканих лікарських рослин.

Кореневища та корені валеріани, трава материнки, листя меліси, ісландський мох, квітки ромашки, корені солодки, трава чебрецю, чистотілу, листя евкаліпту та берези;

кореневища та корені валеріани, бобівника, листя меліси, квітки фіалки, плоди кмину, шипшини, листя берези, пагони чорниці, трава зніту;

кореневища та корені валеріани, плоди анісу, листя брусниці та барвінку, корені гірчака зміїного, ісландського моху, пагони сухоцвіту та обліпихи крушиновидної.

В усіх випадках 8 г суміші заливають 250 мл окропу і кип'ятять 3 хв, витримують у термосі протягом 3 год і вживають по 1/4 склянки 4 рази на день після їди. Після того як зникнуть шкірний свербіж та інші прояви хвороби приймають 4–5 разів на день після їди по 50 мл настою. Для приготування настою 8 г кореневища та коренів валеріани заливають 250 мл окропу і кип'ятять в закритій посудині протягом 3 хв.

При діатезах та юнацьких вуграх показаний збір із кореневищ та коренів валеріани, листя м'яти та подорожника, трави чебрецю, череди трироздільної, шишок хмелю, листя калини, соломи вівса і трави петрушки, 6 г суміші яких заливають 200 мл окропу і кип'ятять 3 хв, настоюють у теплому місці протягом години, а потім п'ють по 50 мл 3–4 рази на день через 30 хв після їди [2].

Для лікування вугревого висипу готують також маску з кореневищ та коренів валеріани. При цьому 20 г сировини розпарюють у 50 мл теплої води, наносять на очищену шкіру обличчя, накривають складеною в 3–4 шари марлею і тримають протягом 15–20 хв. Процедуру повторюють через день протягом 4 тижнів.

У домашніх умовах досить корисні чайні бальзами. Так, загальнозміцнюючу протипростудну дію виявляє суміш із кореневищ та коренів валеріани, трави чебрецю (по 1 ч.), квіток звіробою, листя м'яти (по 2 ч.) та чорного байхового чаю (10 ч.), особливо з медом. Тим більше це чудовий напій після перебування на холоді. Тонізує організм суміш із кореневищ та коренів валеріани, листя евкаліпту (по 0,2 ч.), квіток звіробою, трави материнки, листя м'яти, квіток липи, трави підбілу, плодів шипшини, кукурудзяних приймочок (по 1 ч.) та чорного чаю (50 г) [8].

## Висновок

Показано, що препарати із кореневищ та коренів валеріани мають широке застосування в педіатрії як один з найкращих фітотранквілізаторів.

1. Ваулина О.В., Касаткин В.Н., Чечельницкая С.М. // Практ. фитотерапия. — 1997. — № 1. — С. 29–30.

2. Гажев Б.Н., Виноградова Т.А., Мартынов В.К. и др. Лечение детей лекарственными растениями. — С.-Петербург, 1995. — 284 с.
3. Гиндикин В.Я. Травы, нервы, возраст. — М.: Крон-Пресс, 1996. — 388 с.
4. Дроговоуз С.М., Фурса Н.С., Спиридонов В.Н. и др. // Состояние и перспективы современного лекарствоведения: Матер. Науч.-практ. конф., посв. 15-летию фармац. ф-та ЯГМА. — Ярославль, 1997. — С. 133—134.
5. Завадский В.Н., Корсун В.Ф., Фурса С.Н. // Там же. — С. 192.
6. Еренков В.А. Рецептурный справочник врача-педиатра. — К.: Здоров'я, 1994. — 512 с.
7. Кушнир В.П., Савченко Л.В. // Практ. фитотерапия. — 1997. — № 2. — С. 11—12.
8. Нестеровская Л.Ю., Рендюк Т.Д., Спешилов Л.Я. и др. Энциклопедия травяных чаев: Рекомендации фитотерапевтов и астрологов. — М.: Крон-Пресс, 1997. — 584 с.
9. Соколов С.Я., Корсун В.Ф. // Практ. фитотерапия. — 1997. — № 2. — С. 3—5.
10. Соколов С.Я., Корсун В.Ф., Касаткин В.Н. и др. Фитотерапия в педиатрической практике: Методическое пособие. — М., 1994. — 146 с.
11. Спиридовон В.Н., Цуркан А.А., Фурса Н.С. // Человек и лекарство: Тез. докл. IV Рос. нац. конгресса. — М., 1997. — С. 341.
12. Справочник : Лекарственные препараты зарубежных фирм в России / Редакторы-составители Н.Б. Николаева и др. — М.: АстраФармСервис, 1993. — 717 с.
13. Справочник практического врача. — 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Баян, 1993. — 608 с.
14. Фурса Н.С., Завадский В.Н., Фурса С.Н. и др. // Новости медицины и фармации Яринвест Медикал. — 1997. — № 2. — С. 50—53.
15. Фурса Н.С., Корниевский Ю.И., Мазур И.А. Валериана — корень жизни. — Запорожье, 1996. — 123 с.
16. Фурса Н.С., Фурса С.Н. // Фармация. — 1992. — № 4. — С. 89—92.
17. Фурса Н.С., Фурса Т.П. // Мир огненный. — 1997. — № 1/12. — С. 90—100.

Надійшла до редакції 28.07.99.

*С.М.Фурса, А.О.Цуркан, Г.Ю.Стельмах, М.С.Фурса,  
Т.М.Николаєва, В.М.Спіридонов*

#### НЕКОТОРЫЕ ВАЛЕРИАНОСОДЕРЖАЩИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПЕДИАТРИИ

Приведен ряд фитокомпозиций, в состав которых входят корневища и корени валерианы, показано их применение в педиатрии как одного из лучших фитотранквилизаторов.

*S.M.Fursa, A.O.Tsyrgan, G.U.Stelmarh, M.S.Fursa, T.M.Nikolaeva, V.M.Spiridonov*

VALERIAN CONTAINING PHYTOCOMPOSITIONS PRESCRIBED IN CHILDREN AGE

#### SUMMARY

Valerian containing phytocompositions made showed promising results to be used in pediatry for treatment of a number of diseases in children age.

*Do уваги науковців!*

#### ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ОРГАНІЗАЦІЮ ІІ НАЦІОНАЛЬНОГО З'ЄЗДУ ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ

*Шановні колеги!*

XXI століття ставить складні проблеми перед людством, вирішення яких обумовлює новий рівень вимог до фармакологічної науки, необхідність поєднання зусиль фармакологів та спеціалістів інших галузей.

Минуло вже п'ять років з часу проведення І Національного з'їзду фармакологів України. За цей період науковцями отримані нові результати в галузі експериментальної та клінічної фармакології і фармації, виникло багато нагальних питань, які потребують фахового обговорення.

Академія медичних наук, Міністерство охорони здоров'я, Асоціація фармакологів України, Державний фармакологічний центр, Інститут фармакології та токсикології, Дніпропетровська медична академія проводять

## II Національний з'їзд фармакологів України “Сучасні ліки – ХХІ століттю”.

З'їзд відбудеться 2–4 жовтня 2001 року у м. Дніпропетровську.

Головні наукові напрямки з'їзду:

- проблеми експериментальної та клінічної фармакології і фармації, моделювання патологічних станів, токсичність лікарських засобів, фармакокінетика;
- стан та перспективи розробки і впровадження нових лікарських засобів;
- фармакотерапія найбільш розповсюджених соціальних захворювань (психічні, серцево-судинні, бронхо-легеневі, туберкульоз, хвороби, які передаються статевим шляхом, професіональні, інфекційні, акушерсько-гінекологічні захворювання);
- досягнення та перспективи в лікуванні захворювань матері та дитини, герiatricії фармакології;
- забезпечення лікарськими засобами населення України. Реєстрація лікарських препаратів.

Наукова програма з'їзду передбачає пленарні, секційні та постерні засідання, актові лекції, сателітні симпозіуми та ін.

Планується видання матеріалів з'їзду у вигляді збірника наукових праць.

Запрошуємо Вас взяти участь у проведенні II Національного з'їзду фармакологів України.

Заявки і тези доповідей просимо надсилати до 15 лютого 2001 року на адресу:

03057, м. Київ-57, вул. Е.Потьє, 14, Інститут фармакології та токсикології АМН України, С.В.Покровський.

За довідками звертатися за телефонами у м. Києві:  
(044)446-78-62; 446-42-56.

*Оргкомітет*

### Вимоги щодо оформлення тез

1. Назва роботи (заголовними літерами) через 1,5 інтервалу між рядками.
2. Ініціали та прізвище автора(ів). Назва установи.
3. Автор представляє одну самостійну роботу та не більше однієї у співавторстві.
4. Текст обсягом не більше однієї сторінки форматом А-4 надається на папері та в електронному варіанті (файл у форматі Майкрософт Офіс 97, шрифт 12. Нью Таймс Роман), друкується через 1,5 інтервалу без таблиць, рисунків та переліку літературних джерел.

Структура тез: вступ, мета, методи, результат та обговорення, висновки.

Параметри сторінки ( поля): ліве – 3 см, праве – 1 см, верхнє – 2,5 см, нижнє – 2 см.

5. Кількість примірників – 2 з підписом, адресою і телефоном автора на другому примірнику.

При недотриманні зазначених вище вимог тези не прийматимуться.

*Приклад:*

### МАГІСАЗОЛ – НОВА ФАРМАКОЛОГІЧНА РЕЧОВИНА МЕТАБОЛІЧНОГО ТИПУ

В.І.Трескач, О.А.Лисенко. Луганський медуніверситет

Вступ • Мета • Методи • Результат та обговорення • Висновки.

**АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ,  
ОПУБЛІКОВАНИХ У "ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ"  
ЗА 2000 РІК**

- Абу Захер Кхалед 5(92)  
Андронаті С.А. 2(61)  
Антоненко О.В. 1(82)
- Бабич П.М. 6(14)  
Бабський А.А. 4(24), 5(11), 6(90)  
Базікіна Н.І. 5(81)  
Барабой В.А. 1(69)  
Барвінченко В.М. 2(84), 6(66)  
Басовський А.А. 4(40), 5(11)  
Баула О.П. 4(15)  
Безверха І.С. 1(50)  
Безуглій П.О. 1(75)  
Беліков В.В. 3(93)  
Бідніченко Ю.І. 6(63)  
Бітерякова А.М. 2(35)  
Блажеєвський М.Є. 1(82)  
Бобкова Л.С. 4(61)  
Бовкуненко О.П. 5(81),  
Борисенко О.І. 6(85)  
Борищук В.О. 2(22), 5(51)  
Буньківська А.С. 1(50)
- Важнича О.М. 2(65), 3(84)  
Валітова Л.М. 1(41)  
Варченко В.Г. 3(47)  
Василишин І.Р. 3(68)  
Василюк Я.І. 3(88)  
Васильєва О.А. 4(95)  
Васнецова О.А. 2(35)  
Ветютнева Н.О. 4(76)  
Вишневський І.А. 4(51)  
Вікторов О.П. 2(110), 3(103)  
Волькович О.О. 5(78)
- Гасюк Г.Д. 2(43), 3(7)  
Геваза Ю.І. 4(3)  
Герасимчук Т.В. 2(16), 5(64)  
Глухова О.І. 1(86)  
Глушко 6(48)  
Головкін В.В. 5(51), 6(40)  
Головкін В.О. 6(40)  
Голуб А.Г. 6(32)  
Гончарик В.П. 4(56), 5(55)  
Гончарук О.В. 4(56)  
Горбань Є.М. 2(105)  
Горішній В.Я. 3(60)  
Горлачова І.В. 1(75)  
Горохова О.В. 1(75)  
Горчакова Н.О. 2(105)  
Григор'єва Н.П. 1(101)  
Григорович О.В. 5(86)  
Гризодуб О.І. 5(68)  
Гриценко В.Ф. 4(56)  
Громова З.Ф. 2(49)  
Громовик Б.П. 1(34), 2(22), 3(7), 4(32), 5(20), 6(3)  
Губський Ю.І. 5(102)  
Гудзенко О.П. 2(41)  
Гудивок Я.С. 3(88)
- Данилова О.І. 5(72)  
Данко М.Й. 3(75)  
Дев'яткіна Т.О. 2(65)  
Дерімедвідь Л.В. 1(95), 2(69)  
Деркач А.І. 6(83)  
Дзятковська Н.М. 3(75)  
Дмитруха В.С. 4(3)  
Дмитрієвський Д.І. 4(37)  
Долінський Л.Б. 4(24)
- Долотова Т.М. 3(61)  
Доля В.С. 3(91)  
Дорошенко А.О. 5(86)  
Дорошенко Т.Ю. 4(15)  
Дръомова Н.Б. 1(24)  
Дячишин Р.І. 3(68)
- Євдокімова В.О. 2(52)  
Євтушенко О.М. 3(13)  
Єгоров І.А. 6(74)  
Єфімов А.С. 3(48)
- Железний О.О. 1(59), 4(9)  
Журавльов М.С. 5(92)
- Загорій В.А. 1(41), 4(15), 5(11), 6(90)  
Заліська О.М. 1(45), 2(10), 3(19), 4(20),  
5(15), 6(17)  
Зареченський М.А. 2(75)  
Зарума Л.Є. 3(68)  
Захарченко А.С. 6(40)  
Зволінська Н.М. 4(65)  
Зленко О.Т. 6(48)  
Зорін А.М. 6(40)
- Івон Т.О. 1(86)  
Ісаєв С.Г. 1(72), 6(52)
- Кабачна А.В. 1(41)  
Кадієва М.Г. 5(31)  
Калащенков В.П. 1(80), 3(61)  
Картиш А.П. 1(4), 2(105)  
Картмазова Л.С. 4(90, 95)  
Касперський В.О. 4(56), 5(55)  
Кахановський Ф.М. 1(91), 2(57)  
Кизим О.Г. 2(75)  
Кисличенко В.С. 5(78), 6(85)  
Клюєва Р.Г. 1(82)  
Коваленко С.І. 2(52)  
Ковалев В.М. 4(95), 5(92)  
Ковальова А.М. 4(81), 6(77)  
Кожара Л.І. 4(56), 5(55)  
Кожух І.О. 5(78)  
Козак О.В. 5(20)  
Козак У.М. 5(20)  
Козеренко О.Л. 2(88), 3(79)  
Колосова О.Л. 2(35)  
Комісаренко С.М. 6(83)  
Коритнюк Р.С. 1(106), 6(32)  
Корнієвська В.Г. 3(95), 5(90)  
Коротко О.Ш. 2(3)  
Косих О.Ю. 2(88), 3(79)  
Костенчук М.М. 5(59)  
Косяченко К.Л. 4(51)  
Кот Т.А. 5(51)  
Кравчина Т.С. 5(68)  
Краснікова Т.О. 4(95)  
Краснокутський А. 3(31)  
Кривцанова Н.М. 2(61)  
Кузьменко І.Й. 6(55)  
Купраш Л.П. 2(105)  
Кухар О.О. 2(22), 3(7), 4(32)
- Лагунова А. 3(31)  
Лапач С.М. 6(14)  
Лесик І.П. 3(95), 6(55)  
Лесик Р.Б. 1(80), 3(68), 4(59)  
Лисак Г.М. 5(6)  
Литвиненко В.І. 4(90)

- Литвинова Л.О. 2(61)  
 Ліпкан Г.М. 4(86)  
 Ліпковська Н.О. 6(66)  
 Лозинський М.О. 4(3)  
 Лопатинська О.І. 6(9)  
 Луценко Р.В. 2(65)  
 Ляхов С.А. 2(61)
- Мазур І.А. 2(52)  
 Макаренко О.Г. 5(64)  
 Маковецька О.Ю. 3(53), 5(40), 6(44)  
 Мартинов А.В. 5(78)  
 Мартюшова В.М. 4(65)  
 Марченко К.Г. 2(91)  
 Матвієнко Д.Ю. 6(69)  
 Махновський М.К. 4(3)  
 Мащенко Т.М. 3(100)  
 Медведєва Т.В. 3(64)  
 Мешковський А.П. 6(24)  
 Мещишен І.Ф. 1(101)  
 Минка А.Ф. 1(80), 3(61)  
 Мнушко З.М. 3(13), 5(6)  
 Мозуль В.І. 3(91)  
 Москва Д. 6(9)  
 Москаленко О.О. 4(76)  
 Мужановський Е.Б. 6(59)
- Назаренко Т.М. 3(93)  
 Нежувака В.В. 4(51)  
 Нейко Є.М. 3(88)  
 Ніколаєва Т.М. 6(93)  
 Ніколаєвський А.М. 5(81)
- Овруцький В.М. 4(61)  
 Овруцький О.В. 3(70), 4(61)  
 Оганесян Е.Т. 5(31)  
 Огороднік В.В. 6(90)  
 Оккерт І.Л. 4(90)  
 Олійник П.В. 2(43)  
 Олійник С.А. 2(105)  
 Орел В.Е. 3(75)
- Павличко С.С. 5(47)  
 Параніч А.В. 5(86)  
 Параніч В.А. 5(86)  
 Паховчишин С.В. 4(56)  
 Печерська О.П. 4(51)  
 Печерський П.П. 4(51)  
 Петухова О.І. 6(48)  
 Погорелій В.К. 2(84), 6(66)  
 Полова Ж.М. 6(74)  
 Пономаренко М.С. 6(90)  
 Попова Н.В. 4(90), 5(78)  
 Приемська В.О. 2(40)  
 Приходько Л.М. 3(3)  
 Пряхін О.Р. 6(40)
- Рибак О.В. 1(98)  
 Роман О.М. 3(60)  
 Рось Ю.І. 3(5)  
 Рошаль О.Д. 5(86)  
 Руденко В.В. 1(106), 2(78), 4(71)  
 Русакова М.Ю. 5(59)  
 Русакова Н.П. 1(72)  
 Руських С.Л. 6(59)
- Сафонова О.Д. 1(89)  
 Свентицька Я.І. 1(89)  
 Семенів Д.В. 3(88), 4(86)  
 Семенів Л.М. 3(88)  
 Сербін А.Г. 3(93)  
 Сергієнко О.О. 6(36)
- Серкова В.К. 2(91)  
 Сибірна Р.І. 2(72)  
 Сибірний А.В. 2(72)  
 Сидоренко Л.В. 1(75)  
 Синічкін А. 3(22)  
 Синяк Р.С. 2(52)  
 Славич А.С. 2(29)  
 Смелянська М.В. 5(78)  
 Смирнова Л.П. 5(31)  
 Собко Н.М. 4(32)  
 Соколова Л.К. 3(48)  
 Спирідонов В.М. 6(93)  
 Стець В.Р. 2(52)  
 Стельмах Г.Ю. 6(93)  
 Стойкова І.Я. 3(91)  
 Страшний В.В. 3(13)  
 Сувейздіс Я.І. 2(61), 5(59)  
 Сур С.В. 1(64), 2(16), 3(95), 4(65), 5(64, 95)  
 Сухін О.П. 6(59)  
 Сятина М.Л. 4(24), 6(90)
- Терещук С.І. 6(9)  
 Терещук Т.О. 6(9)  
 Ткач В.І. 1(86)  
 Ткаченко О.Ю. 6(85)  
 Трохимчук В.В. 3(64), 6(32)  
 Туров В.В. 2(84)
- Українець І.В. 1(75)
- Фартушна Є.А. 6(59)  
 Фартушний А.Ф. 6(59)  
 Філіпенко Т.А. 5(81)  
 Фундитус В.Я. 3(88), 4(86)  
 Фурса М.С. 5(90), 6(93)  
 Фурса С.М. 6(93)
- Хворост О.П. 3(93)  
 Хоменко О.А. 2(61)
- Цвеюк Н.П. 6(9)  
 Циганок Л.П. 1(86)  
 Цуркан А.О. 6(93)  
 Цуркан О.О. 1(3, 59), 2(49), 4(9)
- Чекман І.С. 2(105)  
 Черепак Л.М. 1(95)  
 Черних В.П. 1(13)  
 Чубенко О.В. 6(14)  
 Чуйко Н.О. 4(56), 5(55)  
 Чумак В.Т. 3(40)  
 Чумак Л.П. 1(106)
- Шаповалов В.В. 5(68)  
 Шаповалова В.О. 2(101), 5(68)  
 Шарикіна Н.І. 4(61)  
 Шевченко В.В. 6(59)  
 Шеряков О.О. 1(89)  
 Шишкова Л.О. 2(81)  
 Шматенко О.П. 3(64)  
 Шрам Н.А. 4(37)  
 Шумейко В.М. 4(61)
- Щербак О.В. 2(88), 3(79), 4(29), 6(87)
- Юкало В.Є. 2(72)  
 Юрченко Г.М. 4(37)
- Яковлєва Л.В. 6(69)  
 Яковлєва О.О. 2(91)  
 Яременко В.Д. 1(72)  
 Яремій І.М. 1(101)  
 Яцкевич С.Ю. 6(36)

## До відома науковців!

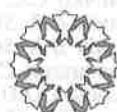
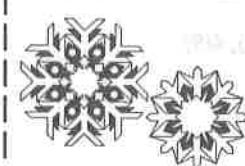
Івано-Франківська державна медична академія оголошує конкурс на за-  
міщення вакантних посад завідувачів кафедр:

- фармацевтичної хімії — доктор фармацевтичних наук;
- аптечної технології ліків — доктор фармацевтичних наук;
- організації та економіки фармації — доктор фармацевтичних наук;
- технології ліків заводського виробництва — доктор фармацевтичних наук.

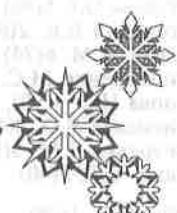
**Довідки за адресою:**

**76000 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2**  
**тел/факс (03422) 2-42-95**

**Ректорат**



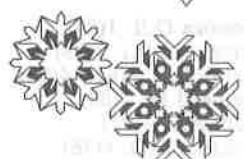
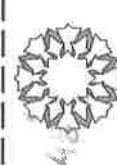
*Сердечно вітаємо велимишановних авторів,  
читачів та прихильників журналу з 2001 роком,  
з Новим тисячоліттям та Різдвом Христовим!*



*Зичимо здоров'я, добробуту, миру і любові!*

*З повагою*

*Редакція*



# ГЕРПЕВІР

*Профілактика та лікування*

*вірусних інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу  
1 і 2 типів, вірусами вітряної віспи й оперізуючого лишаю*



ВАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ”

Україна, 01032, м. Київ,  
вул. Саксаганського, 139,  
тел.: (044) 246-8863, 221-1924;  
тел./факс: (044) 216-1474, 245-7049

# АМОКСИЛ-КМП

*Напівсинтетичний пенициліновий антибіотик широкого спектра дії. Препарат для стартової антибактеріальної терапії найбільш розповсюдженых в амбулаторній практиці інфекцій*

*Перший ключ  
до вирішення  
проблеми...*



20 таблеток  
**«АМОКСИЛ-КМП»**  
по 0,25 г антибіотика



**БАТ “КІЇВМЕДПРЕПАРАТ”**

Україна, 01032, Київ  
вул. Саксаганського, 139,  
тел.: (044) 246-8863, 221-1924;  
тел./факс: 216-1474, 245-7049